

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 001**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2009 PCT/JP2009/068228**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.04.2010 WO10047381**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2009 E 09822078 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018 EP 2356989**

54 Título: **Comprimido estable que contiene un derivado de 4,5-epoximorfinano**

30 Prioridad:

**24.10.2008 JP 2008274579**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**20.03.2018**

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)  
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome  
Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**OHTA, KOTOE;  
TAKAKI, SUGURU y  
HORIUCHI, YASUhide**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 660 001 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Comprimido estable que contiene un derivado de 4,5-epoximorfinano

5 **SECTOR TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un comprimido estable de un derivado de 4,5-epoximorfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

10 **ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA**

Un derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula (I) (descrita a continuación) o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, que es el ingrediente eficaz de la presente invención, tiene un efecto antipruriginoso notorio y se ha dado a conocer como un compuesto eficaz como un medicamento terapéutico para el prurito en una variedad de enfermedades que acompañan al prurito (por ejemplo, véase el documento de patente 1). Sin embargo, se ha sabido que el derivado de 4,5-epoximorfinano mencionado anteriormente es químicamente inestable a la luz, al calor y al oxígeno, y con respecto al procedimiento de estabilización de dicho derivado de 4,5-epoximorfinano, se describe que se puede obtener una composición farmacéutica estable permitiendo que la composición contenga uno o más sacáridos o alcoholes de azúcar y un antioxidante, tal como tiosulfato sódico (véase el documento de patente 2). Sin embargo, cuando los inventores de la presente invención examinaron la formación de comprimidos del derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, se descubrió que, aunque un procedimiento de estabilización conocido convencionalmente en el que se añade un antioxidante, tal como tiosulfato sódico, es eficaz para la estabilización del ingrediente eficaz en forma líquida, en los casos en los que el procedimiento se utiliza para un comprimido, es difícil obtener un comprimido cuya descomposición se minimice durante un largo período de tiempo en estado no envasado o en forma de un envase normal y que mantenga suficiente estabilidad como un comprimido.

De forma convencional, como un procedimiento para estabilizar diversos compuestos de morfinano, entre los que se incluye la morfina, se han dado a conocer una técnica para añadir un componente básico a la morfina (por ejemplo, véase el documento de patente 3) y un procedimiento en el que un antioxidante, tal como tiosulfato sódico o tocoferol se combina con naloxona (por ejemplo, véase el documento de patente 4), así como un procedimiento en el que se añaden un agente quelante y un tampón de citrato a metilnaltrexona (por ejemplo, véase el documento de patente 5) y un procedimiento en el que se mezclan un ácido orgánico y un agente formador de quelatos con clorhidrato de naltrexona (por ejemplo, véase el documento de patente 6). Sin embargo, ninguno de estos informes incluye ninguna descripción con respecto al tipo y el contenido de agente disgregante eficaz en la estabilización, y no se ha dado a conocer el efecto de estabilización proporcionado a un comprimido por un agente disgregante específico, crospovidona o carboximetilalmidón sódico.

Mientras tanto, se ha dado a conocer como un comprimido que comprende un sacárido, tal como lactosa o un alcohol de azúcar, tal como manitol o eritritol y, como agente disgregante, crospovidona o carboximetilalmidón sódico, un comprimido de tipo disgregante intrabucal que está destinado a mejorar el cumplimiento de la dosis y puede tomarse sin agua (por ejemplo, véase el documento de patente 7). Sin embargo, todos estos informes describen simplemente un comprimido que tiene una propiedad de disgregación intrabucal rápida superior junto con una concentración de la formulación a un nivel que no plantea un problema de manipulación, y no se ha informado del efecto de estabilización proporcionado por la crospovidona o el carboximetilalmidón sódico.

Además, como procedimiento para estabilizar un fármaco mezclando crospovidona o carboximetilalmidón sódico, existen informes de que se consigue una propiedad de liberación rápida y se suprime la hidrólisis del fármaco mezclando crospovidona con clorhidrato de sarpogrelato (véase el documento de patente 8); que una preparación que tiene propiedades de disgregación y dureza del comprimido, así como una excelente estabilidad durante el almacenamiento durante un largo período de tiempo, se obtiene mezclando crospovidona o carboximetilalmidón sódico con iguratimod (véase el documento de patente 9); y que la estabilidad se mejora mezclando crospovidona con vitaminas o similar (por ejemplo, véase el documento de patente 10 y el documento no de patente 1). Sin embargo, no hace falta decir que, dado que el mecanismo de desestabilización del fármaco depende en gran medida de la estructura química y las propiedades fisicoquímicas del fármaco, estos informes no ofrecen ninguna sugerencia con respecto a la estabilidad del ingrediente eficaz de la presente invención, que es un derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

60 **DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR****DOCUMENTOS DE PATENTE**

65 Documento de patente 1: JP 3531170 B

Documento de patente 2: WO 99/02158

Documento de patente 3: JP 2-160719 A

5

Documento de patente 4: WO 98/35679

Documento de patente 5: WO 2004/091623

10 Documento de patente 6: Solicitud de patente PCT traducida al japonés abierta a inspección pública No. 2005-531515

Documento de patente 7: WO 97/47287

15 Documento de patente 8: JP 2007-56011 A

Documento de patente 9: JP 2007-224021 A

20 Documento de patente 10: JP 2002-302446 A

#### DOCUMENTOS NO DE PATENTE

Documento no de patente 1: Volker Buehler, " Kolldon Polyvinylpyrrolidon for the pharmaceutical industry", folleto de BASF, págs. 186-187, agosto de 1993 (segunda edición, publicado en agosto de 1993)

25

#### CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

#### PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

30 Un objetivo de la presente invención es dar a conocer un comprimido estable que comprenda un derivado de 4,5-epoximorfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente eficaz.

#### MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

35 Con el fin de desarrollar un comprimido estable capaz de perdurar en estado no envasado y en el almacenamiento a largo plazo, los inventores de la presente invención estudiaron intensamente para descubrir que, entre los agentes disgregantes comúnmente utilizados para la formulación, solo la crospovidona y el carboximetilalmidón sódico pueden, cuando se hacen coexistir con tiosulfato sódico y un sacárido o alcohol de azúcar, permitir que un derivado de 4,5-epoximorfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo existan de forma más estable en un comprimido, completando de este modo la presente invención.

40

Es decir, la presente invención se refiere a las siguientes invenciones.

[1] Un comprimido que comprende los siguientes componentes (1) a (4):

45

(1) como un ingrediente eficaz, un derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula (I) (descrita a continuación) o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo;

(2) tiosulfato sódico;

50

(3) como mínimo, uno seleccionado del grupo que comprende sacáridos y alcoholes de azúcar; y

(4) crospovidona, carboximetilalmidón sódico o una mezcla de los mismos,

55 comprimido en el que el contenido del aspecto (4) mencionado anteriormente es del 1 al 20% en peso por unidad de peso que contiene el ingrediente eficaz mencionado anteriormente.

[2] El comprimido, según el punto [1], en el que el componente (3) mencionado anteriormente es, como mínimo, uno seleccionado del grupo que comprende almidón de patata, sacarosa, lactosa, manitol, eritritol y maltitol.

60

[3] El comprimido, según los puntos [1] ó [2], en el que una parte o la totalidad del componente (3) mencionado anteriormente son gránulos granulados.

