



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0612084-9 A2**

(22) Data de Depósito: 24/05/2006
(43) Data da Publicação: 19/10/2010
(RPI 2076)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/51
A61K 9/62

(54) Título: **FORMA DE DOSAGEM ORAL QUE COMPREENDE UM SISTEMA ANTI-USO INDEVIDO**

(30) Prioridade Unionista: 13/06/2005 EP PCT/EP2005/012721

(73) Titular(es): FLAMEL TECHNOLOGIES

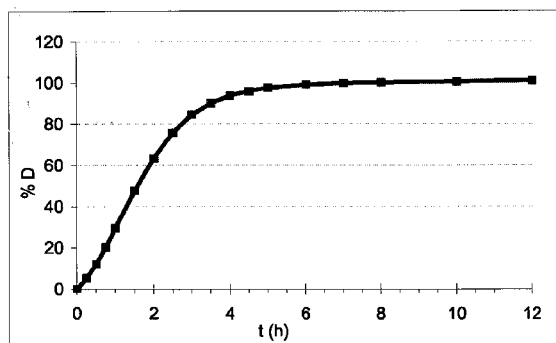
(72) Inventor(es): Florence Guimberteau, Frédéric Dargelas, Gérard Soula, Rémi Soula

(74) Procurador(es): Montauray Pimenta, Machado & Lioce S/C Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006062625 de 24/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/134018 de 21/12/2006

(57) Resumo: FORMA DE DOSAGEM ORAL QUE COMPREENDE UM SISTEMA ANTI-USO INDEVIDO. Uma forma de dosagem sólida oral que contém um ou mais princípios ativos que têm propriedades analgésicas, a composição da forma de dosagem sendo tal que previne a utilização indevida da forma de dosagem através da extração líquida do(s) princípio(s) ativo(s) contido(s) nela, com a utilização de solventes comumente disponíveis. A forma de dosagem sólida oral contendo pelo menos um sal de pelo menos um princípio ativo analgésico e um sistema anti-uso indevido que compreende pelo menos um agente de extinção, o agente de extinção sendo adequado para induzir a complexação do sal de princípio ativo analgésico quando o sal de princípio ativo analgésico é extraído inapropriadamente, notadamente por um usuário de drogas, em solução in vitro a partir da forma de dosagem sólida oral.



FORMA DE DOSAGEM ORAL QUE COMPREENDE UM SISTEMA ANTI-USO INDEVIDO

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a uma forma de
dosagem sólida oral que contém um ou vários princípios
ativos que têm propriedades analgésicas, a composição da
forma de dosagem sendo tal que previne o uso indevido
intencional ou não intencional da forma de dosagem através
da extração líquida do(s) princípio(s) ativo(s) contido(s)
10 nela, com a utilização de solventes comumente disponíveis.

Mais especificamente, o princípio ativo
analgésico (PAA) que está presente na dosagem sólida oral é
um sal farmacologicamente aceitável. Na presente revelação,
o princípio ativo analgésico mencionado significa um sal
15 farmacologicamente aceitável do princípio ativo analgésico.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os analgésicos e, mais especificamente, os
derivados de ópio ou morfina, são frequentemente utilizados
indevidamente. Tal utilização indevida pode ser o consumo
20 intencional ou não intencional de uma droga oral sólida que
contém um princípio ativo analgésico, com uma finalidade
outra que não a que é oficialmente aprovada pelas
autoridades sanitárias competentes. Este é um problema
muito complexo e difícil de resolver. A razão é que os que
25 usuários de drogas e infelizmente agora até adolescentes
encontraram uma maneira de recuperar a droga de comprimidos
com bastante facilidade.

Para as festas de sábado, por exemplo, os
adolescentes de hoje preparam um coquetel de vodca com
30 Oxycodon que eles extraem facilmente de comprimidos, com
água ou álcool. O processo consiste em esmigalhar o
comprimido e derramar o pó em um copo de vodca ou água e,

em seguida, esperar tempo suficiente para extrair quase completamente todos os derivados da morfina. Eles costumam fazer o preparado da droga antes de tomá-la. Esta prática está disseminada não só nos Estados Unidos, mas também na

5 Europa. Isto está se tornando um problema social real atacado pelas agências sociais, pelo Departamento de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos e por agências européias, que desejam o desenvolvimento de formas de dosagem que previnam a utilização indevida.

10 Há outras maneiras de utilizar indevidamente o tipo de opióide, como, por exemplo, extrair a droga conforme descrito acima e fazer uma injeção intravenosa ou secar a droga de modo a se obter um pó que possa ser inalado.

15 Há uma técnica anterior que descreve uma solução diferente para evitar a utilização indevida de opióides contidos em sistemas de transferência.

Entendemos que o pedido de patente US-A-2003/0224051 descreve formas de dosagem de transferência

20 osmótica para a liberação modificada da oxicodona. A forma de dosagem compreende um núcleo de oxicodona ou sais aceitáveis dela, uma membrana semi-permeável que circunda o núcleo pelo menos parcialmente, um orifício de saída através da membrana que permite a liberação da oxicodona.

25 Este tipo de comprimido permite uma fácil extração pela água, como, por exemplo, após 12 horas ou mais, e consequentemente não apresenta uma solução satisfatória contra a utilização indevida.

Uma outra maneira de evitar a utilização indevida

30 de um opióide é combinar o opióide com seu antagonista, tal como naltrexona. Entendemos que o pedido de patente WO-A-03/013479 descreve uma forma de dosagem oral que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um analgésico

opióide; um antagonista opióide (naltrexona); e um agente amargurador. Quando o usuário de drogas esmigalha o comprimido, o opióide e seu antagonista são liberados e o efeito do opióide é neutralizado.

5 Este sistema não previne a extração pela água porque, sem o esmigalhamento, o opióide pode ser extraído, ao contrário da naltrexona.

