



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0920599-3 A2



(22) Data do Depósito: 23/10/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 15/12/2020

(54) Título: COMPRIMIDO ESTÁVEL CONTENDO UM DERIVADO DE 4,5-EPOXIMORFINANO

(51) Int. Cl.: A61K 31/485; A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 47/02; A61K 47/26; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/10/2008 JP 2008-274579.

(71) Depositante(es): TORAY INDUSTRIES, INC..

(72) Inventor(es): KOTOE OHTA; SUGURU TAKAKI; YASUhide HORIUCHI.

(86) Pedido PCT: PCT JP2009068228 de 23/10/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/047381 de 29/04/2010

(85) Data da Fase Nacional: 25/04/2011

(57) Resumo: COMPRIMIDO ESTÁVEL CONTENDO UM DERIVADO DE 4,5-EPOXIMORFINANO. A presente invenção refere-se a um comprimido estável compreendendo um derivado de 4,5 - epoximorfinano ou um sal de adição de ácido do farmacologicamente aceitável do mesmo como componente eficaz. Isto é, o comprimido de acordo com a presente invenção compreende: (1) como o componente eficaz, um derivado de 4,5 - epoximorfinano específico ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável; (2) tiossulfato de sódio; (3) pelo menos um componente selecionado do grupo que consiste em sacarídeos e alcoóis de açúcar; e (4) crospovidona, carbiximetil amido sódico ou uma mistura dos mesmos, em cujo comprimido o teor do componente (4) acima mencionado varia de 1 a 20 % em peso por unidade de peso contendo o componente eficaz acima mencionado.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPRIMIDO ESTÁVEL CONTENDO UM DERIVADO DE 4,5-EPOXIMORFINANO".

Campo Técnico

5 A presente invenção refere-se a um comprimido estável de um derivado de 4,5-epoximorfinano ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo.

Antecedentes da Técnica

Um derivado de 4,5-epoximorfinano representado pela fórmula
10 (I) (descrita mais adiante) ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo, que é o componente eficaz da presente invenção, tem um proeminente efeito antipruriginoso e já foi descrito como um composto eficaz como um fármaco terapêutico para prurido em uma variedade de doenças associadas ao prurido (por exemplo, vide Documento de Patente 1).
15 No entanto, o derivado de 4,5-epoximorfinano mencionado acima é conhecido como um composto quimicamente instável à luz, ao calor e ao oxigênio, e com respeito ao método de estabilização de tal derivado 4,5-epoximorfinano, foi descrito que é possível obter uma composição farmacêutica estável se forem acrescentados à composição sacarídeos ou alcoóis
20 de açúcar e um antioxidante tal como tiossulfato de sódio (vide Documento de Patente 2). Ainda assim, quando os presentes inventores examinaram a tabletagem do derivado de 4,5-epoximorfinano representado pela fórmula (I) ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo, foi revelado que, embora um método de estabilização convencionalmente co-
25 nhecido no qual um antioxidante tal como tiossulfato de sódio é adicionado é eficaz para a estabilização do componente eficaz em uma forma líquida, nos casos em que o método é empregado para um comprimido, é difícil obter um comprimido cuja decomposição seja minimizada durante um período de tempo longo em um estado não embalado ou em uma forma embalada
30 normal e que mantenha estabilidade suficiente como comprimido.

Convencionalmente, como um método para estabilizar vários compostos de morfinano inclusive morfina, já foram descritos uma técnica

de adicionar um componente básico à morfina (por exemplo, vide Documento de Patente 3) e um método no qual um antioxidante tal como tiosulfato de sódio ou tocoferol é combinado com naloxona (por exemplo, vide Documento de Patente 4), assim como um método no qual um agente quelante e um tampão citrato são adicionados à metilnaltrexona (por exemplo, vide Documento de Patente 5) e um método no qual um ácido orgânico e um agente formador de quelato são combinados com cloridrato de naltrexona (por exemplo, vide Documento de Patente 6). No entanto, nenhum desses documentos inclui uma descrição referente ao tipo e ao teor do agente desintegrante eficaz na estabilização, e o efeito estabilizado conferido a um comprimido por um agente desintegrante específico, crospovidona ou carboximetil amido sódico, não foi revelado.

Entretanto, como um comprimido que compreende um sacarídeo tal como lactose ou um álcool de açúcar tal como manitol ou eritritol e, como agente desintegrante, crospovidona ou carboximetil amido sódico, um comprimido de desintegração intraoral destinado a melhorar a aceitação da dose e que pode ser tomado sem água foi apresentado (por exemplo, vide Documento de Patente 7). No entanto, todos esses documentos apresentam simplesmente um comprimido que possui uma propriedade superior de rápida desintegração intraoral associada à resistência da formulação em um nível que não apresenta problemas na manipulação, e o efeito de estabilização conferido pela crospovidona ou carboximetil amido sódico não foi reportado.

Além disso, como um método de estabilização de um fármaco pela adição de crospovidona ou carboximetil amido sódico, existem vários documentos que reportam que a propriedade de liberação rápida é obtida e a hidrólise do fármaco é suprimida quando se mistura crospovidona com cloridrato de sarpogrelato (vide Documento de Patente 8); que uma preparação que possui propriedade de desintegração e dureza de comprimido, assim como excelente estabilidade ao armazenamento por um período de tempo prolongado, é obtida quando se mistura crospovidona ou carboximetil amido sódico com iguratimod (vide Documento de Patente 9); e que a esta-

bilidade é melhorada quando se mistura crosprovidona com vitamina ou similar (por exemplo, vide Documento de Patente 10 e Documento não Patentário 1). No entanto, não é preciso dizer, como o mecanismo de desestabilização de um fármaco é bastante dependente da estrutura química e das propriedades físico-químicas do fármaco, esses documentos não oferecem qualquer sugestão referente à estabilidade do componente eficaz da presente invenção, que é um derivado de 4,5-epoximorfinano representado pela fórmula (I) ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo.

10 Documentos da Técnica Anterior

Documentos de Patente

Documento de Patente 1: JP 3531170 B

Documento de Patente 2: WO 99/02158

Documento de Patente 3: JP 2-160719 A

15 Documento de Patente 4: WO 98/35679

Documento de Patente 5: WO 2004/091623

Documento de Patente 6: Patente PCT Japonesa traduzida

Pedido Aberto à Inspeção Pública Nº 2005-531515

Documento de Patente 7: WO 97/47287

20 Documento de Patente 8: JP 2007-56011 A

Documento de Patente 9: JP 2007-224021 A

Documento de Patente 10: JP 2002-302446 A

DOCUMENTO NÃO PATENTÁRIO

Documento não Patentário 1: Volker Buehler, "Kolldon Polyvinylpyrrolidon for the pharmaceutical industry", BASF brochure, págs. 186-187, Agosto 1993 (2ª edição, publicada em agosto 1993)

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

Um objetivo da presente invenção é oferecer um comprimido estável compreendendo um derivado de 4,5-epoximorfinano ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo como componente eficaz.

MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

Para desenvolver um comprimido estável capaz de resistir em estado não embalado e ao armazenamento prolongado, os presentes inventores estudaram extensamente para descobrir que, entre os agentes desintegrantes comumente usados para formulação, somente a crospovidona e o carboximetil amido sódico conseguem, quando colocados em coexistência com tiosulfato de sódio e um sacarídeo ou álcool de açúcar, fazer com que um derivado de 4,5-epoximorfinano ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo exista de forma mais estável em um comprimido, dessa forma concluindo a presente invenção.

Isto, a presente invenção refere-se às invenções a seguir.

[1] Um comprimido compreendendo os componentes (1) a (4) a seguir:

(1) como componente eficaz, um derivado de 4,5-epoximorfinano representado pela fórmula (I) (descrito mais adiante) ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo;

(2) tiosulfato de sódio;

(3) pelo menos um componente selecionado do grupo que consiste em sacarídeos e alcoóis de açúcar; e

(4) crospovidona, carboximetil amido sódico ou uma mistura dos mesmos, em cujo comprimido o teor do componente (4) acima mencionado varia de 1 a 20% em peso por unidade de peso contendo o componente eficaz acima mencionado.