[4] El comprimido, según el punto [3], en el que los gránulos granulados mencionados anteriormente se producen mediante granulación por extrusión, granulación por agitación, secado por pulverización o granulación en lecho fluidizado.

5 [5] El comprimido, según cualquiera de los puntos [1] a [4], produciéndose el comprimido mediante un procedimiento de producción que comprende las etapas de disolver o suspender el ingrediente eficaz mencionado anteriormente en agua o un disolvente farmacológicamente aceptable y añadir el líquido resultante al sacárido o alcohol de azúcar mencionados anteriormente.

10 [6] El comprimido, según cualquiera de los puntos [1] a [5], en el que el comprimido está en una forma recubierta.

#### EFFECTOS DE LA INVENCION

15 Permitiendo que un comprimido comprenda, como ingrediente eficaz, un derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula (I) (descrito a continuación) de la presente invención o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo y mezclándolo con crospovidona o carboximetilalmidón sódico en una cantidad prescrita, se puede producir también un comprimido de disgregación rápida o un comprimido de disgregación intrabucal que tiene una estabilidad de almacenamiento superior y permanece altamente estable incluso después de un tiempo prolongado desde su producción.

#### 20 MODO PARA REALIZAR LA INVENCION

Ahora, se describirá el comprimido, según la presente invención. Los componentes indispensables del comprimido, según la presente invención son:

25 (1) un derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula (I) (descrita a continuación) o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo (ingrediente eficaz);

30 (2) tiosulfato sódico;

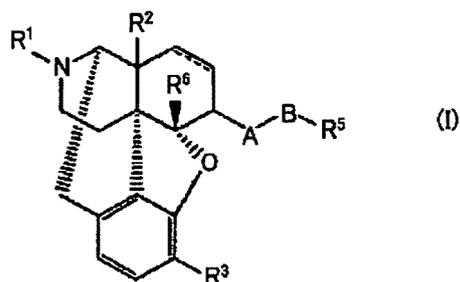
(3) como mínimo, uno seleccionado del grupo que comprende sacáridos y alcoholes de azúcar; y

(4) crospovidona, carboximetilalmidón sódico o una mezcla de los mismos.

35 El componente (4) está contenido en una cantidad del 1 al 20% en peso por unidad de peso que contiene el ingrediente eficaz. La expresión "unidad que contiene el ingrediente eficaz", utilizada en la presente memoria descriptiva, se refiere a una unidad de componente sólido directamente en contacto con el ingrediente eficaz en la preparación, y en el caso de un comprimido recubierto con película, se refiere al núcleo del comprimido, que es una parte esencial que afecta a la estabilidad del medicamento. La expresión "% en peso por unidad de peso que contiene el ingrediente eficaz", utilizada en la presente memoria descriptiva, significa un porcentaje en peso con respecto al peso de la unidad de componente sólido directamente en contacto con el ingrediente eficaz en la preparación. Un comprimido que comprende los componentes (2) a (4) tiene una descomposición reducida del ingrediente eficaz (1) y comprende de forma estable el ingrediente eficaz incluso después de un largo período de tiempo. La estabilidad del ingrediente eficaz en un comprimido puede evaluarse, por ejemplo, dejando que el comprimido permanezca en un estado abierto en condiciones de 40°C/75% de HR, que son las condiciones de aceleración descritas en los Procedimientos de aprobación y licencia de medicamentos en Japón (2006), y midiendo posteriormente la proporción residual del ingrediente eficaz en el comprimido mediante el procedimiento de HPLC o similar.

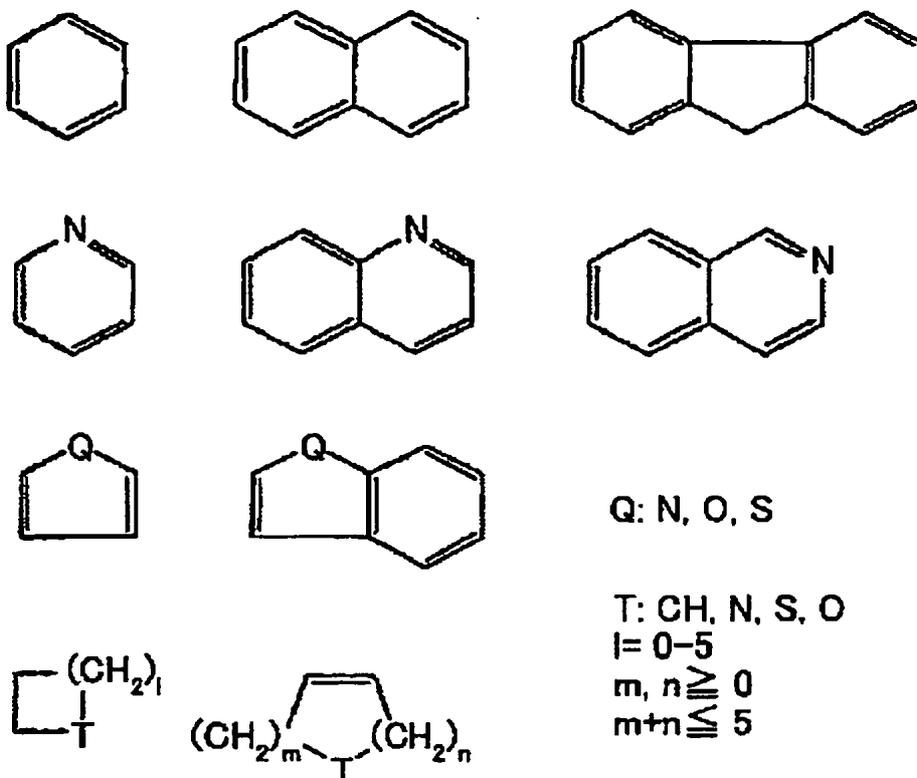
50 El componente indispensable (1) del comprimido, según la presente invención, es un derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la siguiente fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

[Fórmula I]



- 5 Aquí, en la fórmula (I), la línea doble compuesta por una línea punteada y una línea continua representa un doble enlace o un enlace simple; R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, alqueno C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alilo, furan-2-ilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o tiofen-2-ilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, nitro, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; R<sup>7</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o -C(=O)R<sup>9</sup>; R<sup>9</sup> representa hidrógeno, fenilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; A representa -N(R<sup>4</sup>)C(=X)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=X)Y-, -N(R<sup>4</sup>)- o -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>- (en la que X e Y representan independientemente NR<sup>4</sup>, S u O; R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>; y R<sup>4</sup> en la fórmula puede ser igual o diferente); B representa un enlace de valencia o alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado (con la condición de que el alqueno esté opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado del grupo que comprende alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y fenoxi, y que de 1 a 3 grupos metileno puedan estar sustituidos por uno o más grupos carbonilo), hidrocarburo insaturado acíclico C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado que contiene de 1 a 3 enlaces dobles y/o enlaces triples (con la condición de que el hidrocarburo insaturado acíclico esté opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado del grupo que comprende alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y fenoxi, y que 1 a 3 grupos metileno pueden estar sustituidos por uno o más grupos carbonilo) o hidrocarburo saturado o insaturado lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> que contiene de 1 a 5 enlaces tioéter, enlaces éter y/o enlaces amino (con la condición de que un heteroátomo no se una directamente a A, y que de 1 a 3 grupos metileno puedan estar sustituidos por uno o más grupos carbonilo); y R<sup>5</sup> representa hidrógeno o un grupo orgánico que tiene un esqueleto básico que se muestra a continuación (con la condición de que el grupo orgánico esté opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado del grupo que comprende alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi).
- 10
- 15
- 20
- 25

[Fórmula 2]



Grupos orgánicos representados por R<sup>5</sup>

5

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcanóilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>.