Entendemos que o pedido de patente europeu publicado EP-A-1293209 descreve uma forma de dosagem
10 farmacêutica oral sólida com potencial reduzido para uso indevido de drogas. A forma de dosagem oral da invenção é uma forma de dosagem de liberação sustentada baseada em uma resina de troca iônica que contém um derivado opióide. Entretanto, esta forma de dosagem não previne a extração
15 por solventes com um tempo de extração mais longo que o tempo de liberação normal da droga. Se a forma de dosagem oral for deixada em um copo com água durante 24 horas, a maior parte da droga será extraída.

Como se pode ver a partir da apresentação
20 precedente da técnica anterior, são fornecidas diferentes soluções para prevenir a utilização indevida de opióides farmacêuticos em formas de dosagem sólida de liberação modificadas.

Entretanto, entendemos que nenhuma das soluções
25 pode prevenir a extração pela água, álcool ou qualquer outro tipo de solvente bebível.

OBJETIVOS DA INVENÇÃO

Nestas circunstâncias, um dos objetivos principais da presente invenção é o de completar a técnica
30 anterior.

Assim, de acordo com um aspecto da invenção, é um objetivo da invenção apresentar uma nova forma de medicamento/dosagem analgésica oral sólida, que proporciona

a prevenção da utilização indevida oral após a extração líquida, tal como uma extração líquida "longa" do princípio ativo analgésico, sob um aspecto sem se recorrer a antagonistas do princípio ativo analgésico.

5 Por "extração líquida longa" se quer dizer que a extração líquida é planejada pelo usuário de drogas para durar mais que 10 minutos.

De acordo com outros aspectos da invenção, é um objetivo da invenção apresentar uma forma de dosagem oral
10 sólida que contém um princípio ativo analgésico, a forma de dosagem tendo as seguintes características:

- na condição de administração prescrita normal, a forma de dosagem deve ter o efeito terapêutico desejado, como, por exemplo, durante 12 horas ou 24 horas;

15 - mediante qualquer tentativa de extração inapropriada do analgésico por um usuário indevido, a forma de dosagem oral não será capaz de proporcionar a rápida absorção do analgésico na circulação sanguínea.

Um outro objetivo da invenção é o de fornecer uma
20 nova forma de dosagem oral sólida que previne a utilização indevida por uma extração líquida longa assim como por uma extração líquida breve e/ou por esmigalhamento.

Um outro objetivo da invenção é fornecer uma nova forma de dosagem analgésica oral sólida:

25 - que pode ser ministrada facilmente em pacientes que têm dificuldade de engolir comprimidos grandes, entre os quais bebês, crianças e idosos;

- que permite a associação de vários princípios ativos analgésicos ou até mesmo outros

30 - princípios ativos não analgésicos, em uma forma de dosagem única, quando os princípios ativos não são compatíveis uns com os outros e/ou quando os princípios ativos têm cinéticas de liberação distintas;

- que permite a obtenção de uma forma de dosagem farmacêutica oral de princípio ativo analgésico, ou mesmo de outros princípios ativos não analgésicos, que é administrada uma vez por dia ou várias vezes por dia, sendo
5 possível ajustar de maneira fácil e independente a velocidade de liberação e o tempo de liberação dos princípios ativos.

É um outro objetivo da invenção fornecer uma forma de dosagem farmacêutica oral do princípio ativo
10 analgésico, cujo perfil de dissolução *in vitro* é independente da dose do princípio ativo analgésico.

É um outro objetivo da invenção fornecer uma forma de dosagem farmacêutica oral do princípio ativo analgésico, que pode ser ministrada uma vez por dia, por
15 exemplo, e que limita os riscos de danos aos tecidos devidos à concentração excessiva local do princípio ativo.

É ainda um outro objetivo da invenção fornecer uma forma de dosagem farmacêutica oral do princípio ativo analgésico que pode ser formulada sob formas galênicas
20 diferentes, tais como comprimidos, pós, sachês, cápsulas e semelhantes.

É um objetivo da invenção fornecer uma nova droga oral sólida que previne a utilização indevida não comprometendo ao mesmo tempo o tratamento de um paciente
25 que se submete a uma terapia regular, em particular, no que se refere às necessidades deste paciente em termos de dosagem do princípio ativo.

É ainda um outro objetivo da invenção fornecer uma nova droga sólida oral que previne a utilização
30 indevida, que é facilmente preparada e cujo processo de preparação não faz aumentar indevidamente seu custo de fabricação.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Para alcançar estes objetivos, deve-se creditar ao inventor ter revelado meios adequados para extinguir um princípio ativo analgésico, tal como um opióide, quando é
5 extraído da forma de dosagem para fins de utilização indevida.

De acordo com um aspecto da invenção, a forma de dosagem tem as seguintes características:

- Na condição de administração prescrita normal,
10 a forma de dosagem tem o efeito terapêutico desejado durante 12 horas ou 24 horas, por exemplo;

- Mediante qualquer tentativa de extrair o analgésico, com ou sem esmigalhamento, o analgésico é extinto *in vitro* por uma substância segura e até mesmo
15 geralmente reconhecida como segura (GRASS), de modo a se evitar sua rápida absorção na circulação sanguínea e, portanto, neutralizar a rápida ação da droga;

- O agente de extinção forma um complexo que é precariamente solúvel na água a qualquer pH fisiológico do
20 estômago até o cólon.

De acordo com este aspecto, a invenção fornece uma forma de dosagem oral sólida que contém pelo menos um agente de extinção, este agente de extinção sendo adequado para induzir a complexação do princípio ativo analgésico
25 quando o sal analgésico é liberado na solução a partir da forma de dosagem oral sólida.