[2] O comprimido de acordo com o item [1], em que o componente (3) acima mencionado é pelo menos um componente selecionado do grupo que consiste em amido de batata, sacarose, lactose, manitol, eritritol e maltitol.

[3] O comprimido de acordo com o item [1] ou [2], em que uma parte ou a totalidade do componente (3) acima mencionado se apresenta como grânulos granulados.

[4] O comprimido de acordo com o item [3], em que os grânulos granulados acima mencionados são produzidos por granulação por extru-

são, granulação por agitação, secagem por aspersão ou granulação em leito fluidificado.

[5] O comprimido de acordo com qualquer um dos itens [1] a [4], o referido comprimido sendo produzido por um método de produção compreendendo as etapas de dissolver ou suspender o componente eficaz acima mencionado em água ou um solvente farmacologicamente aceitável e adicionar o líquido resultando ao sacarídeo ou álcool de açúcar acima mencionado.

[6] O comprimido de acordo com qualquer um dos itens [1] a [5], em que o comprimido está em uma forma revestida.

EFEITOS DA INVENÇÃO

Produzindo um comprimido compreendendo, como o componente eficaz, um derivado de 4,5-epoximorfinano representado pela fórmula (I) (descrito mais adiante) da presente invenção ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo e misturando ao mesmo crospovidona ou carboximetil amido sódico em uma quantidade predeterminada, um comprimido de desintegração rápida ou um comprimido de desintegração intraoral que tem estabilidade ao armazenamento superior e continua altamente estável mesmo depois de um longo período de tempo a partir de sua produção também podem ser produzido.

MODO DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

O comprimido de acordo com a presente invenção será descrito a seguir. Os componentes indispensáveis do comprimido de acordo com a presente invenção são:

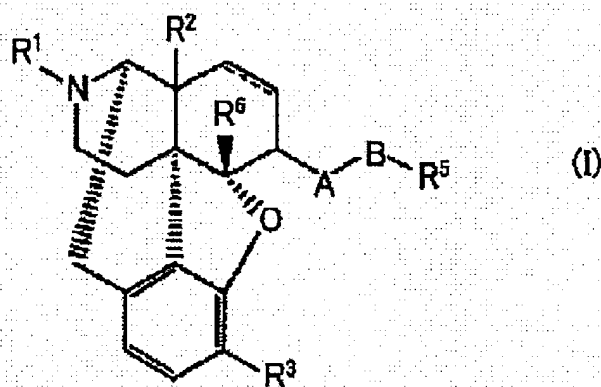
- (1) um derivado de 4,5-epoximorfinano representado pela fórmula (I) (descrito mais adiante) ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo (componente eficaz);
- (2) tiosulfato de sódio;
- (3) pelo menos um componente selecionado do grupo que consiste em sacarídeos e alcoóis de açúcar; e
- (4) crospovidona, carboximetil amido sódico ou uma mistura dos mesmos.

O componente (4) está contido em uma quantidade de 1 a 20% em peso por

unidade de peso contendo o componente eficaz. A expressão "unidade contendo o componente eficaz" usada neste relatório refere-se a uma unidade de componente sólido em contato direto com o componente eficaz na preparação, e no caso de um comprimido revestido com um filme, ela se refere ao núcleo do comprimido, que é uma parte essencial afetando a estabilidade do fármaco. A expressão "% em peso por unidade de peso contendo o componente eficaz" usada neste relatório significa uma percentagem em peso em relação ao peso da unidade de componente sólido em contato direto com o componente eficaz na preparação. Um comprimido compreendendo os componentes (2) a (4) apresenta uma decomposição reduzida do componente eficaz (1) e compreende o componente ainda estável eficaz mesmo depois de um longo período de tempo. A estabilidade do componente eficaz em um comprimido pode ser avaliada, por exemplo, deixando-se o comprimido repousar em um estado aberto nas condições de 40°C/75% RH, que são as condições de aceleração descritas nos Procedimentos de Aprovação e Licenciamento de Fármacos no Japão ("Drug Approval and Licensing Procedures in Japan") (2006), e subsequentemente medindo-se a relação residual do componente eficaz no comprimido pelo método de HPLC ou similar.

O componente (1) indispensável do comprimido de acordo com a presente invenção é um derivado de 4,5-epoximorfinano representado pela fórmula (I) a seguir ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo.

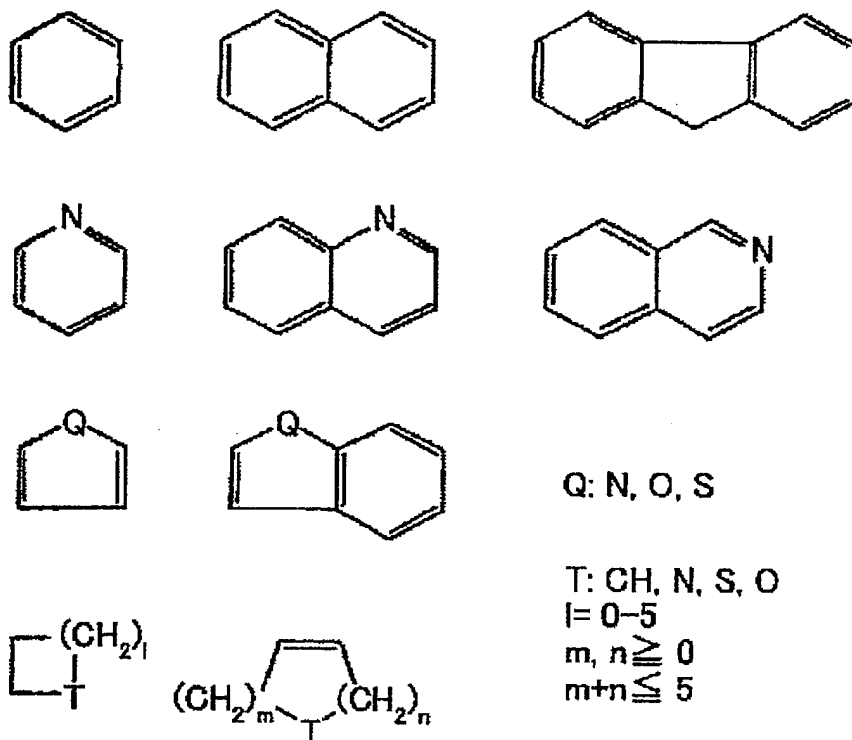
[Fórmula 1]