La línea doble compuesta por una línea discontinua y una línea continua en la fórmula (I) representa, tal como se ha descrito anteriormente, un doble enlace o un enlace simple; sin embargo, es preferentemente un enlace simple.

10

Además, en la fórmula (I), R<sup>1</sup> es preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, alilo, bencilo o fenilo, más preferentemente ciclopropilmetilo o alilo.

15

Es preferente que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sean, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, acetoxi o metoxi.

Es preferente que A sea -N(R<sup>4</sup>)C(=O)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)O-, -N(R<sup>4</sup>)- o -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>- (en los que R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado), y entre ellos, los preferentes son -N(R<sup>4</sup>)C(=O)- o -N(R<sup>4</sup>)C(=O)O- (en los que R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado).

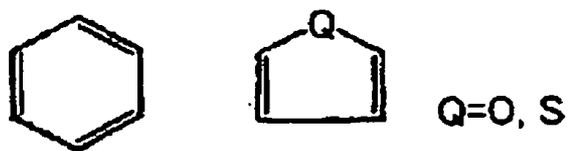
20

Es preferente que B sea alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal, -CH=CH-, -C≡C-, -CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>S-, y entre ellos, son preferentes alquilenos lineal C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CH=CH- o -C≡C-.

25

Es preferente que R<sup>5</sup> sea hidrógeno o un grupo orgánico que tenga un esqueleto básico que se muestra a continuación (con la condición de que el grupo orgánico esté opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado del grupo que comprende alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanóiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi).

[Fórmula 3]



30

Grupos orgánicos representados por R<sup>5</sup>

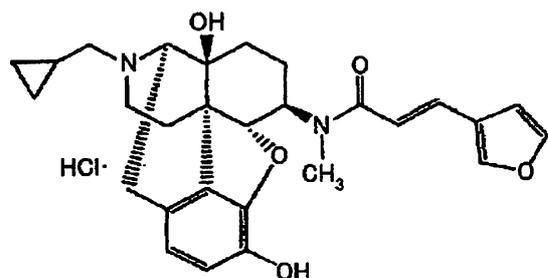
Es preferente que R<sup>6</sup> sea hidrógeno.

Entre los ejemplos de sal de adición de ácido farmacológicamente preferente se incluyen sales de ácido inorgánico, tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico y sal de ácido fosfórico; sales de ácido carboxílico orgánico tales como sal de ácido acético, sal de ácido láctico, sal de ácido cítrico, sal de ácido oxálico, sal de ácido glutárico, sal de ácido málico, sal de ácido tartárico, sal de ácido fumárico, sal de ácido mandélico, sal de ácido maleico, sal de ácido benzoico y sal de ácido ftálico y sales de ácido sulfónico orgánico tales como sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico y sal de ácido canforsulfónico, y de entre ellas, son preferentes la sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido tartárico, sal de ácido maleico, sal de ácido metanosulfónico y similares; sin embargo, por supuesto, la sal de adición de ácido farmacológicamente preferente no está limitada a las mismas.

En la presente invención, son particularmente preferentes, como el derivado de 4,5-epoxi-morfinano representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, la sal clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano (a continuación, denominado compuesto 1) y la sal clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-3-(4-trifluorometilfenil)propilamido]morfinano (a continuación, denominado compuesto 2).

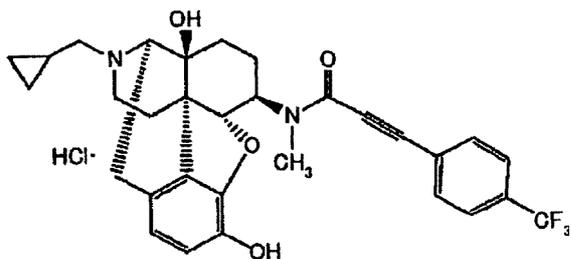
[Fórmula 4]

(Compuesto 1)



[Fórmula 5]

(Compuesto 2)



El derivado de 4,5-epoximorfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, que es el componente medicinal en el comprimido de la presente invención, se puede producir, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la patente japonesa No. 2525552 o en la solicitud de patente WO 93/15081.

El contenido del derivado de 4,5-epoximorfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, que es el componente medicinal en el comprimido de la presente invención, no está particularmente limitado siempre y cuando sea una cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, puede estar en el intervalo de 0,01 a 10.000 μg/preparación y está, generalmente, en el intervalo de 0,1 a 1.000 μg/preparación.

El componente (2) indispensable del comprimido, según la presente invención, es tiosulfato sódico. Como tiosulfato sódico utilizado en la presente invención, se puede utilizar cualquiera de los disponibles en el mercado en general. El tiosulfato sódico puede ser un anhídrido o un hidrato (pentahidrato); sin embargo, es preferentemente un hidrato. El contenido del mismo puede ser cualquier cantidad siempre que no sea mayor que el 5% en peso por unidad de peso que contiene el ingrediente eficaz; sin embargo, preferentemente, no es mayor que el 0,5% en peso. El límite

inferior del contenido no está particularmente limitado; sin embargo, habitualmente no es menor que el 0,00001% en peso por unidad de peso que contiene el ingrediente eficaz.

5 El componente (3) indispensable del comprimido, según la presente invención es, como mínimo, uno seleccionado del grupo que comprende sacáridos y alcoholes de azúcar. Como el sacárido y/o el alcohol de azúcar utilizados en la presente invención, se puede utilizar cualquiera de los generalmente disponibles en el mercado. Entre los ejemplos del sacárido y/o alcohol de azúcar se incluyen almidón de patata, sacarosa, lactosa, manitol, eritritol y maltitol, y entre ellos es preferente el manitol. En la presente invención, como el componente (3) indispensable, el sacárido y el alcohol de azúcar se pueden utilizar individualmente o se pueden utilizar dos o más de los mismos en combinación.