Dentro do significado desta invenção, um "agente de extinção" é um agente que está presente na forma de dosagem sob uma forma livre, isto é, sob uma forma não
30 complexada, "não complexada" significando que não existe uma interação complexa ou química do agente de extinção com o princípio ativo analgésico dentro da forma de dosagem. Só

quando o agente ativo analgésico e o agente de extinção são combinados em um solvente, como, por exemplo, no caso de uma tentativa de extração ilícita, o agente de extinção é adequado para induzir a complexação ou interação química com o princípio ativo analgésico em um solvente comum, conforme aqui descrito. O agente de extinção é considerado como "adequado para induzir complexação" do princípio ativo analgésico dentro do significado da presente invenção quando o agente de extinção é adequado para induzir a complexação (do princípio ativo analgésico) em pelo menos um solvente comum selecionado do grupo da água e sistemas de solventes aquosos, tais como misturas de água-etanol, álcool, bebidas alcoólicas, sodas, vinagre e/ou peróxido de hidrogênio e misturas deles. Vantajosamente, o agente de extinção é adequado para induzir a formação de complexo (do sal do princípio ativo analgésico) em mais de um destes solventes comuns.

Um outro aspecto da invenção é a apresentação de uma forma de dosagem oral sólida na qual o agente de extinção não pode ser removido do sistema.

Em outras palavras, de acordo com um aspecto, a invenção refere-se a uma forma de dosagem sólida oral que contém pelo menos um sal de pelo menos um princípio ativo analgésico, e a um sistema anti-uso indevido que compreende pelo menos um agente de extinção, o agente de extinção sendo adequado para induzir a complexação do sal de princípio ativo analgésico quando o sal de princípio ativo analgésico é extraído de maneira imprópria, notadamente por um usuário de drogas, *in vitro* em uma solução a partir da forma de dosagem sólida oral.

Esta solução não era evidente por si mesma uma vez que era necessário definir um aditivo de extinção de uma substância eficaz, mas segura, e geralmente reconhecida

como segura no caso de o usuário de drogas pretender extrair a droga. Ao mesmo tempo, o sistema deve permitir a liberação da droga no corpo seguindo o perfil farmacocinético alvo. Em outras palavras, o efeito farmacológico desejado do princípio ativo analgésico não é prejudicado pelo agente de extinção quando a forma de dosagem não é utilizada indevidamente. Este novo sistema será chamado daqui por diante de sistema de "Travamento de Acionamento".

A invenção fornece uma forma de dosagem sólida que compreende um princípio ativo analgésico encapsulado em forma de sal e pelo menos um agente de extinção, tal como, por exemplo, um agente de extinção encapsulado. No caso de um agente de extinção encapsulado, o agente de extinção é liberado a tal velocidade que ele pode complexar com o princípio de agente ativo analgésico quando ele é liberado por si mesmo por extração a partir da forma de dosagem sólida oral. A extinção ocorre quando o agente de extinção e o analgésico (opióide, por exemplo) tiverem sido extraídos *in vitro* pelo solvente, formando um complexo precariamente solúvel no meio estomacal. Assim, a concentração do princípio ativo analgésico que permanece na solução é baixa após a extração, isto é, a proporção de princípio ativo que permanece na solução é insuficiente para fornecer os efeitos desejados pelo usuário de drogas.

Alternativamente, o agente de extinção pode ser uma resina de troca iônica, e neste caso o princípio ativo analgésico não forma um complexo com a resina de troca iônica quando utilizado apropriadamente. Por exemplo, o agente de extinção pode ser um sal de uma resina de troca aniônica, cujo cátion é H^+ , um cátion metálico e/ou NH_4^+ . Mais precisamente, de acordo com este aspecto da invenção, a resina de troca iônica é constituída em uma primeira fase

separada de uma segunda fase, a segunda fase compreendendo o princípio ativo analgésico.

De acordo com um aspecto, a forma de dosagem compreende micro-partículas de princípio ativo analgésico e
5 micro-partículas de agente de extinção, tais como micro-partículas de resina de troca iônica, as micro-partículas tendo a mesma distribuição de tamanho, a mesma densidade e não sendo peneiráveis, isto é, não facilmente separáveis.

Estas últimas características do sistema de
10 Travamento de Acionamento asseguram que a ingestão do complexo não provoque qualquer regeneração e/ou extração rápida do princípio ativo analgésico uma vez ingerido pelo usuário de drogas. Assim, a absorção maciça do analgésico, desejada pelo usuário de drogas, e a conseqüente
15 concentração maciça do analgésico no sangue são evitadas.

De acordo com outro aspecto da invenção, o princípio ativo analgésico e o agente de extinção se apresentam ambos sob uma forma de liberação modificada. Por exemplo, tanto o analgésico quanto o agente de extinção
20 poderiam desprender-se de acordo com uma cinética de liberação sustentada. Assim, é impossível, ou pelo menos muito difícil, extrair separadamente *in vitro* o princípio ativo analgésico e o agente de extinção. Em outras palavras, o princípio ativo analgésico e o agente de
25 extinção são necessariamente extraídos juntos e formam assim um complexo precariamente solúvel.

Quando a forma de dosagem de acordo com a presente invenção é ministrada oralmente de acordo com as prescrições das autoridades sanitárias, a forma de dosagem
30 libera lentamente tanto o princípio ativo analgésico quanto o agente de extinção nos fluidos gástricos, onde são ambos diluídos, de modo que não ocorre nenhuma complexação. Em

seguida, o princípio ativo analgésico pode ser corretamente bio-absorvido.

De acordo com um aspecto da invenção, as formas de dosagem contêm uma série de micro-partículas.

5 Deve-se creditar também aos inventores terem projetado um sistema micro-particulado que compreende uma primeira população de micro-partículas com a droga e uma segunda população de micro-partículas com o agente de extinção. Ambas as populações de micro-partículas
10 compreendem uma série de micro-partículas, tais como mais de 1000 micro-partículas. Acredita-se que isto permita uma rápida dispersão de todas as micro-partículas, evitando-se assim a interação do agente de extinção e do princípio ativo analgésico no corpo.

15 Sem que isto signifique uma limitação, é preferível de acordo com a invenção que as micro-partículas revestidas de PA tenham um diâmetro médio menor ou igual a 1000 μm , compreendendo de preferência entre 50 e 800 μm e, ainda preferivelmente, compreendendo entre 100 e 600 μm e,
20 melhor ainda, entre 100 e 300 μm .