Aqui, na fórmula (I), a linha dupla composta de uma linha trace-

jada e uma linha cheia representa uma ligação dupla ou uma ligação simples; R^1 representa C_1 - C_5 alquila, C_4 - C_7 cicloalquilalquila, C_5 - C_7 cicloalquenalquila, C_6 - C_{12} arila, C_7 - C_{13} aralquila, C_4 - C_7 alquenila, alila, C_1 - C_5 furan-2-ilalquila ou C_1 - C_5 tiofen-2-ilalquila; R^2 representa hidrogênio, hidróxi, nitro, C_1 - C_5 alcanoilóxi, C_1 - C_5 alcóxi, C_1 - C_5 alquila ou $-NR^7R^8$; R^7 representa hidrogênio ou C_1 - C_5 alquila; R^8 representa hidrogênio, C_1 - C_5 alquila ou $-C(=O)R^9$; R^9 representa hidrogênio, fenila ou C_1 - C_5 alquila; R^3 representa hidrogênio, hidróxi, C_1 - C_5 alcanoilóxi ou C_1 - C_5 alcóxi; A representa $-N(R^4)C(=X)-$, $-N(R^4)C(=X)Y-$, $-N(R^4)-$ ou $-N(R^4)SO_2-$ (em que X e Y independentemente representam NR^4 , S ou O; R^4 representa hidrogênio, C_1 - C_5 alquila linear ou ramificada ou C_6 - C_{12} arila; e R^4 na fórmula podem ser iguais ou diferentes); B representa uma ligação de valência ou C_1 - C_{14} alquilenos linear ou ramificado (com a condição de que o alquilenos é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_5 alcóxi, C_1 - C_5 alcanoilóxi, hidróxi, flúor, cloro, bromo, iodo, amino, nitro, ciano, trifluormetila, trifluormetóxi e fenóxi, e que 1 a 3 grupos metileno podem ser substituídos com grupos carbonila), C_2 - C_{14} hidrocarboneto insaturado acíclico linear ou ramificado contendo 1 a 3 ligações duplas e/ou ligações triplas (com a condição de que o hidrogênio insaturado acíclico é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_5 alcóxi, C_1 - C_5 alcanoilóxi, hidróxi, flúor, cloro, bromo, iodo, amino, nitro, ciano, trifluormetila, trifluormetóxi e fenóxi, e que 1 a 3 grupos metileno podem ser substituídos com grupos carbonila) ou C_1 - C_{14} hidrocarboneto saturado ou insaturado linear ou ramificado contendo 1 a 5 ligações tioéter, ligações éter e/ou ligações amino (com a condição de que um heteroátomo não se liga diretamente a A, e que 1 a 3 grupos metileno podem ser substituídos com grupos carbonila); e R^5 representa hidrogênio ou um grupo orgânico tendo um esqueleto básico mostrado abaixo (com a condição de que o grupo orgânico é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_5 alquila, C_1 - C_5 alcóxi, C_1 - C_5 alcanoilóxi, hidróxi, flúor, cloro, bromo, iodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluormetila, trifluormetóxi e metilenodióxi).

[Fórmula 2]

grupos orgânicos representados por R^5

R^6 representa hidrogênio, C_1 - C_5 alquila ou C_1 - C_5 alcanoila.

A linha dupla composta de uma linha tracejada e uma linha cheia na fórmula (I) representa, como descrito acima, uma ligação dupla ou uma ligação simples; no entanto, ela é de preferência uma ligação simples.

Além disso, na fórmula (I), R^1 é de preferência metila, etila, propila, butila, isobutila, ciclopropilmetila, alila, benzila ou fenetila, mais preferivelmente ciclopropilmetila ou alila.

É preferível que R^2 e R^3 sejam independentemente hidrogênio, hidróxi, acetóxi ou metóxi.

É preferível que A seja $-N(R^4)C(=O)-$, $-N(R^4)C(=O)O-$, $-N(R^4)-$ ou $-N(R^4)SO_2-$ (em que R^4 representa hidrogênio ou C_1 - C_5 alquila linear ou ramificada), e entre estes os preferidos são $-N(R^4)C(=O)-$ ou $-N(R^4)C(=O)O-$ (em que R^4 representa hidrogênio ou C_1 - C_5 alquila linear ou ramificada).

É preferível que B seja C_1 - C_3 alquilenos linear, $-CH=CH-$, $-C=C-$, $-CH_2O-$ ou $-CH_2S-$, e entre estes os preferidos são C_1 - C_3 alquilenos linear, $-CH=CH-$ ou $-C=C-$.

É preferível que R^5 seja hidrogênio ou um grupo orgânico tendo um esqueleto básico mostrado abaixo (com a condição de que o grupo orgânico é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em C_1 - C_5 alquila, C_1 - C_5 alcóxi, C_1 - C_5 alcanoi-
 5 lóxi, hidróxi, flúor, cloro, bromo, iodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluormetila, trifluormetóxi e metilenodióxi).

[Fórmula 3]



É preferível que R^6 seja hidrogênio.

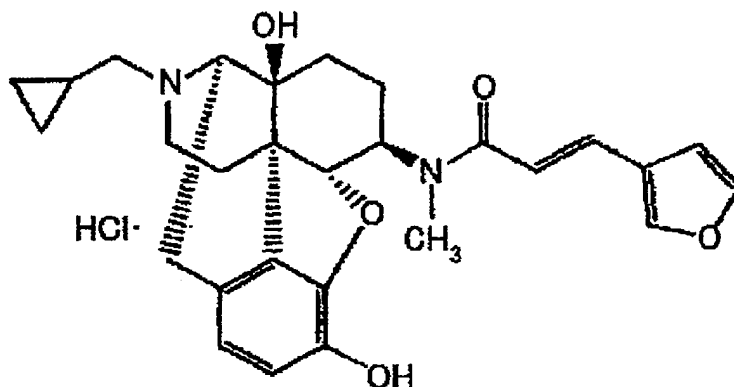
Exemplos de sal de adição de ácido farmacologicamente prefe-
 10 rido incluem sais de ácidos inorgânicos tais como sal de ácido clorídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido bromídrico, sal de ácido iodídrico e sal de ácido fosfórico; sais de ácidos carboxílicos orgânicos tais 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 tartá-
 15 co, sal de ácido fumárico, sal de ácido mandélico, sal de ácido maleico, sal de ácido benzoico e sal de ácido ftálico; e sais de ácidos sulfônicos orgânicos tais como sal de ácido metanossulfônico, sal de ácido etanossulfônico, sal de ácido benzenossulfônico, sal de ácido p-toluenossulfônico e sal de ácido canforassulfônico, e entre estes os preferidos são sal de ácido clorí-
 20 drico, sal de ácido bromídrico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido tartárico, sal de ácido maleico, sal de ácido metanossulfônico, entre outros; no entanto, naturalmente, o sal de adição de ácido farmacologicamente preferido não se limita a estes.

Na presente invenção, particularmente preferidos como o deri-
 25 vado de 4,5-epoximorfinano representado pela fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo são sal de ácido clorídrico de 17-(ciclopropilmetil)-3,14 β -di-hidróxi-4,5 α -epóxi-6 β -[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano (doravante denominado Composto 1) e sal de áci-

do clorídrico de 17-(ciclopropilmetil)-3,14β-di-hidróxi-4,5α-epóxi-6β-[N-metil-3-(4-trifluorometilfenil)propiolamido]morfinano (doravante denominado Composto 2).

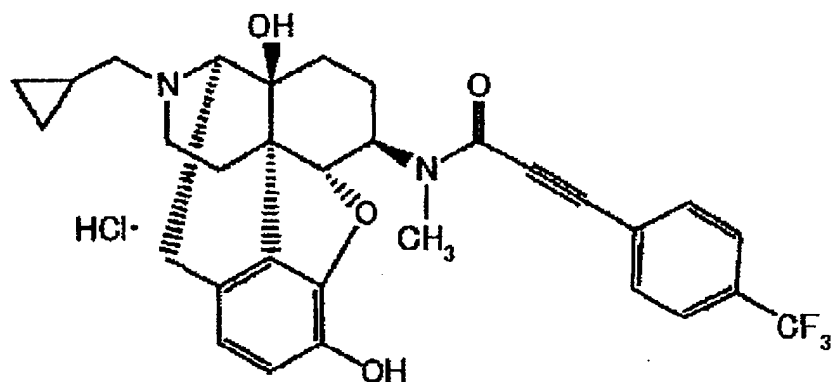
[Fórmula 4]

(composto 1)



5 [Fórmula 5]

(composto 2)



O derivado de 4,5-epoximorfinano ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo, que é o componente medicinal no comprimido da presente invenção, pode ser produzido, por exemplo, de acordo com o método descrito na Patente Japonesa N° ou 2525552 ou no documento WO 93/15081.

O teor do derivado de 4,5-epoximorfinano ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo, que é o componente medicinal no comprimido da presente invenção, não é particularmente limitado contanto que seja uma quantidade terapeuticamente eficaz. Por exem-

plo, ele pode variar na faixa de 0,01 a 10, 000 µg/preparação, e normalmente ele varia na faixa de 0,1 a 1,000 µg/preparação.