10 El contenido del mismo no está particularmente limitado; sin embargo, con respecto al peso unitario de la preparación que contiene el ingrediente eficaz, habitualmente no es inferior al 75% en peso y puede ser cualquier cantidad no inferior al 80% en peso y, preferentemente, no es inferior al 85% en peso, más preferentemente, no inferior al 90% en peso. Además, la forma de partícula del sacárido y/o alcohol de azúcar utilizado no está particularmente limitada y puede ser gránulos granulados, polvo, polvo fino; sin embargo, desde el punto de vista de la ventaja en la manipulación, es preferente que el sacárido y/o el alcohol de azúcar estén en forma de gránulos granulados en cantidad parcial o total. En la presente invención, la expresión, el sacárido y/o el alcohol de azúcar que es o son los componentes indispensables (3) "está o están parcial o totalmente en forma de gránulos granulados", tiene cualquiera de los siguientes significados: preparar el comprimido de la presente invención mezclando una parte del sacárido y/o alcohol de azúcar o la totalidad de los mismos en forma de gránulos granulados con otra u otras materias primas y, después de mezclar una parte del sacárido y/o alcohol de azúcar o la totalidad de los mismos en forma de polvo con (una cantidad parcial o total) de otra u otras materias primas, granular la mezcla resultante en gránulos para preparar posteriormente, a partir de los mismos, el comprimido de la presente invención. En el primer caso, se pueden utilizar gránulos granulados disponibles en el mercado o también se pueden utilizar gránulos granulados, preparados a partir del sacárido y/o alcohol de azúcar en forma de polvo. Entre los ejemplos de manitol en polvo se incluyen PEARLITOL (marca registrada) 50C fabricado por Roquette Japan K.K.. Mientras tanto, como gránulos granulados, se pueden utilizar también aquellos producidos por cualquiera de las técnicas conocidas, tales como secado por pulverización, granulación por extrusión, granulación por agitación y granulación en lecho fluidizado. Preferentemente, se utilizan gránulos secados por pulverización o gránulos granulados por extrusión, dado que no se produce ningún problema en la formación de comprimidos y se puede conseguir una dureza elevada del comprimido. Entre los ejemplos de gránulos granulados de manitol conocidos se incluyen el gránulo secado por pulverización PEARLITOL (marca registrada) 200SD y el gránulo granulado por extrusión PEARLITOL (marca registrada) 300DC, ambos fabricados por Roquette Japan K.K.. Además, cuando el diámetro de partícula del sacárido o alcohol de azúcar es pequeño, se producen problemas de formación de comprimidos fácilmente y cuando el diámetro de partícula es grande, no es probable que se obtenga un comprimido de dureza elevada; por lo tanto, por ejemplo, un diámetro de partícula promedio puede ser, cuando se mide, según el procedimiento de medición del tamaño de partículas descrito en la 15ª edición de la Farmacopea Japonesa, no inferior a 10  $\mu\text{m}$  y, preferentemente, no inferior a 30  $\mu\text{m}$ , más preferentemente, no inferior a 50  $\mu\text{m}$ . Además, generalmente el límite superior del diámetro de partícula no es mayor de 3.000  $\mu\text{m}$ , particularmente 1.000  $\mu\text{m}$ ; sin embargo, no queda limitado por este valor.

40 El componente (4) indispensable del comprimido, según la presente invención, es crospovidona, carboximetilalmidón sódico o una mezcla de los mismos. Como la crospovidona o el carboximetilalmidón sódico utilizado en la presente invención, se puede utilizar cualquiera de los disponibles generalmente en el mercado. Entre los ejemplos de productos comerciales específicos de crospovidona se incluyen Kollidon (marca registrada) CL, CL-M, CL-F y CL-SF que están fabricados por BASF, así como Polyplasdone XL, XL-10 e INF-10, que están fabricados por IPS Limitada. Entre los ejemplos de productos comerciales específicos de carboximetilalmidón sódico se incluyen Explotab (marca registrada) y VIVASTAR (marca registrada) fabricados por JRS, Primojel (marca registrada) fabricado por DMV, y Glycolys (marca registrada) fabricado por Roquette Japan K.K.. El contenido de crospovidona o carboximetilalmidón sódico (la cantidad total cuando se utiliza una mezcla de los mismos) puede ser del 1 al 20% en peso por unidad de peso que contiene el ingrediente eficaz descrito anteriormente. Con el fin de asegurar una mejor calidad y la eficiencia del comprimido, el contenido puede estar, preferentemente, en el intervalo del 2 al 15% en peso, más preferentemente, del 5 al 10% en peso.

55 En el comprimido, según la presente invención, además de los componentes (1) a (4) indispensables descritos anteriormente, se puede añadir también un aditivo farmacológicamente aceptable tal como un lubricante, un agente aromatizante o un agente colorante, según se requiera. Entre los ejemplos del lubricante se incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ácido esteárico, éster de ácido graso de sacarosa y ácido silícico anhídrido ligero.

60 En el comprimido, según la presente invención, además de los componentes (1) a (4) indispensables descritos anteriormente, se puede añadir también un vehículo, un agente disgregante o un agente aglutinante farmacológicamente aceptable, según se requiera. Por ejemplo, se pueden añadir también xilitol, sorbitol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón parcialmente pregelatinizado, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa o similares, según sea apropiado.

El comprimido, según la presente invención, se puede producir de acuerdo con un procedimiento conocido utilizando los componentes indispensables y los componentes arbitrarios descritos anteriormente (que incluyen aquellos que tienen un papel como vehículo). El término "comprimido" utilizado en la presente memoria descriptiva abarca también, además de los comprimidos convencionales tomados con agua, comprimidos de disgregación rápida, tal como los descritos en el documento WO 2006-038661, que tienen una propiedad de disgregación extremadamente rápida y que normalmente se puede disgregar intrabucalmente en solo un minuto con una cantidad extremadamente pequeña de contenido de agua, tal como saliva, así como los comprimidos que se disgregan intrabucalmente, tales como los descritos en Patricia Van Arnum, "Advancing ODT Technology", Pharmaceutical Technology, vol. 3, No. 10 págs. 66-76, 2007 (publicado el 2 de octubre de 2007), que normalmente se disgregan y se disuelven intrabucalmente sin agua en 60 segundos.

El comprimido, según la presente invención, puede producirse mediante un procedimiento de granulación en húmedo que comprende las etapas de disolver o suspender el ingrediente eficaz (1) descrito anteriormente en agua o un disolvente farmacológicamente aceptable y añadir el líquido (solución o suspensión) resultante al sacárido o alcohol de azúcar. La adición de tiosulfato sódico o crosprovidona o carboximetilalmidón sódico puede llevarse a cabo mediante una etapa arbitraria. Por ejemplo, el tiosulfato sódico puede disolverse o suspenderse junto con el ingrediente eficaz en agua o en un disolvente farmacológicamente aceptable y añadirse posteriormente al sacárido o al alcohol de azúcar. La crosprovidona y/o el carboximetilalmidón sódico también pueden disolverse o suspenderse junto con el ingrediente eficaz en agua o disolvente farmacológicamente aceptable y añadirse posteriormente al sacárido o al alcohol de azúcar. Alternativamente, se puede añadir la crosprovidona y/o el carboximetilalmidón sódico después de añadir tiosulfato sódico y el ingrediente eficaz al sacárido o alcohol de azúcar y someter apropiadamente el resultado a granulación o selección por tamaño. Además, la cantidad total del sacárido o alcohol de azúcar se puede añadir en la etapa de adición del ingrediente eficaz mencionada anteriormente, o se puede utilizar solo una cantidad parcial del sacárido o alcohol de azúcar en la etapa, añadiendo la cantidad restante en una etapa posterior.

En la granulación en húmedo, se emplea un aparato de utilización habitual, y entre los ejemplos del mismo se incluyen granuladores de lecho fluidizado, granuladores de lecho fluidizado giratorio, granuladores de agitación, granuladores de extrusión cilíndricos y granuladores de extrusión en húmedo. En los casos en los que se utiliza agua como disolvente para disolver o suspender el ingrediente eficaz, son adecuados un granulador de lecho fluidizado y un granulador de lecho fluidizado giratorio, capaces de secado con pulverización. Además, en los casos en los que se utiliza un disolvente volátil tal como etanol como disolvente para disolver o suspender el ingrediente eficaz, son adecuados un granulador de lecho fluidizado, un granulador de lecho fluidizado giratorio y un granulador de agitación.