De acordo com um aspecto da invenção, é também um elemento da invenção propor uma liberação retardada para o agente de extinção de modo a se ter tempo suficiente no corpo para dispersar as micro-partículas antes que o agente
25 de extinção neutralize o princípio ativo analgésico.

De acordo com um outro aspecto da invenção, após a administração da forma de dosagem de acordo com as prescrições das autoridades sanitárias, o analgésico é lentamente liberado, mas a liberação do agente de extinção
30 só começa após um intervalo de tipicamente 0,25 a 3 horas. Durante este intervalo, as micro-partículas de analgésico e as micro-partículas que contêm o agente de extinção são

amplamente dispersadas no trato gastro-intestinal, e o agente de extinção já não pode neutralizar o analgésico.

Tal liberação modificada do agente de extinção no estômago, opcionalmente após um período de incubação
5 modificado, é adequadamente obtida pelo revestimento das micro-partículas que contêm o agente de extinção com uma película de revestimento, cuja composição é detalhada a seguir.

De acordo com ainda outro aspecto da invenção, as
10 formas de dosagem microparticuladas são menos fáceis de esmigalhar ou mastigar.

De preferência, o complexo do agente de extinção e do analgésico é precariamente solúvel em solventes comuns, tais como uma mistura de água-etanol. Em outras
15 palavras, a concentração do princípio ativo analgésico que permanece na solução é baixa, isto é, a quantidade de princípio ativo analgésico na solução não é suficiente para produzir o efeito desejado pelo usuário de drogas.

De preferência, a forma de dosagem sólida oral
20 nova da presente invenção não contém antagonistas do princípio ativo analgésico.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O conceito na raiz da invenção é a inclusão dentro de uma forma de dosagem oral sólida de um agente de
25 extinção, a saber, um sal. Este sal compreende um íon que tem uma polaridade oposta à do princípio ativo analgésico em solução. De preferência, é um íon orgânico, tal como uma resina de troca iônica. Ele pode ser também um íon metálico.

30 Quando em solução, o íon substitui o contra-íon inicial do princípio ativo analgésico, levando a um complexo substancialmente insolúvel. Consequentemente, o princípio ativo analgésico já não é mais livre na solução.

Por "não mais livre em solução" ou "baixa concentração" se quer dizer que a concentração do princípio ativo analgésico que permanece em solução está abaixo da concentração desejada pelo usuário de drogas ou não é suficiente para
5 produzir o efeito desejado pelo usuário de drogas.

Ao contrário, quando a forma de dosagem oral é ministrada de acordo com o regime prescrito pelas autoridades sanitárias, a diluição dos agentes de extinção nos fluidos do trato gastro-intestinal é suficiente para
10 impedir a reação do agente de extinção com o princípio ativo analgésico. Assim, o efeito terapêutico do princípio ativo analgésico é obtido.

De preferência, os princípios ativos considerados na presente revelação são princípios ativos analgésicos.
15 Princípios ativos não analgésicos podem ser também incluídos. Neste relatório, a menção de "um princípio ativo" ou de "o princípio ativo" inclui tanto o singular e o plural quanto a mistura de diferentes princípios ativos.

A mesma convenção aplica-se à menção de "um agente de extinção" ou "o agente de extinção". Ambos incluem o singular, o plural e misturas de diferentes agentes de extinção.
20

Por "forma de dosagem oral" se quer dizer nesta revelação qualquer forma de dosagem na qual o princípio ativo é constituído por comprimidos (forma de dosagem
25 monolítica) ou em micro-partículas (forma de dosagem multimicroparticulada). Estas formas de dosagem podem ser formas de dosagem de liberação imediata ou formas de dosagem de liberação modificada. Neste último caso, o
30 núcleo dos comprimidos ou das micro-partículas que contém o princípio ativo pode ser revestido com um revestimento polimérico que controla a taxa de liberação do princípio ativo após administração oral.

Por "forma de dosagem de liberação imediata" se quer dizer a liberação por uma forma de dosagem da parte majoritária da dose de princípio ativo em um curto tempo, como, por exemplo, 70% do princípio ativo são liberados em
5 1 hora, de preferência em 30 min, a qualquer pH entre 1,4 e 6,8, durante um teste de dissolução *in vitro*.

Por "forma de dosagem de liberação modificada" se quer dizer qualquer forma de dosagem na qual pelo menos uma fração do princípio ativo é liberada a uma velocidade mais
10 baixa do que em uma forma de dosagem de liberação imediata. Esta fração pode ser constituída de entre 1 e 100%, de preferência entre 10 e 100% e, ainda mais preferivelmente, entre 30 e 100%. Uma forma de dosagem de liberação modificada pode compreender uma fase de liberação imediata
15 e uma fase de liberação sustentada ou retardada. As formas de dosagem de liberação modificadas são notoriamente conhecidas na técnica, veja-se por exemplo Remington: *The science and practice of pharmacy*, 19ª edição, Mack publishing Co. Pennsylvania, EUA. A liberação modificada
20 compreende, notadamente, uma liberação sustentada, uma liberação retardada e uma liberação pulsada.

Por "extração líquida longa" se quer dizer que a extração líquida é planejada pelo usuário de drogas para durar mais que 10 minutos.

25 Por "solvente doméstico" ou "solvente comum" se quer dizer um líquido que pode ser usualmente encontrado em residências e que pode ser utilizado como um solvente de extração. Designa, por exemplo, a água e sistemas de solventes aquosos tais como misturas de água-etanol
30 álcool, bebidas alcoólicas, sodas, vinagre e/ou peróxido de hidrogênio e misturas deles. Misturas de água-etanol são incluídas também.

Outras definições são dadas na presente revelação.

Os agentes de extinção utilizados para reter o princípio ativo analgésico são inócuos para o usuário regular. Estes agentes de extinção são farmacologicamente inertes, aprovados pela Farmacopéia e autoridades sanitárias responsáveis pela aprovação de drogas no mercado. O agente de extinção é selecionado de modo que, durante uma tentativa de extrair o princípio ativo em uma solução aquosa ou uma solução aquosa alcoólica, o agente de extinção forme um complexo de baixa solubilidade com o princípio ativo em solução.