O componente (2) indispensável de acordo com a presente invenção é tiosulfato de sódio. Como o tiosulfato de sódio usado na presente invenção, qualquer um daqueles geralmente comercialmente disponíveis pode ser empregado. O tiosulfato de sódio pode ser um anidrido ou um hidrato (penta-hidrato); no entanto, ele é de preferência um hidrato. O teor do mesmo pode ser qualquer quantidade contanto que não seja superior a 5% em peso por unidade de peso contendo o componente eficaz; no entanto, de preferência ele não é superior a 0,5% em peso. O limite inferior do teor não é particularmente limitado; no entanto, normalmente ele não é inferior a 0,00001% em peso por unidade de peso contendo o componente eficaz.

O componente (3) indispensável do comprimido de acordo com a presente invenção é pelo menos um componente selecionado do grupo que consiste em sacarídeos e alcoóis de açúcar. Como o sacarídeo e/ou álcool de açúcar usando na presente invenção, qualquer um daqueles geralmente comercialmente disponíveis pode ser empregado. Exemplos do sacarídeo e/ou álcool de açúcar incluem amido de batata, sacarose, lactose, manitol, eritritol e maltitol, e entre estes o preferido é manitol. Na presente invenção, como o componente (3) indispensável, o sacarídeo e o álcool de açúcar podem ser usados individualmente ou dois ou mais dos mesmos podem ser usados em combinação. O teor do mesmo não é particularmente limitado; no entanto, em relação à unidade de peso da preparação contendo o componente eficaz, normalmente ele não é inferior 75% em peso e pode ser qualquer quantidade não inferior a 80% em peso, e de preferência não é inferior a 85% em peso, mais preferivelmente não inferior a 90% em peso. Além disso, a forma da partícula do sacarídeo e/ou álcool de açúcar usado não é particularmente limitada e pode estar na forma de grânulos granulados, pó, pó fino; no entanto, do ponto de vista de vantagem na manipulação, é preferível que o sacarídeo e/ou o álcool de açúcar esteja na forma de grânulos granulados em sua quantidade parcial ou total. Na presente invenção,

o termo, o sacarídeo e/ou álcool de açúcar que constitui o componente (3) indispensável "está parcialmente ou totalmente na forma de grânulos granulados", tem um dos seguintes significados: preparar o comprimido da presente invenção misturando uma parte ou a totalidade do sacarídeo e/ou álcool de açúcar na forma de grânulos granulados com outras matérias-primas; e, depois de misturar uma parte ou a totalidade do sacarídeo e/ou álcool de açúcar na forma de pó com (uma parte ou a totalidade da quantidade de) outras matérias-primas, granular a mistura resultante para formar grânulos para subsequentemente preparar a partir dos mesmos o comprimido da presente invenção. No primeiro caso, o grânulo granulado comercialmente disponível pode ser usado ou o grânulo granulado preparado a partir do sacarídeo e/ou álcool de açúcar na forma de pó também pode ser usado. Exemplos de manitol em pó incluem PEARLITOL (marca registrada) 50C produzido pela Roquette Japan K.K.. Entretanto, como o grânulo granulado, aqueles produzidos por qualquer uma das técnicas conhecidas tais como secagem por aspersão, granulação por extrusão, granulação por agitação e granulação em leite fluidificado também podem ser usados. Grânulos secados por aspersão ou grânulos granulados por extrusão são de preferência usados uma vez que não ocorrem problemas de tabletagem e é possível obter alta dureza do comprimido. Exemplos de grânulos granulados de manitol conhecidos incluem o PEARLITOL grânulo secado por aspersão (marca registrada) 200SD e o PEARLITOL grânulo granulado por extrusão (marca registrada) 300DC, ambos produzidos pela Roquette Japan K.K.. Além disso, quando o diâmetro de partícula do sacarídeo ou álcool de açúcar é pequeno, problemas de tabletagem ocorrem com facilidade e quando o diâmetro de partícula é grande, é provável que não seja obtida alta dureza do comprimido; no entanto, por exemplo, um diâmetro de partícula médio pode ser, quando medido de acordo com o método de medição de tamanho de partícula descrito na Farmacopeia Japonesa 15^a edição, não inferior a 10 μm , e ele é de preferência não inferior a 30 μm , mais preferivelmente não inferior a 50 μm . Além disso, o limite superior do diâmetro de partícula geralmente não é superior a 3.000 μm , particularmente 1.000 μm ; no entanto,

ele não está limitado a estes valores.

O componente (4) indispensável do comprimido de acordo com a presente invenção é crospovidona, carboximetil amido sódico ou uma mistura dos mesmos. Como a crospovidona ou carboximetil amido sódico usado na presente invenção, qualquer um daqueles geralmente comercialmente disponíveis pode ser empregado. Exemplos de produtos comerciais específicos de crospovidona incluem Kollidon (marca registrada) CL, CL-M, CL-F e CL-SF que são produzidos pela BASF, assim como Polyplasdone XL, XL-10 e INF-10 que são produzidos pela IPS Ltd. Exemplos de produtos comerciais específicos de carboximetil amido sódico incluem Explotab (marca registrada) e VIVASTAR (marca registrada) produzidos pela JRS, Primojel (marca registrada) produzido pela DMV, e Glycolys (marca registrada) produzido pela Roquette Japan K.K.. O teor de crospovidona ou carboximetil amido sódico (a quantidade total quando uma mistura dos mesmos é usada) pode variar de 1 a 20% em peso por unidade de peso contendo o componente eficaz acima descrito. Para garantir melhor qualidade e desempenho do comprimido, o teor pode variar de preferência na faixa de 2 a 15% em peso, mais preferivelmente de 5 a 10% em peso.

No comprimido de acordo com a presente invenção, além dos componentes (1) a (4) indispensáveis descritos acima, um aditivo farmacologicamente aceitável tal como um lubrificante, um agente flavorizante ou um agente colorante também pode ser adicionado, conforme necessário. Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, ácido esteárico, éster de ácido graxo de sacarose e ácido silícico anidro leve.

No comprimido de acordo com a presente invenção, além dos componentes (1) a (4) indispensáveis descritos acima, um veículo, agente desintegrante ou agente aglutinante farmacologicamente aceitável também pode ser adicionado, conforme necessário. Por exemplo, xilitol, sorbitol, hidroxipropil celulose pouco substituída, celulose cristalina, hidroxipropil celulose, amido parcialmente pregelatinizado, croscarmelose sódica, carboximetil celulose entre outros também podem ser adicionados, conforme apropria-

do.

O comprimido de acordo com a presente invenção pode ser produzido de acordo com um método conhecido usando os componentes indispensáveis descritos acima e componentes arbitrários (que incluem aqueles tendo a função de um veículo). O termo "comprimido" usado neste relatório também abrange, além dos comprimidos convencionais tomados com água, comprimidos de desintegração rápida tal como aquele descrito no documento WO 2006-038661 que têm a propriedade de desintegração extremamente rápida e podem ser normalmente desintegrados intraoralmente em apenas um minuto com uma quantidade extremamente pequena de teor de água tal como saliva, assim comprimidos de desintegração intraoral tal como aquele descrito por Patricia Van Arnum, "Advancing ODT Technology", Pharmaceutical Technology, Vol. 3, No. 10 págs. 66-76, 2007 (publicado em 2 de outubro de 2007), que normalmente são desintegrados e dissolvidos intraoralmente sem água em 60 segundos.