Como el aparato para mezclar la preparación, se utiliza un aparato de uso habitual, y entre los ejemplos del mismo se incluyen mezcladores en forma de V, mezcladores de cinta y mezcladores de aire.

Para el moldeo por compresión, se emplea un aparato de utilización habitual, y entre los ejemplos del mismo se incluyen máquinas de formación de comprimidos de un solo troquel y máquinas de formación de comprimidos giratorias. La presión de moldeo en la formación de comprimidos no está particularmente limitada y puede ser cualquier presión siempre y cuando el comprimido resultante tenga una dureza de comprimido tal que no sea un problema en la manipulación. Por ejemplo, la presión de formación de comprimidos puede ajustarse de 200 a 10.000 kgf/cm<sup>2</sup>, preferentemente de 500 a 5.000 kgf/cm<sup>2</sup>.

La cantidad de lubricante que se añadirá no está particularmente limitada; sin embargo, por ejemplo, en el caso del estearato de magnesio, preferentemente, la cantidad es, aproximadamente, del 0,1 al 5,0% en peso, más preferentemente, del 0,5 al 3,0% en peso por unidad de peso que contiene el ingrediente eficaz.

El comprimido, según la presente invención, obtenido de este modo que comprende un derivado de morfinano representado por la fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo puede prepararse en una preparación revestida añadiendo un agente de recubrimiento, según se requiera. Como agente de recubrimiento, se puede seleccionar una base funcional, según la finalidad y, por ejemplo, se puede utilizar cualquiera de los disponibles en el mercado en general, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa y productos premezclados de los mismos.

Para la operación de recubrimiento de película, se emplea un aparato de utilización habitual, y una máquina de recubrimiento en tambor es adecuada para producir comprimidos recubiertos con película.

## EJEMPLOS

Con el fin de aclarar los efectos superiores de la presente invención, la presente invención se explicará ahora por medio de ejemplos de la misma; sin embargo, la presente invención no queda limitada por los mismos. Se observa aquí que, en los ejemplos siguientes, PEARLITOL (marca registrada) 200SD que es un gránulo de manitol secado por pulverización, PEARLITOL (marca registrada) 300DC que es un gránulo de manitol granulado por extrusión y PEARLITOL (marca registrada) 50C que es un manitol en forma de polvo, se abrevian como "manitol SD", "manitol

DC" y "manitol C", respectivamente (todos estos productos están fabricados por Roquette Japan K.K.). Además, el "compuesto 1" es, tal como se ha indicado en lo anterior, la sal clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano.

#### 5 Ejemplo 1

Se pesó manitol SD en una cantidad de 126,645 partes en peso (a continuación, abreviado como "partes" y lo mismo se aplica en los siguientes ejemplos, a menos que se especifique lo contrario). Posteriormente, se tamizó a través de un tamiz que tenía aberturas de 1 mm y se colocó en un mortero. Los gránulos obtenidos de este modo se mezclaron durante 5 minutos en el mortero mientras se pulverizaba sobre ellos una solución de pulverización en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidrato (Kokusai Chemical Co., Ltd.) en agua destilada. La mezcla resultante se secó a 45°C durante 2 horas utilizando un secador de aire caliente (PS-212, Espec Corporation) para producir gránulos granulados. Los gránulos granulados se sometieron a selección por tamaño utilizando un comil (197S, Powrex Corporation) y se añadieron 2,6 partes de crosprovidona (Kollidon (marca registrada) CL, BASF), y la mezcla resultante se mezcló durante 15 minutos utilizando un mezclador en forma de V (Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd.). A la mezcla obtenida de este modo, se le añadieron adicionalmente 0,65 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), y la mezcla resultante se mezcló durante 5 minutos. Los gránulos obtenidos de este modo se prepararon en un comprimido de 130 mg utilizando una máquina de fabricación de comprimidos (Correct 19, Kikusui Seisakusho Ltd.).

#### 20 Ejemplo 2

Se pesó manitol SD en una cantidad de 38,475 partes, se tamizó a través de un tamiz que tenía aberturas de 1 mm y se cargó en un granulador de lecho fluidizado (FLO-5, Freund Corporation). Se pulverizó una solución de pulverización, en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidrato en agua destilada, sobre los gránulos obtenidos de este modo para producir gránulos granulados. Los gránulos granulados se procesaron utilizando el comil para obtener gránulos seleccionados por tamaño. Se añadieron 84,27 partes de manitol SD y 6,5 partes de crosprovidona a 38,58 partes de los gránulos seleccionados por tamaños obtenidos de este modo, y la mezcla resultante se mezcló durante 15 minutos utilizando el mezclador en forma de V. A la mezcla obtenida de este modo, se le añadieron adicionalmente 0,65 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), y la mezcla resultante se mezcló durante 5 minutos. Los gránulos obtenidos de este modo se procesaron en un comprimido de 130 mg utilizando una máquina de fabricación de comprimidos (Correct 19, Kikusui Seisakusho Ltd.).

#### 35 Ejemplo 3

Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto en que se añadieron manitol SD y crosprovidona en una cantidad de 77,77 partes y 13 partes, respectivamente, a 38,58 partes de los gránulos seleccionados por tamaño del ejemplo 2.

#### 40 Ejemplo 4

Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto en que se añadieron manitol SD y crosprovidona en una cantidad de 71,27 partes y 19,5 partes, respectivamente, a 38,58 partes de los gránulos seleccionados por tamaño del ejemplo 2.

#### Ejemplo 5

Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el contenido de manitol SD del ejemplo 1 fue de 103,245 partes y el de crosprovidona fue de 26 partes.

#### Ejemplo 6

Se pesó manitol SD en una cantidad de 96,745 partes, se tamizó a través de un tamiz que tenía aberturas de 1 mm y se cargó en un granulador de lecho fluidizado (FLO-5, Freund Corporation). Se pulverizó una solución de pulverización, en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidrato en agua destilada, sobre los gránulos obtenidos de este modo para producir gránulos granulados. A continuación, se pesó manitol C en una cantidad de 26 partes, se tamizó a través de un tamiz que tenía aberturas de 1 mm y, junto con 6,5 partes de crosprovidona, se cargó en un granulador de agitación (NMG-3L, Nara Machinery Co., Ltd.). Posteriormente, la mezcla cargada de este modo se granuló mientras se le añadía agua destilada para producir gránulos. Los gránulos granulados producidos mediante el granulador de lecho fluidizado y los producidos mediante el granulador de agitación se procesaron respectivamente utilizando el comil para obtener gránulos seleccionados por tamaño. A 129,35 partes de los gránulos seleccionados por tamaños de este modo, se les añadieron 0,65 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), y la mezcla resultante se mezcló durante 5 minutos.

Los gránulos obtenidos de este modo se procesaron en un comprimido de 130 mg utilizando una máquina de fabricación de comprimidos (Correct 19, Kikusui Seisakusho Ltd.).

Ejemplo 7

5 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el manitol SD del ejemplo 1 se reemplazó con manitol de diferentes grados, manitol DC y manitol C, en una cantidad de 96,745 partes y 26 partes, respectivamente, y en que el contenido de crospovidona fue de 6,5 partes.