De preferência, o agente de extinção compreende um sal, o sal contendo íons que formam um complexo com o princípio ativo analgésico em solução. Os íons são, de preferência, íons orgânicos que têm uma polaridade oposta a do sal do princípio ativo analgésico em solução. Quando o sal do princípio ativo analgésico está sob a forma de um ânion em solução, o agente de extinção compreende um cátion orgânico, um cátion metálico ou uma mistura deles. De maneira semelhante, quando o sal do princípio ativo analgésico está sob a forma de um cátion em solução, o agente de extinção compreende um ânion orgânico.

Por exemplo, podem ser listados os seguintes sais que contêm um ânion orgânico:

- sais aniônicos orgânicos, tais como dodecilsulfato de sódio ou docusato de sódio;
- polímeros aniônicos, tais como copolímeros (met)acrílicos (Eudragit® S e L, por exemplo), poliácidos acrílicos reticulados (Carbopol, por exemplo), carboximetilcelulose celulósica e seus derivados, carboximetilcelulose reticulada e seus derivados e outros polissacarídeos.

(alginato, xantana ou goma arábica, por exemplo), alginato de (sulfonato)propileno glicol;

- sais mono ou polivalentes, tais como glucoronatos, citratos, acetatos, carbonatos, gluconatos, succinatos, 5 fosfatos, glicerofosfatos, lactatos, tri-silicatos, fumaratos, adipatos, benzoatos, salicilatos, tartaratos, sulfonamidas, acesulfamos;
- ácidos graxos saponificados, tais como os sais do ácido acético, ácido succínico, ácido cítrico, ácido esteárico, 10 ácido palmítico e mono-oleatos de glicerila auto-emulsificantes;
- ácido poliamínico, proteínas ou peptídios, tais como albuminas, caseínas, globulinas e enzimas; e
- misturas deles.

15 Em outra modalidade, o íon que tem uma polaridade oposta à do sal do princípio ativo analgésico em solução é um cátion metálico, um cátion orgânico ou uma mistura deles. Por exemplo, podem ser enumerados os seguintes sais que contêm um cátion orgânico ou um cátion metálico:

- 20 • sais catiônicos metálicos de Ca, Fe, Mg, Zn, por exemplo, sob a forma de acesulfamos, acetatos, adipatos, benzoatos, carbonatos, cloretos, citratos, fluoretos, fumaratos, gluconatos, glucuronatos, glicerofosfatos, hidróxidos, iodatos, iodetos, lactatos, óxidos, fosfatos, tri- 25 silicatos, fosfatos, salicilatos, succinatos, sulfonamidas, sais de tartaratos;
- sais catiônicos orgânicos, tais como sais de amônio quaternário, em particular brometo de trimetil-tetradecila amônio ou cloreto de benzetônio;
- 30 • polímeros catiônicos, tais como quitosana e copolímeros (met)acrílicos (Eudragit® RS, RL ou E, por exemplo);
- ácido poliamínico, proteínas ou peptídeos; e

- misturas deles.

O agente de extinção pode ser uma resina de troca aniônica, e neste caso o princípio ativo analgésico não forma um complexo com a resina de troca iônica. Por exemplo, o agente de extinção pode ser um sal de uma resina de troca aniônica, cujo cátion é H^+ , um cátion metálico e/ou NH_4^+ . Mais precisamente, a resina de troca iônica é constituída em uma primeira fase separada de uma segunda fase, a segunda fase compreendendo o princípio ativo analgésico.

O agente de extinção Q pode ser uma resina de troca iônica, de preferência uma resina de troca de cátions ácida forte na qual o PA é catiônico ou uma resina de troca aniônica de álcali forte na qual o PA é aniônico. De preferência, tal resina de troca iônica está contida em uma primeira fase distinta de uma segunda fase, a segunda fase contendo o PA.

Em uma modalidade da invenção, o agente de extinção é uma resina de troca de cátions ácida forte, derivada, por exemplo, de um copolímero sulfonado de estireno e divinilbenzeno, tal como o Amberlite® IRP69, o Amberlite® IR69F, o Amberlite® 200, o Amberlite® 200C, da Rohm & Haas, ou o Dowex® 88, da Dow, e semelhantes.

Em outra modalidade da invenção, o agente de extinção é uma resina de troca aniônica de álcali forte, derivada, por exemplo, de copolímeros de estireno e divinilbenzeno com funcionalidade de amônio quaternário, tal como o Duolite® AP143, o Amberlite® IRA958, o Amberlite® IRP67, da Rohm & Hass, ou o Dowex® 22, da Dow.

De acordo com uma modalidade, o agente de extinção é uma resina de troca iônica e o agente de extinção está presente em uma primeira fase separada de

pelo menos uma segunda fase, a segunda fase compreendendo o sal do PA. Por exemplo, a primeira fase compreende micro-partículas que compreendem o agente de extinção, separada da segunda fase, que compreende micro-partículas que
5 compreendem o sal do PA. As micro-partículas que compreendem o sal do PA e as micro-partículas que compreendem o agente de extinção podem estar sob uma forma na qual tenham distribuições de tamanho semelhantes, densidades semelhantes e não sejam peneiráveis.

10 De acordo com uma modalidade, o agente de extinção é uma resina de troca iônica e o agente de extinção está presente em uma primeira fase separada de pelo menos uma segunda fase, a segunda fase compreendendo o sal do PA. Por exemplo, a primeira fase compreende micro-
15 partículas que compreendem o agente de extinção, separada da segunda fase, que compreende micro-partículas que compreendem o sal do PA. As micro-partículas que compreendem o sal do PA e as micro-partículas que compreendem o agente de extinção podem estar sob uma forma
20 na qual tenham a mesma distribuição de tamanho, a mesma densidade e não sejam peneiráveis.