O comprimido de acordo com a presente invenção pode ser produzido por um método de granulação por via úmida compreendendo as etapas de dissolver ou suspender o componente eficaz (1) acima descrito em água ou em um solvente farmacologicamente aceitável e adicionar o líquido (solução ou suspensão) resultante ao sacarídeo ou álcool de açúcar. A adição de tiosulfato de sódio ou a adição de crospovidona ou carboximetil amido sódico pode ser efetuada por uma etapa arbitrária. Por exemplo, o tiosulfato de sódio pode ser dissolvido ou suspenso junto com o componente eficaz em água ou em um solvente farmacologicamente aceitável e em seguida adicionado ao sacarídeo ou álcool de açúcar. Crospovidona e/ou carboximetil amido sódico também podem ser dissolvidos ou suspensos junto com o componente eficaz em água ou em um solvente farmacologicamente aceitável e em seguida adicionados ao sacarídeo ou álcool de açúcar. Alternativamente, a crospovidona e/ou o carboximetil amido sódico podem ser adicionados depois da adição do tiosulfato de sódio e do componente eficaz ao sacarídeo ou álcool de açúcar e a mistura resultante pode ser apropriadamente submetida à granulação ou seleção por tamanho. Além

disso, a quantidade integral do sacarídeo ou álcool de açúcar pode ser adicionada na etapa acima mencionada de adição do componente eficaz, ou apenas uma quantidade parcial do sacarídeo ou álcool de açúcar pode ser usada na etapa, o restante da quantidade sendo adicionada em uma etapa posterior.

Na granulação por via úmida, emprega-se um aparelho comumente usado, e exemplos deste incluem granuladores de leite fluidificado, granuladores de leite fluidificado rotativo, granuladores oscilantes, granuladores de extrusão cilíndrica e granuladores de extrusão por via úmida. Nos casos em que água é usada como o solvente para dissolver ou suspender o componente eficaz, um granulador de leite fluidificado e um granulador de leite fluidificado rotativo capaz de secagem por aspersão são adequados. Além disso, nos casos em que um solvente volátil tal como etanol é usado como o solvente para dissolver ou suspender o componente eficaz, um granulador de leite fluidificado, um granulador de leite fluidificado rotativo e um granulador oscilante são adequados.

Como o aparelho para misturar a preparação, emprega-se um aparelho comumente usado, e exemplos deste incluem misturadores em forma de V, misturadores de fita e misturadores pneumáticos.

Para moldagem por compressão, emprega-se um aparelho comumente usado, e exemplos deste incluem máquinas de fazer comprimido de punção único e máquinas de fazer comprimido rotativas. A pressão de moldagem na tabletagem não é particularmente limitada e pode ser qualquer pressão contanto que o comprimido resultante tenha uma dureza de comprimido que não vai representar um problema durante a manipulação. Por exemplo, a pressão de tabletagem pode ser ajustada em um valor de 200 a 10.000 kgf/cm², de preferência 500 a 5.000 kgf/cm².

A quantidade do lubrificante a ser adicionado não é particularmente limitada; no entanto, no caso de estearato de magnésio, a quantidade varia de preferência de cerca de 0,1 a 5,0% em peso, mais preferivelmente de 0,5 a 3,0% em peso por unidade de peso contendo o componente eficaz.

O comprimido assim obtido de acordo com a presente invenção

compreendendo um derivado de morfinano representado pela fórmula (I) ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo como o componente eficaz pode ser transformado em uma preparação revestida pela adição de um agente de revestimento, conforme necessário. Como o

5 agente de revestimento, uma base funcional pode ser selecionado de acordo com a finalidade e, por exemplo, qualquer uma daquelas geralmente comercialmente disponíveis, tais como hidroxipropilmetil celulose, etil celulose, carboximetiletil celulose e produtos pré-misturados das mesmas, pode ser usada.

10 Para a operação de aplicação do filme, emprega-se um aparelho comumente usado, e uma máquina de revestimento em tacho é adequada para produzir comprimidos revestidos com um filme.

EXEMPLOS

Para esclarecer os efeitos superiores da presente invenção, a

15 presente invenção será agora explicada por meio de exemplos; no entanto, a presente invenção não se limita aos mesmos. Deve-se observar aqui que, nos exemplos que se seguem, PEARLITOL (marca registrada) 200SD que é um grânulo de manitol secado por aspersão, PEARLITOL (marca registrada) 300DC que é um grânulo de manitol granulado por extrusão e PEARLITOL

20 (marca registrada) 50C que é um manitol na forma de pó estão abreviados por "manitol SD", "manitol DC" e "manitol C", respectivamente (todos estes produtos são produzidos pela Roquette Japan K.K.). Além disso, o "Composto 1" é, como mencionado acima, sal de ácido clorídrico de 17-(ciclopropilmetil)-3,14β-di-hidróxi-4,5α-epóxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-

25 furil)acrilamido]morfinano.

Exemplo 1

Manitol SD foi pesado em uma quantidade de 126,645 partes em peso (doravante abreviado "partes" e o mesmo se aplica nos exemplos a seguir a menos que de outra forma especificado). Ele foi então peneirado

30 por uma malha com aberturas de 1 mm e colocado em um pilão. Os grânulos assim obtidos foram misturados por 5 minutos no pilão enquanto se borrifava no mesmo uma solução spray na qual 0,005 partes do composto 1 e

0,1 partes de tiosulfato de sódio hidratado (Kokusan Chemical Co., Ltd.) foram dissolvidas em água destilada. A solução resultante foi secada a 45°C por 2 horas usando uma secadora de ar quente (PS-212, Espec Corporation) para produzir grânulos granulados. Os grânulos granulados foram submetidos à seleção de tamanho usando um comil (197S, Powrex Corporation) e 2,6 partes de crospovidona (Kollidon (marca registrada) CL, BASF) foram acrescentadas, e a mistura resultante foi misturada por 15 minutos usando um misturador em forma de V (Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd.). À mistura assim obtida, 0,65 partes de estearato de magnésio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) foi ainda adicionada, e a mistura resultante foi misturada por 5 minutos. Os grânulos assim obtidos foram transformados em um comprimido de 130 mg usando uma máquina de fazer comprimido (Correct 19, Kikusui Seisakusho Ltd.).

Exemplo 2

Manitol SD foi pesado em uma quantidade de 38,475 partes, peneirado por uma malha com aberturas de 1 mm e carregado em um granulador de leiteo fluidificado (FLO-5, Freund Corporation). Uma solução spray na qual 0,005 partes do composto 1 e 0,1 partes de tiosulfato de sódio hidratado foram dissolvidas em água destilada foi borrifada nos grânulos assim obtidos para produzir grânulos granulados. Os grânulos granulados foram processados usando o comil para obter grânulos de tamanho selecionado. A 38,58 partes dos grânulos de tamanho selecionado assim obtidos, foram adicionadas 84,27 partes de manitol SD e 6,5 partes de crospovidona, e a mistura resultante foi misturada por 15 minutos usando um misturador em forma de V. À mistura assim obtida, 0,65 partes de estearato de magnésio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) foi ainda adicionada, e a mistura resultante foi misturada por 5 minutos. Os grânulos assim obtidos foram transformados em um comprimido de 130 mg usando uma máquina de fazer comprimido (Correct 19, Kikusui Seisakusho Ltd.).

Exemplo 3

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 2, com a diferença de que manitol SD e crospovidona foram adicionados

em uma quantidade de 77,77 partes e 13 partes, respectivamente, a 38,58 partes dos grânulos de tamanho selecionado do exemplo 2.

Exemplo 4

5 Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 2, com a diferença de que manitol SD e crospovidona foram adicionados em uma quantidade de 71,27 partes e 19,5 partes, respectivamente, a 38,58 partes dos grânulos de tamanho selecionado do exemplo 2.

Exemplo 5

10 Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que o teor de manitol SD do exemplo 1 foi de 103,245 partes e o teor de crospovidona foi de 26 partes.