10 Ejemplo 8

Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el manitol SD del ejemplo 1 se reemplazó con lactosa (Pharmatosa (marca registrada) 200M, DMV) en una cantidad de 122,095 partes y en que el contenido de crospovidona y estearato de magnesio fue de 6,5 partes y 1,3 partes, respectivamente.

15 Ejemplo 9

20 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el manitol SD del ejemplo 1 se reemplazó parcialmente con eritritol (Nikken Chemical Laboratory Co., Ltd.) de tal manera que los contenidos de manitol SD y eritritol fueron de 83,095 partes y 39 partes, respectivamente, y en que los contenidos de crospovidona y estearato de magnesio fueron de 6,5 partes y 1,3 partes, respectivamente.

Ejemplo 10

25 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el manitol SD del ejemplo 1 se reemplazó parcialmente con almidón de patata (ST-P, Nippon Starch Chemical Co., Ltd.) de tal manera que los contenidos de manitol SD y almidón de patata fueron de 83,095 partes y 39 partes, respectivamente, y en que los contenidos de crospovidona y estearato de magnesio fueron de 6,5 partes y 1,3 partes, respectivamente.

30 Ejemplo 11

35 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el manitol SD del ejemplo 1 se reemplazó con maltitol (maltitol en polvo G-3, Towa-Kasei Co., Ltd.) en una cantidad de 122,095 partes, y en que los contenidos de crospovidona y estearato de magnesio fueron de 6,5 partes y 1,3 partes, respectivamente.

Ejemplo 12

40 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el manitol SD del ejemplo 1 se reemplazó por sacarosa (Suzu Funmatsu Yakuhin KK) en una cantidad de 122,095 partes, y en que el contenido de crospovidona y estearato de magnesio fue de 6,5 partes y 1,3 partes, respectivamente.

Ejemplo 13

45 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto en que se añadieron manitol SD y carboximetilalmidón sódico (EXPLOTAB (marca comercial registrada), JRS Pharma) en una cantidad de 88,17 partes y 2,6 partes, respectivamente, a 38,58 partes de los gránulos seleccionados por tamaños del ejemplo 2.

Ejemplo 14

50 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el contenido de manitol SD del ejemplo 1 fue de 116,245 partes y en que la crospovidona se reemplazó con carboximetilalmidón sódico en una cantidad de 13 partes.

Ejemplo 15

55 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el contenido de manitol SD del ejemplo 1 fue de 116,245 partes, y en que la crospovidona se reemplazó parcialmente con carboximetilalmidón sódico, de tal manera que el contenido de crospovidona y carboximetilalmidón sódico fue de 6,5 partes cada uno.

60 Ejemplo comparativo 1

Se pesaron en una botella estándar 10 partes en peso del compuesto 1 y 100 partes de celulosa cristalina (Avicel (marca registrada) PH-101, Asahi Kasei Corporation). Se añadió agua destilada en una cantidad de 30 partes a los mismos y la mezcla resultante se mezcló con una varilla de vidrio. Después de secar los gránulos obtenidos de este

modo, los gránulos secos se prepararon en un comprimido de 100 mg utilizando una máquina de formación de comprimidos de troquel único (RIKEN POWER, Riken Seiki Co., Ltd.).

Ejemplo comparativo 2

5 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo comparativo 1, excepto en que la celulosa cristalina del ejemplo comparativo 1 se reemplazó por alcohol polivinílico (PVA EG-5, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.).

10 Ejemplo comparativo 3

Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo comparativo 1, excepto en que la celulosa cristalina del ejemplo comparativo 1 se reemplazó con hidroxipropilcelulosa (HPC-L (marca registrada), Nippon Soda Co., Ltd.).

15 Ejemplo comparativo 4

20 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo comparativo 1, excepto en que la celulosa cristalina del ejemplo comparativo 1 se reemplazó con croscarmelosa sódica (Ac-di-sol (marca registrada), FMC Bio Polymer) (abreviada a continuación como Ac-di-sol).

Ejemplo comparativo 5

25 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo comparativo 1, excepto en que la celulosa cristalina del ejemplo comparativo 1 se reemplazó con carmelosa cálcica (CMC-Ca ECG-505, Gotoku Chemical Co., Ltd.) (abreviada a continuación como CMC-Ca).

Ejemplo comparativo 6

30 Se produjo una preparación sólida, según la técnica descrita en el documento WO 99/02158 (documento de patente 2). Se pesaron lactosa y celulosa cristalina en una cantidad de 49,91 partes y 26,4 partes, respectivamente, y se cargaron en el granulador de lecho fluidizado. Se pulverizó una solución de pulverización, en la que se habían disuelto 0,01 partes del compuesto 1, 0,08 partes de tiosulfato sódico hidrato y 3,2 partes de hidroxipropilcelulosa (HPC-SL (marca registrada), Nippon Soda Co., Ltd.) en agua destilada, sobre la formulación en polvo obtenida de este modo para producir gránulos granulados. Los gránulos granulados se procesaron utilizando el comil para obtener gránulos seleccionados por tamaño. A 79,6 partes de los gránulos seleccionados por tamaño obtenidos de este modo, se les añadieron 0,4 partes de estearato de magnesio, y la mezcla resultante se mezcló durante 5 minutos. Los gránulos obtenidos de este modo se procesaron en un comprimido de 80 mg utilizando la máquina de fabricación de comprimidos.

40 Ejemplo comparativo 7

45 Se pesó manitol SD en una cantidad de 78,895 partes, se tamizó a través de un tamiz que tenía aberturas de 1 mm y se cargó en un granulador de lecho fluidizado (FLO-5, Freund Corporation). Se pulverizó una solución de pulverización, en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidrato en agua destilada, sobre los gránulos obtenidos de este modo para producir gránulos portadores de fármaco. Se añadieron 15 partes de manitol SD y 5 partes de Ac-di-sol a 79 partes de los gránulos portadores de fármaco obtenidos de este modo, y la mezcla resultante se mezcló durante 15 minutos utilizando un mezclador en forma de V (modo de permeación S-5, Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd.). A la mezcla obtenida de este modo, se le añadió adicionalmente 1 parte de estearato de magnesio, y la mezcla resultante se mezcló durante 5 minutos. Los gránulos obtenidos de este modo se prepararon en un comprimido de 100 mg utilizando la máquina de fabricación de comprimidos.

55 Ejemplo comparativo 8

Los gránulos portadores de fármacos se prepararon de la misma manera que en el ejemplo comparativo 7, y la mezcla y el procesado en comprimidos posteriores se llevaron a cabo de la misma manera que en el ejemplo comparativo 7, excepto en que se añadieron 10 partes de manitol SD y 10 partes de CMC-Ca en lugar de Ac-di-sol a 79 partes de los gránulos portadores de fármaco.

60 Ejemplo comparativo 9

65 Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el contenido de manitol SD fue de 90,245 partes y en que el de crospovidona fue de 39 partes.

Ejemplo comparativo 10

Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que el contenido de manitol SD fue de 77,245 partes y en que el de crospovidona fue de 52 partes.

5

Ejemplo comparativo 11

Se produjo un comprimido de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto en que el contenido de manitol SD fue de 122,845 partes y en que no se añadió tiosulfato sódico hidrato.