Em uma modalidade da invenção, o agente de extinção Q é escolhido do grupo que consiste em:

- sais orgânicos aniônicos, tais como dodecilsulfato de
25 sódio ou docusato de sódio;
- sais orgânicos catiônicos, tais como sais de amônio quaternário, em particular brometo de trimetil-tetradecila amônio ou cloreto de benzetônio;
- resinas de troca catiônica de ácido fortes, resinas de
30 troca aniônica de álcali forte, dependendo da polaridade do PA.

Em outra modalidade da invenção, o agente de extinção Q é escolhido do grupo que consiste em:

- resinas de troca catiônica ácidas fortes, tais como o Amberlite® IRP69, o Amberlite® IR69F, o Amberlite® 200, o Amberlite® 200C, da Rohm & Haas, ou o Dowex® 22, da Dow, e semelhantes, e misturas deles, onde o PA é aniônico;
- 5 - resinas de troca aniônica de álcali fortes, tais como o Duolite® AP143, o Amberlite® IRA958, o Amberlite® IRP67, da Rohm & Hass, ou o Dowex® 22, da Dow, e misturas deles, onde o PA é aniônico.

10 A quantidade de agente de extinção é adaptada pelos versados na técnica pela computação da quantidade estequiométrica em termos de carga iônica, necessária para reter toda ou parte da dose de princípio ativo contida na forma de dosagem. A quantidade deve ser pelo menos suficiente para formar um complexo - em caso de tentativa
15 de extração ilícita - com o princípio ativo em tal medida que o usuário de drogas não obtenha o desejado nível de drogado com o princípio ativo restante em solução. De preferência, a quantidade é pelo menos suficiente para complexar todo o PA de agente ativo contido na forma de
20 dosagem.

O agente de extinção é selecionado em vista das propriedades químicas do princípio ativo visado, em particular sua forma iônica em solução.

25 Para a extração líquida do princípio ativo analgésico, a forma de dosagem que contém o princípio ativo é geralmente colocada em um solvente de extração, tal com um líquido de uso doméstico (água, solventes orgânicos, sodas, bebidas alcoólicas) durante um período de tempo maior que 10 minutos.

30 De preferência, a forma de dosagem de acordo com a invenção não contém um princípio ativo que seja um

antagonista do princípio ativo analgésico, particularmente no caso de um agonista de opióide.

De preferência, a forma de dosagem de acordo com a invenção compreende unidades de liberação modificadas do princípio ativo analgésico e unidades de liberação modificadas do agente de extinção. Por exemplo, as unidades de liberação modificadas compreendem micro-partículas selecionadas do grupo que compreende: micro-partículas de liberação sustentada, micro-partículas de liberação retardada, micro-partículas de liberação pulsada e misturas delas.

Uma modalidade preferida é uma forma de dosagem multimicroparticulada. É preferível que, quando a forma de dosagem compreender micro-partículas de princípio ativo analgésico e micro-partículas de agente de extinção, as micro-partículas tenham a mesma distribuição de tamanho, a mesma densidade e não sejam peneiráveis.

A forma de dosagem pode ser também uma forma de dosagem monolítica.

De acordo com uma modalidade preferida, o agente de extinção contido na dosagem sólida oral da invenção é liberado em seguida a uma cinética de liberação modificada. De preferência, o agente de extinção é contido em micro-partículas revestidas com película e, mais preferivelmente, em micro-partículas revestidas com o mesmo revestimento de película utilizado para revestir as micro-partículas que contêm o princípio ativo analgésico.

De acordo com uma modalidade preferida, a forma de dosagem compreende um outro agente anti-uso indevido. O agente anti-uso indevido adicional visa a prevenir o uso de drogas por injeção, após um possível esmigalhamento e extração líquida. Em uma modalidade adicional, os agentes anti-uso indevido adicionais são apresentados para prevenir

o uso de drogas por inalação, após um possível esmigalhamento e extração líquida. Para isto, o agente anti-uso indevido adicional compreende um agente anti-esmigalhamento (a) e/ou um agente de viscosidade (b).

5 De preferência, o agente anti-esmigalhamento (a) compreende:

- um revestimento adicional protetor sobre as micro-partículas, o revestimento adicional tendo pelo menos uma das seguintes características:
 - 10 - propriedades visco-elásticas, para absorver a energia dissipada durante o esmigalhamento;
 - uma baixa capacidade de coesão, para favorecer a ruptura do revestimento adicional e não a ruptura das micro-partículas durante o esmigalhamento;
 - 15 - uma baixa energia de superfície, para favorecer o deslizamento das micro-partículas umas sobre as outras durante o esmigalhamento;
 - uma capacidade para formar uma pasta sob cisalhamento elevado,
 - 20 • e/ou aditivos livres, isto é, aditivos que não sejam contidos em ou transportados sobre micro-partículas, os aditivos sendo adequados para reduzir, ou até impedir completamente, o esmigalhamento da forma de dosagem farmacêutica que contém o princípio ativo analgésico.

25 No caso de um revestimento adicional ser fornecido para proteger a forma de dosagem, tal como micro-partículas, o revestimento adicional é preparado de modo que ocorra uma liberação não imediata do princípio ativo analgésico mesmo depois de a forma de dosagem ter sido
30 esmigalhada.

Mais precisamente, o revestimento adicional da forma de dosagem compreende:

- (i) pelo menos um polímero formador de película que assegure a coesão do revestimento adicional; e
- pelo menos um dos seguintes compostos:
 - (ii) um agente lubrificante/aglomerante
 - 5 - (iii) um composto visco-elástico
 - (iv) um plastificante.

Na prática, o polímero formador de película (i) é selecionado do grupo que compreende derivados da celulose, polímeros acrílicos e misturas deles.