Exemplo 6

15 Manitol SD foi pesado em uma quantidade de 96,745 partes, peneirado por uma malha com aberturas de 1 mm e carregado em um granulador de leito fluidificado (FLO-5, Freund Corporation). Uma solução spray na qual 0,005 partes do composto 1 e 0,1 partes de tiosulfato de sódio hidratado foram dissolvidas em água destilada foi borrifada nos grânulos assim obtidos para produzir grânulos granulados. Em seguida, manitol C foi pesado em uma quantidade de 26 partes, peneirado por uma malha com
20 aberturas de 1 mm e, junto com 6,5 partes de crospovidona, carregado em um granulador oscilante (NMG-3L, Nara Machinery Co., Ltd.). Subsequentemente, a mistura assim carregada foi granulada enquanto água destilada era adicionada à mesma para produzir granules. Os grânulos granulados produzidos pelo granulador de leito fluidificado e aqueles produzidos pelo
25 granulador oscilante foram respectivamente processados usando o comil para obter grânulos de tamanho selecionado. A 129,35 partes desses grânulos de tamanho selecionado, 0,65 partes de estearato de magnésio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) foi adicionada, e a mistura resultante foi misturada por 5 minutos. Os grânulos assim obtidos foram transformados em um
30 comprimido de 130 mg usando uma máquina de fazer comprimido (Correct 19, Kikusui Seisakusho Ltd.).

Exemplo 7

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que manitol SD do exemplo 1 foi substituído por manitóis de diferentes graus, manitol DC e manitol C, em uma quantidade de 96,745 partes e 26 partes, respectivamente, e que o teor de crospovidona foi 6,5 partes.

Exemplo 8

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que manitol SD do exemplo 1 foi substituído por lactose (Pharmatose (marca registrada) 200M, DMV) em uma quantidade de 122,095 partes e que o teor de crospovidona e de estearato de magnésio foi de 6,5 partes e 1,3 partes, respectivamente.

Exemplo 9

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que manitol SD do exemplo 1 foi parcialmente substituído por eritritol (Nikken Chemical Laboratory Co., Ltd.) de tal maneira que o teor de manitol SD e de eritritol foi 83,095 partes e 39 partes, respectivamente, e que o teor de crospovidona e de estearato de magnésio foi de 6,5 partes e 1,3 partes, respectivamente.

Exemplo 10

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que manitol SD do exemplo 1 foi parcialmente substituído por amido de batata (ST-P, Nippon Starch Chemical Co., Ltd.) de tal maneira que o teor de manitol SD e de amido de batata foi de 83,095 partes e 39 partes, respectivamente, e que o teor de crospovidona e de estearato de magnésio foi de 6,5 partes e 1,3 partes, respectivamente.

Exemplo 11

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que manitol SD do exemplo 1 foi substituído por maltitol (maltitol G-3 em pó, Towa-Kasei Co., Ltd.) em uma quantidade de 122,095 partes e que o teor de crospovidona e de estearato de magnésio foi de 6,5 partes e 1,3 partes, respectivamente.

Exemplo 12

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que manitol SD do exemplo 1 foi substituído por sacarose (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.) em uma quantidade de 122,095 partes e que o teor de crospovidona e de estearato de magnésio foi de 6,5 partes e 1,3 partes, respectivamente.

Exemplo 13

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 2, com a diferença de que manitol SD e carboximetil amido sódico (EXPLOTAB (marca registrada), JRS Pharma) foram adicionados em uma quantidade de 88,17 partes e 2,6 partes, respectivamente, a 38,58 partes dos grânulos de tamanho selecionado do exemplo 2.

Exemplo 14

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que o teor de manitol SD do exemplo 1 foi de 116,245 partes e que a crospovidona foi substituída por carboximetil amido sódico em uma quantidade de 13 partes.

Exemplo 15

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que o teor de manitol SD do exemplo 1 foi de 116,245 partes e que a crospovidona foi parcialmente substituída por carboximetil amido sódico de tal maneira que o teor de crospovidona e de carboximetil amido sódico foi de 6,5 partes de cada um.

Exemplo Comparativo 1

10 partes em peso do composto 1 e 100 partes de celulose cristalina (Avicel (marca registrada) PH-101, Asahi Kasei Corporation) foram pesadas e introduzidas em um frasco padrão. Água destilada em uma quantidade de 30 partes foi adicionada ao mesmo e a mistura resultante foi misturada com uma haste de vidro. Depois de secar os grânulos assim obtidos, os grânulos secos foram transformados em um comprimido de 100 mg usando uma máquina de fazer comprimido de punção único (RIKEN POWER, Riken Seiki Co., Ltd.).

Exemplo Comparativo 2

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo comparativo 1, com a diferença de que celulose cristalina do exemplo comparativo 1 foi substituída por álcool polivinílico (PVA EG-5, Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.).

Exemplo Comparativo 3

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo comparativo 1, com a diferença de que celulose cristalina do exemplo comparativo 1 foi substituída por hidroxipropil celulose (HPC-L (marca registrada), Nippon Soda Co., Ltd.).

Exemplo Comparativo 4

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo comparativo 1, com a diferença de que celulose cristalina do exemplo comparativo 1 foi substituída por croscarmelose sódica (Ac-di-sol (marca registrada), FMC Bio Polymer) (doravante abreviado Ac-di-sol).

Exemplo Comparativo 5

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo comparativo 1, com a diferença de que celulose cristalina do Exemplo Comparativo 1 foi substituída por carmelose cálcica (CMC-Ca ECG-505, Goto Chemical Co., Ltd.) (doravante abreviado CMC-Ca).

Exemplo Comparativo 6

Uma preparação sólida foi produzida de acordo com a técnica descrita no documento WO 99/02158 (Documento de Patente 2). Lactose e celulose cristalina foram pesadas em uma quantidade de 49,91 partes e 26,4 partes, respectivamente, e carregadas no granulador de leite fluidificado. Uma solução spray na qual 0,01 partes do composto 1, 0,08 partes de tiosulfato de sódio hidratado e 3,2 partes de hidroxipropil celulose (HPC-SL (marca registrada), Nippon Soda Co., Ltd.) foram dissolvidas em água destilada foi borrifada na formulação em pó assim obtida para produzir grânulos granulados. Os grânulos granulados foram processados usando o comil para obter grânulos de tamanho selecionado. A 79,6 partes dos grânulos de tamanho selecionado assim obtidos, 0,4 partes de estearato de magnésio foi

adicionada, e a mistura resultante foi misturada por 5 minutos. Os grânulos assim obtidos foram transformados em um comprimido de 80 mg usando a máquina de fazer comprimido.

Exemplo Comparativo 7

5 Manitol SD foi pesado em uma quantidade de 78,895 partes, peneirado por uma malha com aberturas de 1 mm e carregado em um granulador de leite fluidificado (FLO-5, Freund Corporation). Uma solução spray na qual 0,005 partes do composto 1 e 0,1 partes de tiosulfato de sódio hidratado foram dissolvidas em água destilada foi borrifada nos grânulos assim obtidos para produzir grânulos contendo fármaco. As 79 partes dos grânulos contendo fármaco assim obtidos, 15 partes de manitol SD e 5 partes de Ac-di-sol foram adicionadas, e a mistura resultante foi misturada por 15 minutos usando um misturador em forma de V (modo de permeação S-5, Tsutsui Scientific Instruments Co., Ltd.). À mistura assim obtida, 1 parte de estearato de magnésio foi ainda adicionada, e a mistura resultante foi misturada por 5 minutos. Os grânulos assim obtidos foram transformados em um comprimido de 100 mg usando a máquina de fazer comprimido.

Exemplo Comparativo 8

20 Grânulos contendo fármaco foram preparados da mesma maneira que no exemplo comparativo 7, e a subsequente misturação e tabletagem foram efetuadas da mesma maneira que no exemplo comparativo 7, com a diferença de que 10 partes de manitol SD e 10 partes de CMC-Ca no lugar de Ac-di-sol foram adicionadas a 79 partes dos grânulos contendo fármaco.

Exemplo Comparativo 9

25 Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que o teor de manitol SD foi de 90,245 partes e o teor de crospovidona foi de 39 partes.