10

Ejemplo 16

Los comprimidos obtenidos en cada uno de los ejemplos 1 a 15 y los ejemplos comparativos 1 a 11 se dejaron reposar en estado abierto en condiciones de 40°C/75% HR, que son las condiciones de aceleración descritas en los Procedimientos de aprobación y licencia de medicamentos de Japón (2006), y se midió posteriormente la proporción residual (%) del fármaco mediante el procedimiento de HPLC para evaluar la estabilidad del mismo (tablas 1 y 2).

15

Tal como se muestra en las tablas 1 y 2, para el ejemplo comparativo 6, en el que sacárido y tiosulfato sódico se mezclaron sin crospovidona y para el ejemplo comparativo 11, en el que se mezclaron alcohol de azúcar y crospovidona sin tiosulfato sódico, se midió que la proporción residual del fármaco era baja, 94,4% y 83,3%, respectivamente. Además, los ejemplos comparativos 1 a 5, 7 y 8, en los que no se mezclaron crospovidona o carboximetilalmidón sódico y los ejemplos comparativos 9 y 10, en los que el contenido de crospovidona no era inferior al 30%, mostraron también proporciones residuales bajas. Por el contrario, aquellos comprimidos descritos en los ejemplos 1 a 15, que comprenden tiosulfato sódico, sacárido o alcohol de azúcar, y del 1 al 20% en peso de crospovidona, carboximetilalmidón sódico o una mezcla de los mismos por peso unitario que contiene el ingrediente eficaz, exhibieron todos una proporción residual no inferior al 96%, incluso cuando se almacenaron sin envasar durante un mes en condiciones de 40°C y 75% de HR, y mostraron un efecto de estabilización notorio en comparación con las formulaciones de los ejemplos comparativos; por lo tanto, se demostró que los comprimidos de los ejemplos 1 a 15 pueden garantizar una estabilidad suficiente también cuando se manipulan como productos farmacéuticos.

20

25

30

[Tabla 1]

Componente formulado	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
Compuesto 1	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038	0,0038
Manitol SD	97,419	94,419	89,419	84,419	79,419	74,419			63,919	63,919			97,419	89,419	89,419
Manitol DC	-	-	-	-	-	-	74,4192	-	-	-	-	-	-	-	-
Manitol C	-	-	-	-	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Lactosa	-	-	-	-	-	-	-	93,919	-	-	-	-	-	-	-
Eritritol	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-
Almidón de patata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-
Maltitol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93,919	-	-	-	-
Sacarosa refinada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93,919	-	-	-
Crospovidona	2	5	10	15	20	5	5	5	5	5	5	5	-	-	5
Carboximetilalmidón sódico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	10	5
Tiosulfato sódico hidrato	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077	0,077
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	1	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Proporción residual (%) después de dejar reposar el comprimido durante un mes en estado abierto en condiciones de 40°C y 75% HR	99,1	98,9	97,9	98,2	98,2	99,1	99,6	96,1	97,2	97,9	99,2	97,4	101,7	96,9	98,8

Unidad de mezcla de los componentes formulados: indicada en % en peso basado en el peso unitario de la preparación.

[Tabla 2]

Componente formulado	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9	Ejemplo comparativo 10	Ejemplo comparativo 11
Compuesto 1	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1	0,0125	0,005	0,005	0,0038	0,0038	0,0038
Manitol SD	-	-	-	-	-	-	93,895	88,895	69,419	59,419	94,496
Lactosa	-	-	-	-	-	62,3875	-	-	-	-	-
Celulosa cristalina	90,9	-	-	-	-	33	-	-	-	-	-
Crospovidona	-	-	-	-	-	-	-	-	30	40	5
Alcohol polivinílico	-	90,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hidroxipropil celulosa	-	-	90,9	-	-	4	-	-	-	-	-
Ac-di-sol	-	-	-	90,9	-	-	5	-	-	-	-
CMC Ca	-	-	-	-	90,9	-	-	10	-	-	-
Tiosulfato sódico hidrato	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,077	0,077	-
Estearato de magnesio	-	-	-	-	-	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Proporción residual (%) después de dejar reposar el comprimido durante 2 semanas en estado abierto en condiciones de 40°C y 75% HR	93,0	87,1	92,2	93,7	90,2	-	-	-	-	-	-
Proporción residual (%) después de dejar reposar el comprimido durante un mes en estado abierto en condiciones de 40°C y 75% HR	-	-	-	-	-	94,4	93,7	93,0	86,0	79,1	83,3

Unidad de mezcla de los componentes formulados: indicada en % en peso basado en el peso unitario de la preparación.

## Ejemplo 17

Se pesó manitol SD en una cantidad de 38,475 partes, se tamizó a través de un tamiz que tenía aberturas de 1 mm y se cargó en el granulador de lecho fluidizado. A continuación, se pulverizó una solución de pulverización, en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidrato en agua destilada, sobre los gránulos obtenidos de este modo para producir gránulos granulados. Los gránulos granulados se procesaron utilizando el comil para obtener gránulos seleccionados por tamaños. Se añadieron 84,27 partes de manitol SD y 6,5 partes de crospovidona a 38,58 partes de los gránulos seleccionados por tamaño obtenidos de este modo, y la mezcla resultante se mezcló durante 15 minutos utilizando el mezclador en forma de V. A la mezcla obtenida de este modo, se le añadieron adicionalmente 0,65 partes de estearato de magnesio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) y la mezcla resultante se mezcló durante 5 minutos. Los gránulos obtenidos de este modo se procesaron en un comprimido de 130 mg utilizando una máquina de fabricación de comprimidos (Correct 19, Kikusui Seisakusho Ltd.). A continuación, este comprimido se cargó en una máquina de recubrimiento de película (Hicoater Mini, Freund Corporation) y se pulverizó una solución, en la que se había disuelto o dispersado OPADRY-OY7300 (Japan Colorcon), sobre el comprimido para producir un comprimido recubierto de 137 mg en el que se habían añadido 7 mg de agente de recubrimiento a 130 mg del comprimido.

## Ejemplo 18

Se pesó manitol DC en una cantidad de 96,745 partes, se tamizó a través de un tamiz que tenía aberturas de 1 mm y se cargó en el granulador de lecho fluidizado. A continuación, se pulverizó una solución de pulverización, en la que se habían disuelto 0,005 partes del compuesto 1 y 0,1 partes de tiosulfato sódico hidrato en agua destilada, sobre los gránulos obtenidos de este modo para producir gránulos granulados. A continuación, se pesó manitol C en una cantidad de 25,9675 partes, se tamizó a través de un tamiz que tenía aberturas de 1 mm y, junto con 6,5 partes de crospovidona, se cargó en el granulador de agitación. Posteriormente, la mezcla cargada de este modo se granuló mientras se le añadía agua destilada en la que se habían dispersado 0,0325 partes de sesquióxido de hierro, produciendo de este modo gránulos granulados. Los gránulos granulados producidos mediante el granulador de lecho fluidizado y los producidos mediante el granulador de agitación se procesaron respectivamente utilizando el comil para obtener gránulos seleccionados por tamaño. Se añadieron 0,65 partes de estearato de magnesio a 129,35 partes de los gránulos seleccionados por tamaño de este modo, y la mezcla resultante se mezcló durante 5 minutos. Los gránulos obtenidos de este modo se procesaron en un comprimido WR de 130 mg utilizando la máquina de fabricación de comprimidos.