10 O agente lubrificante/aglomerante (ii) é selecionado do grupo que compreende:

- ácido esteárico, estearatos, de preferência estearato de cálcio, estearato de zinco ou estearato de magnésio,
- óxido de magnésio,
- 15 • poloxâmeros,
- benzoato de sódio,
- agentes tensoativos aniônicos, catiônicos ou não iônicos
- amido, de preferência amido de milho.
- talco,
- 20 • sílica coloidal,
- ceras, de preferência óleos vegetais hidrogenados e mais preferivelmente: óleos hidrogenados de algodão, óleos hidrogenados de soja, óleos hidrogenados de palmeira, beenato de glicerol, óleos hidrogenados de rícino,
- 25 tristearinas, tripalmitinas, trimiristinas, cera amarela, cera branca, gordura dura, gordura anídrica láctea, lanolinas, palmito-estearato de glicerol, estearatos de glicerol, macrogolglicerídeos de ácido láurico, álcoois cetílicos, diisosteato de poliglicrila, monoestearato de
- 30 dietileno glicol, monoestearato de etileno, ácidos graxos de ômega-3 e misturas deles,

- base graxa de supositório, que compreende glicerina, triglicerídeos, óleos de teobroma, manteiga de cacau e misturas deles,
- misturas deles.

5 O composto visco-elástico (iii) é selecionado do grupo que compreende:

- poli-N-vinilamidas,
- gomas,
- álcoois graxos,
- 10 • poli-N-vinil-lactamas,
- álcoois polivinílicos,
- polioxiétilenos,
- polietileno glicóis,
- polidextroses,
- 15 • mono-, di- e polissacarídeos hidrogenados,
- polivinilpirrolidonas, sendo estas preferíveis, e
- misturas deles.

 O plastificante (iv) é selecionado do grupo que compreende:

- 20 • glicerol, ésteres de glicerol, de preferência glicerídeos acetilados, monoestearatos de glicerila, triacetato de glicerila, tributirato de glicerila,
- ftalatos, de preferência: dibutilftalato, dietilftalato dimetilftalato, dioctilftalato,
- 25 • citratos, de preferência: acetiltributilcitrato acetiltriethylcitrato, tributilcitrato, triethylcitrato,
- sebacatos, de preferência: dietilsebacato dibutilsebacato,
- adipatos,
- 30 • azelatos,

- benzoatos,
- óleos vegetais, de preferência: óleos de algodão, óleos de soja, óleos de palmeira, óleos de rícino e misturas deles,
- 5 • fumaratos, de preferência: dietilfumarato,
- malatos, de preferência: dietilmalato,
- oxalatos, de preferência: dietiloxalato,
- succinatos, de preferência: dibutylsuccinato,
- butiratos,
- 10 • ésteres de álcool cetílico,
- triacetina,
- malonatos, de preferência: dietilmalonato, e
- misturas deles.

15 O aditivo possivelmente compreendido no agente anti-esmigalhamento (a) é de preferência selecionado do grupo que compreende: agentes de compressão e/ou micro-contas inertes e/ou gomas e/ou composto visco-elástico conforme definido acima.

20 Os agentes de viscosidade, destinados a impedir a utilização indevida do princípio ativo analgésico após uma possível extração líquida, visam a aumentar a viscosidade do líquido extraído, de modo a prejudicar a utilização indevida, notadamente por injeção.

25 Os agentes de viscosidade são de preferência localizados em micro-partículas que contêm os agentes de viscosidade e/ou em microcápsulas que contêm o princípio ativo e/ou em um revestimento adicional parcial ou total da forma de dosagem e/ou isentas da forma de dosagem.

30 De preferência, o agente de viscosidade é selecionado do grupo que compreende:

- poliácidos acrílicos e derivados deles, e/ou

- polioxietilenos, e/ou
 - álcool polivinílico, e/ou
 - polivinilpirrolidonas, e/ou
 - gelatinas
- 5 • derivados de celulose, como, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, e/ou
- 10 • polissacarídeos, de preferência do grupo que compreende alginato de sódio, pectinas, guar, xantanas, carrageenanas, gelanas e/ou
- misturas deles.

A forma de dosagem oral de acordo com a invenção apresenta pelo menos uma das seguintes características notáveis:

- 15 • não pode, ou pode com dificuldade, ser transformada em uma forma inalável seca;
- não pode, ou pode com dificuldade, ser transformada em uma forma injetável líquida;
- 20 • a extração do princípio ativo analgésico por mastigação não é eficaz;
- além do mais, a extração líquida do princípio ativo analgésico leva à formação de complexo do princípio ativo, tornando-a assim inútil pela via oral.

A forma de dosagem de acordo com a invenção pode

25 compreender, além de micro-unidades feitas de microcápsulas de liberação modificada do princípio ativo analgésico, micro-unidades do princípio ativo analgésico que não microcápsulas, entre as quais microgrânulos de liberação imediata. Vantajosamente, os microgrânulos não são

30 revestidos e são do mesmo tipo utilizado na preparação das microcápsulas de acordo com a invenção.

Vantajosamente, o princípio ativo analgésico é um princípio ativo de opióide, de preferência um agonista de opióide, sob a forma de um sal. De preferência, o princípio ativo de opióide é selecionado do grupo que compreende:

5 anileridina, acetorfina, acetilalfametiltfentanila, acetil-dihidrocodeína, acetilmetadol, alfentanila, alilprodina, alfacetilmetadol, alfameprodina, alfaprodina, alfametadol, alfametiltfentanila, alfametiltiofentanila, alfaprodina, anileridina, atropina, butorfanol, benzetidina, benzilmor-

10 fina, betahidroxifentanila, betahidroximetil-3-fentanila, betacetilmetadol, betameprodina, betametadol, betaprodina, bezitramida, buprenorfina, dioxafetilbutirato, clonitazeno, ciclazocina, cannabis, cetobemidona, clonitazeno, codeína, coca, cocaína, codoxima, dezocina, dimenoxadol, dioxafetil-

15 butirato, dipipanona, desomorfina, dextromoramida, dextro-propoxifeno, diampromida, dietiltiambuteno, difenoxina, dihidrocodeína, dihidroetorfina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, difenoxilato, dipipana-