Exemplo Comparativo 10

30 Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 1, com a diferença de que o teor de manitol SD foi de 77,245 partes e o teor de crospovidona foi de 52 partes.

Exemplo Comparativo 11

Um comprimido foi produzido da mesma maneira que no exemplo 2, com a diferença de que o teor de manitol SD foi de 122,845 partes e tiosulfato de sódio hidratado não foi adicionado.

5 Exemplo 16

Os comprimidos obtidos em cada um dos exemplos 1 a 15 e exemplos comparativos 1 a 11 foram deixados em repouso em um estado aberto nas condições de 40°C/75% RH, que são as condições de aceleração descritas nos Procedimentos de Aprovação e Licenciamento de Fármacos no Japão ("Drug Approval and Licensing Procedures in Japan") (2006), e a relação residual (%) do fármaco foi subsequentemente medida pelo método de HPLC para avaliar a estabilidade da mesma (Tabelas 1 e 2).

Como mostrado nas tabelas 1 e 2, para o exemplo comparativo 6 no qual sacarídeo e tiosulfato de sódio foram misturados sem crospovidona e para o exemplo comparativo 11 no qual álcool de açúcar e crospovidona foram misturados sem tiosulfato de sódio, a relação residual da fármaco foi medida e mostrou-se baixa a 94,4% e 83,3%, respectivamente. Além disso, os exemplos comparativos 1 a 5, 7 e 8 nos quais crospovidona ou carboximetil amido sódico não foi misturado e os Exemplos Comparativos 9 e 10 nos quais o teor de crospovidona não foi inferior a 30% também apresentaram relações residuais baixas. Em contraste, os comprimidos descritos nos exemplos 1 a 15, que compreendem tiosulfato de sódio, sacarídeo ou álcool de açúcar, e 1 a 20% em peso de crospovidona, carboximetil amido sódico ou uma mistura dos mesmos por unidade de peso contendo o componente eficaz, todos apresentaram uma relação residual de no mínimo 96% mesmo quando eles foram armazenados não embalados por um mês nas condições de 40°C e 75% RH, e mostraram um efeito de estabilização proeminente em relação às formulações dos exemplos comparativos; por conseguinte, ficou demonstrado que os comprimidos dos exemplos 1 a 15 podem garantir estabilidade suficiente também quando manipulados como um medicamento.

Componente Formula- do	Exem- plo 1	Exem- plo 2	Exemplo 3	Exemplo 4	Exemplo 5	Exemplo 6	Exemplo 7	Exem- plo 8	Exem- plo 9	Exemplo 10	Exemplo 11	Exem- plo 12	Exem- plo 13	Exemplo 14	Exem- plo 15
Composto 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	-	-	-	-	-	-	-	-
Lactose	-	-	-	-	-	-	-	93,919	-	-	-	-	-	-	-
Eritritol	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-
Amido de batata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-
Maltitol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93,919	-	-	-	-
Sacarose refinada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93,919	-	-	-
Crospovidona	2	5	10	15	20	5	5	5	5	5	5	5	-	-	5
Carboximetil sódico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	10	5
Tiossulfato de sódio hidratado	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 magné- sio	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
Relação residual (%) depois que o compr- mido foi deixado em reposo por um mês em um estado aberto nas condições de 40°C e 75% RH	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

Unidade de mistura dos componentes formulados: unidade em % em peso com base na unidade de peso da preparação

Componente Formulado	Exemplo Comparativo 1	Exemplo Comparativo 2	Exemplo Comparativo 3	Exemplo Comparativo 4	Exemplo Comparativo 5	Exemplo Comparativo 6	Exemplo Comparativo 7	Exemplo Comparativo 8	Exemplo Comparativo 9	Exemplo Comparativo 10	Exemplo Comparativo 11
Composto 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
Lactose	-	-	-	-	-	62,3875	-	-	-	-	-
Celulose cristalina	90,9	-	-	-	-	33	-	-	-	-	-
Crospovidona	-	-	-	-	-	-	-	-	30	40	5
Álcool polivinílico	-	90,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hidroxipropil celulose	-	-	90,9	-	-	4	-	-	-	-	-
Ac-di-sol	-	-	-	90,9	-	-	5	-	-	-	-
CMC-Ca	-	-	-	-	90,9	-	-	10	-	-	-
Tiosulfato de sódio hidratado	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,077	0,077	-
Estearato de magnésio	-	-	-	-	-	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Relação residual (%) depois que o comprimido foi deixado em repouso por 2 semanas em um estado aberto nas condições de 40°C e 75% RH	93,0	87,1	92,2	93,7	90,2	-	-	-	-	-	-
Relação residual (%) depois que o comprimido foi deixado em repouso por um mês em um estado aberto nas condições de 40°C e 75% RH	-	-	-	-	-	94,4	93,7	93,0	86,0	79,1	83,3

Unidade de mistura dos componentes formulados: unidade em % em peso com base na unidade de peso da preparação

Exemplo 17

Manitol SD foi pesado em uma quantidade de 38,475 partes, peneirado por uma malha com aberturas de 1 mm e carregado no granulador de leito fluidificado. Em seguida, uma solução spray na qual 0,005 partes do composto 1 e 0,1 partes de tiossulfato de sódio hidratado foram dissolvidas em água destilada foi borrifada nos grânulos assim obtidos para produzir grânulos granulados. Os grânulos granulados foram processados usando o comil para obter grânulos de tamanho selecionado. A 38,58 partes dos grânulos de tamanho selecionado assim obtidos, 84,27 partes de manitol SD e 6,5 partes de crospovidona foram adicionadas, e a mistura resultante foi misturada por 15 minutos usando um misturador em forma de V. À mistura assim obtida, 0,65 partes de estearato de magnésio (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) foi ainda adicionada, e a mistura resultante foi misturada por 5 minutos. Os grânulos assim obtidos foram transformados em um comprimido de 130 mg usando uma máquina de fazer comprimido (Correct 19, Kikusui Seisakusho Ltd.). Em seguida, este comprimido foi carregado em uma máquina de revestimento de filme (Hicoater Mini, Freund Corporation) e uma solução na qual OPADRY-OY7300 (Japan Colorcon) foi dissolvido ou dispersado foi borrifada no comprimido para produzir um comprimido revestido de 137 mg no qual 7 mg de agente de revestimento foram adicionados a 130 mg do comprimido.

Exemplo 18

Manitol DC foi pesado em uma quantidade de 96,745 partes, peneirado por uma malha com aberturas de 1 mm e carregado no granulador de leito fluidificado. Em seguida, uma solução spray na qual 0,005 partes do composto 1 e 0,1 partes de tiossulfato de sódio hidratado foram dissolvidas em água destilada foi borrifada nos grânulos assim obtidos para produzir grânulos granulados. Em seguida, manitol C foi pesado em uma quantidade de 25,9675 partes, peneirado por uma malha com aberturas de 1 mm e, junto com 6,5 partes de crospovidona, carregado no granulador oscilante. Subsequentemente, a mistura assim carregada foi granulada enquanto se adicionava à mesma água destilada na qual 0,0325 partes de

sesquióxido de ferro fora dispersada, produzindo assim grânulos granulados. Os grânulos granulados produzidos pelo granulador de leite fluidificado e aqueles produzidos pelo granulador oscilante foram respectivamente processados usando o comil para obter grânulos de tamanho selecionado. A 129,35 partes desses grânulos de tamanho selecionado, 0,65 partes de estearato de magnésio foi adicionada, e a mistura resultante foi misturada por 5 minutos. Os grânulos assim obtidos foram transformados em um comprimido WR de 130 mg usando a máquina de fazer comprimido.