## Ejemplo 19

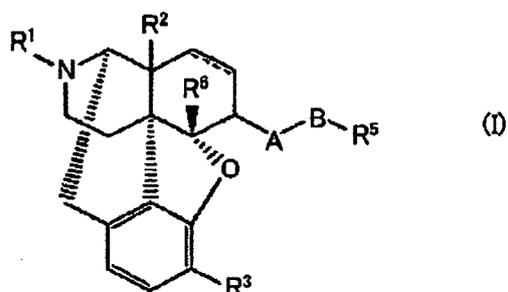
Para el comprimido obtenido en el ejemplo 18, se midió el tiempo de disgregación intrabucal en tres individuos que comprendían varones y mujeres adultos sanos. Se midió el tiempo requerido para que el comprimido se disgregara por completo con la saliva sin tomar agua en la boca ni masticar el comprimido (el tiempo requerido para que el individuo ya no tuviera una sensación de materia extraña en la boca), y se utilizó el promedio de las mediciones para los tres individuos como el tiempo de disgregación intrabucal. Como resultado, el tiempo de disgregación intrabucal fue de aproximadamente 9 segundos; por lo tanto, se confirmó que el comprimido tiene unas propiedades excelentes de disgregación.

## REIVINDICACIONES

1. Comprimido que comprende los siguientes componentes (1) a (4):

5

(1) como ingrediente eficaz, un derivado de 4,5-epoximorfinano representado por la fórmula (I):



[en la que,

10

la línea doble compuesta por una línea punteada y una línea continua representa un doble enlace o un enlace simple;

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, alquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alilo, furan-2-ilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o tiofen-2-ilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

15

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, nitro, alcanoioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o -C(=O)R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup> representa hidrógeno, fenilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alcanoioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

20

A representa -N(R<sup>4</sup>)C(=X)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=X)Y-, -N(R<sup>4</sup>)- o -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>- (en la que X e Y representan, independientemente, NR<sup>4</sup>, S u O; R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>; y R<sup>4</sup> en la fórmula puede ser igual o diferente);

25

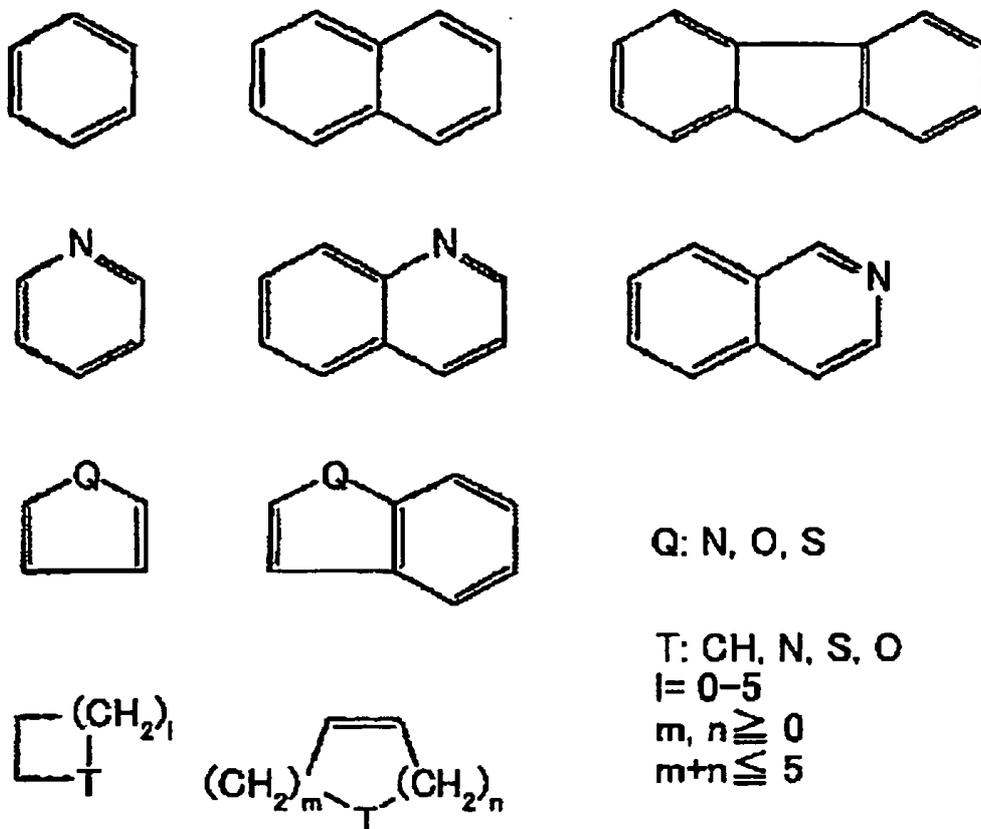
B representa un enlace de valencia o alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado (con la condición de que el alquileno esté opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado del grupo que comprende alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y fenoxi, y que 1 a 3 grupos metileno puedan estar sustituidos por uno o más grupos carbonilo), hidrocarburo insaturado acíclico lineal o ramificado C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> que contiene de 1 a 3 enlaces dobles y/o enlaces triples (con la condición de que dicho hidrocarburo insaturado acíclico esté opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado del grupo que comprende alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y fenoxi, y que de 1 a 3 grupos metileno puedan estar sustituidos por uno o más grupos carbonilo) o hidrocarburo saturado o insaturado lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> que contiene de 1 a 5 enlaces tioéter, enlaces éter y/o enlaces amino (con la condición de que un heteroátomo no se una directamente a A, y que de 1 a 3 grupos metileno puedan estar sustituidos por uno o más grupos carbonilo);

30

35

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o un grupo orgánico que tiene un esqueleto básico que se muestra a continuación (con la condición de que el grupo orgánico esté opcionalmente sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado del grupo que comprende alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi),

[Fórmula 2]



5 Grupos orgánicos representados por R<sup>5</sup>

y R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> o alcanóilo C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup>.]

o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo;

10

(2) tiosulfato sódico;

(3), como mínimo, uno seleccionado del grupo que comprende sacáridos y alcoholes de azúcar; y

15

(4) crospovidona, carboximetilalmidón sódico o una mezcla de los mismos,

en el que el contenido de dicho componente (4) es del 1 al 20% en peso por unidad de peso que contiene dicho ingrediente eficaz.

20

2. Comprimido, según la reivindicación 1, en el que dicho componente (3) es, como mínimo, uno seleccionado del grupo que comprende almidón de patata, sacarosa, lactosa, manitol, eritritol y maltitol.

3. Comprimido, según la reivindicación 1 ó 2, en el que una parte o la totalidad de dicho componente (3) son gránulos granulados.

25

4. Comprimido, según la reivindicación 3, en el que dichos gránulos granulados se producen mediante granulación por extrusión, granulación por agitación, secado por pulverización o granulación en lecho fluidizado.

30

5. Comprimido, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, produciéndose dicho comprimido mediante un procedimiento de producción que comprende las etapas de disolver o suspender dicho ingrediente eficaz en agua o un disolvente farmacológicamente aceptable y añadir el líquido resultante a dicho sacárido o alcohol de azúcar.

6. Comprimido, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho comprimido está en forma recubierta.