Exemplo 19

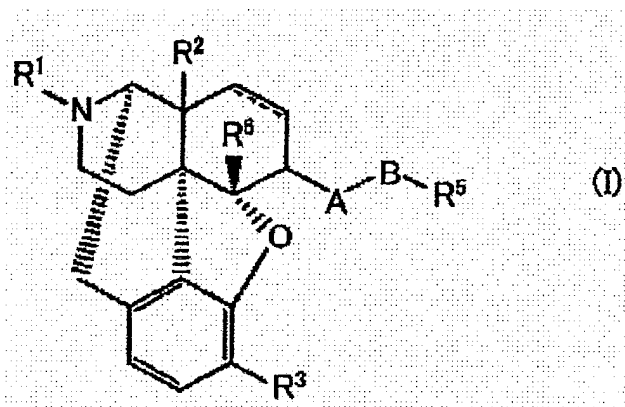
10 Para o comprimido obtido no exemplo 18, o tempo de desintegração intraoral em três indivíduos consistindo em um homem e uma mulher adultos saudáveis foi medido. O tempo necessário para que o comprimido fosse completamente desintegrado pela saliva sem água na boca e para mascar o comprimido (o tempo necessário para o indivíduo não tivesse mais a sensação de um corpo estranho na boca) foi medido, e a média das duas 15 medidas para os três indivíduos foi usada como o tempo de desintegração intraoral. Como resultado, o tempo de desintegração intraoral foi de aproximadamente 9 segundos; portanto, ficou confirmado que o comprimido tem excelente propriedade de desintegração.

REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido compreendendo os componentes (1) a (4) a seguir:

(1) como componente eficaz, um derivado de 4,5-epoximorfinano representado pela fórmula (I):

[Fórmula 1]



em que

a linha dupla composta de uma linha tracejada e uma linha cheia representa uma ligação dupla ou uma ligação simples;

10 R^1 representa C_1 - C_5 alquila, C_4 - C_7 cicloalquilalquila, C_5 - C_7 cicloalquenilalquila, C_6 - C_{12} arila, C_7 - C_{13} aralquila, C_4 - C_7 alquenila, alila, C_1 - C_5 furan-2-ilalquila ou C_1 - C_5 tiofen-2-ilalquila;

R^2 representa hidrogênio, hidróxi, nitro, C_1 - C_5 alcanoióxi, C_1 - C_5 alcóxi, C_1 - C_5 alquila ou $-NR^7R^8$;

15 R^7 representa hidrogênio ou C_1 - C_5 alquila;

R^8 representa hidrogênio, C_1 - C_5 alquila ou $-C(=O)R^9$;

R^9 representa hidrogênio, fenila ou C_1 - C_5 alquila;

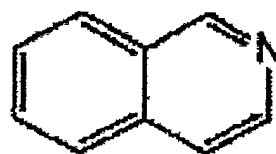
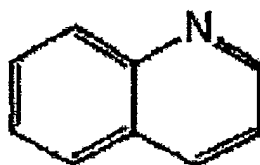
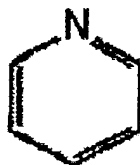
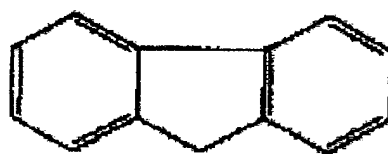
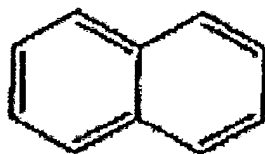
R^3 representa hidrogênio, hidróxi, C_1 - C_5 alcanoióxi ou C_1 - C_5 alcóxi;

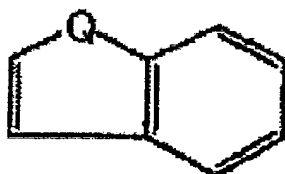
20 A representa $-N(R^4)C(=X)-$, $-N(R^4)C(=X)Y-$, $-N(R^4)-$ ou $-N(R^4)SO_2-$ (em que X e Y independentemente representam NR^4 , S ou O; R^4 representa hidrogênio, C_1 - C_5 alquila linear ou ramificado ou C_6 - C_{12} arila; e R^4 na fórmula podem ser iguais ou diferentes);

25 B representa uma ligação de valência, C_1 - C_{14} alquileno linear ou ramificado (com a condição de que o referido alquileno é opcionalmente

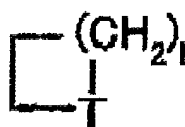
- substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em C₁-C₅ alcóxi, C₁-C₅ alcanoilóxi, hidróxi, flúor, cloro, bromo, iodo, amino, nitro, ciano, trifluormetila, trifluormetóxi e fenóxi, e que 1 a 3 grupos metileno podem ser substituídos com grupos carbonila), C₂-C₁₄ hidrocarboneto insaturado acíclico linear ou ramificado contendo 1 a 3 ligações duplas e/ou ligações triplas (com a condição de que o referido hidrocarboneto insaturado acíclico é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em C₁-C₅ alcóxi, C₁-C₅ alcanoilóxi, hidróxi, flúor, cloro, bromo, iodo, amino, nitro, ciano, trifluormetila, trifluormetóxi e fenóxi, e que 1 a 3 grupos metileno podem ser substituídos com grupos carbonila) ou C₁-C₁₄ hidrocarboneto saturado ou insaturado linear ou ramificado contendo 1 a 5 ligações tioéter, ligações éter e/ou ligações amino (com a condição de que um heteroátomo não se liga diretamente a A, e que 1 a 3 grupos metileno podem ser substituídos com grupos carbonila);
- 15 R⁵ representa hidrogênio ou um grupo orgânico tendo um esqueleto básico mostrado abaixo (com a condição de que o referido grupo orgânico é opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcóxi, C₁-C₅ alcanoilóxi, hidróxi, flúor, cloro, bromo, iodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluormetila, trifluormetóxi e metilenodióxi);
- 20

[Fórmula 2]





Q: N, O, S



T: CH, N, S, O

l = 0-5

m, n $\leq$ 5m+n $\leq$ 5Grupos orgânicos representados por R^b

e R⁶ representa hidrogênio, C₁-C₅ alquila ou C₁-C₅ alcanoila.

ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo;

(2) tiosulfato de sódio;

(3) pelo menos um componente selecionado do grupo que consiste em sacarídeos e alcoóis de açúcar; e

(4) crospovidona, carboximetil amido sódico ou uma mistura dos mesmos,

em que o teor do referido componente (4) varia de 1 a 20% em peso por unidade de peso contendo o referido componente eficaz.

2. Comprimido de acordo com a reivindicação 1, em que o referido componente (3) é pelo menos um componente selecionado do grupo que consiste em amido de batata, sacarose, lactose, manitol, eritritol e maltitol.

3. Comprimido de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que uma parte ou a totalidade do referido componente (3) se apresenta como grânulos granulados.

4. Comprimido de acordo com a reivindicação 3, em que os referidos grânulos granulados são produzidos por granulação por extrusão, granulação por agitação, secagem por aspersão ou granulação em leito fluidificado.

5. Comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, o referido comprimido sendo produzido por um método de produção compreendendo as etapas de dissolver ou suspender o referido componente

eficaz em água ou um solvente farmacologicamente aceitável e adicionar o líquido resultando ao referido sacarídeo ou álcool de açúcar.

6. Comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que o referido comprimido está em uma forma revestida.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPRIMIDO ESTÁVEL CONTENDO UM DERIVADO DE 4,5-EPOXIMORFINANO"**.

A presente invenção refere-se a um comprimido estável compreendendo um derivado de 4,5-epoximorfinano ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo como componente eficaz. Isto é, o comprimido de acordo com a presente invenção compreende: (1) como o componente eficaz, um derivado de 4,5-epoximorfinano específico ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável; (2) tiossulfato de sódio; (3) pelo menos um componente selecionado do grupo que consiste em sacarídeos e alcoóis de açúcar; e (4) crospovidona, carboximetil amido sódico ou uma mistura dos mesmos, em cujo comprimido o teor do componente (4) acima mencionado varia de 1 a 20% em peso por unidade de peso contendo o componente eficaz acima mencionado.