20 nona, drotebanol, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, ecgonina, efedrina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, etoxeridina, fentanila, furetidina, heroína, hidrocodona, hidromorfinol, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, lofentanila, levometorfanol,

25 levomoramida, levofenacilmorfanol, levorfanol, meptazimol, meperidina, metazocina, metadona, metildesorfina, metildihidromorfina, metilfenidato, metil-3-tiofentanila, metil-3-fentanila, metopon, moramida, morferidina, morfina, mppp, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol,

30 normetadona, nalorfina, normorfina, nicocodina, nicodicodina, nicomorfina, noracimetadol, norcodeína, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, fenadoxona, fenoperidina, prome-

dol, properidina, propiram, parafluorofentanila de propoxifeno, pepap, pentazocina, petidina, fenampromida, fenazocina, fenomorfanio, fenoperidina, folcodina, piminodina, piritramida, proheptazina, propanolol, properidina, 5 propiram, racemotorfano, racemoramida, racemorfanio, remifentanila, sufentanila, tebacona, tebaína, tiofentanila, tilidina, trimeperidina, tramadol, os sais farmacêuticamente aceitáveis deles e suas misturas.

As formas de dosagem oral de acordo com a 10 presente invenção podem compreender pelo menos um outro princípio ativo, distinto de um princípio ativo analgésico. Este princípio ativo não analgésico é de preferência selecionado do grupo que compreende: anfetaminas antidepressivas, remédios contra anorexia, remédios contra 15 dor, anti-epiléticos, remédios contra enxaqueca, agentes anti-parkinsonianos, remédios contra tosse, ansiolíticos, barbitúricos, benzodiazepinas, hipnóticos, laxantes, neurolépticos, psico-estimulantes, psicotrópicos, sedativos, estimulantes, agentes anti-inflamatórios, os 20 sais farmacêuticamente aceitáveis deles e suas misturas.

Quanto aos princípios ativos anti-inflamatórios, podem ser enumerados os seguintes: ibuprofeno, acetaminofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufenio, cetoprofeno, 25 indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muproprofeno, trioxaprofeno, suprofenio, amineoprofeno, ácido tiaprofênico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, 30 oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam ou isoxicam, os sais farmacêuticamente aceitáveis deles e suas misturas.

A forma de dosagem pode ser uma forma de dosagem de liberação modificada ou uma combinação de uma forma de liberação modificada e uma forma de liberação imediata. O princípio ativo pode ser constituído por micro-partículas de liberação modificada e possivelmente por micro-partículas de liberação imediata.

A forma multiparticulada de liberação modificada da composição de princípio ativo analgésico oral de acordo com a invenção pode ser:

- uma forma do tipo reservatório, e/ou
- uma forma do tipo matricial.

"Forma do tipo reservatório" pretende denotar, na presente revelação, uma forma na qual o volume de material que contém o princípio ativo é inteiramente revestido por pelo menos uma película que controla a velocidade de liberação por difusão do princípio ativo através da película (ou membrana) contínua que não inclui o princípio ativo. Esta liberação ocorre como resultado do contato do sistema com o líquido do trato gastro-intestinal. O material que contém o princípio ativo é, por exemplo, o princípio ativo em si mesmo, uma mistura de aditivos farmacêuticos ou uma mistura de aditivos farmacêuticos com o princípio ativo. A forma de reservatório compreende, por exemplo, uma série de microcápsulas individualmente revestidas ou um sistema monolítico, como, por exemplo, um comprimido(s) revestido(s), um comprimido ou qualquer outra forma farmacêutica que contenha uma série de microcápsulas revestidas.

"Forma do tipo matricial" pretende denotar, na presente revelação, uma forma na qual o princípio ativo analgésico é disperso em uma fase contínua sólida (polimérica) (a matriz) que controla a velocidade de liberação por difusão do princípio ativo. A matriz pode ou

não ser passível de erosão. A matriz consiste, por exemplo, em aditivos farmacologicamente aceitáveis conhecidos pelos versados na técnica. A forma do tipo matricial inclui, por exemplo, uma série de microgrânulos matriciais (elementos matriciais) que contêm o princípio ativo. Estes elementos matriciais são não revestidos ou parcialmente revestidos. A forma do tipo matricial pode ser também, por exemplo, um sistema monolítico (elemento matricial), tal como comprimido(s) não inteiramente revestido(s) por pelo menos uma película contínua, que não contém qualquer forma de reservatório. Assim, a forma do tipo matricial pode ser, por exemplo, um comprimido que contenha uma série de grânulos de liberação imediata de princípio ativo ou grânulos de liberação sustentada de princípio(s) ativo(s), os grânulos sendo dispersos em uma matriz polimérica.

Em uma modalidade da invenção, a forma de dosagem compreende uma série de micro-partículas para a liberação modificada do princípio ativo analgésico, cada micro-partícula compreendendo individualmente um núcleo e um revestimento sobre o núcleo. O núcleo compreende pelo menos um princípio ativo analgésico e o revestimento controla a liberação modificada do princípio ativo. De preferência, as micro-partículas têm um diâmetro médio (em volume) inferior ou igual a 1000 μm .

Em uma primeira modalidade da forma de dosagem de acordo com a invenção, a forma de liberação modificada do princípio ativo analgésico é uma forma de liberação sustentada com um perfil de liberação *in vitro*, de modo que 70% do princípio ativo são liberados ao longo de um período de tempo de entre 1 e 24 horas, de preferência entre 2 e 12 horas e, até mais preferivelmente, entre 2 e 8 horas.

Vantajosamente, a composição do revestimento individual das micro-partículas ou da matriz das micro-

partículas, de acordo com a primeira modalidade, corresponde a uma das duas seguintes famílias A e B:

Família A

- 5 • -A1- pelo menos um polímero formador de película (P1) que é insolúvel nos fluidos do trato, presente em uma proporção de 50 para 90%, de preferência de 50 para 80%, em peso em uma base seca com relação à massa total da composição de revestimento e composto por pelo menos um derivado celulósico da celulose, insolúvel na água,
- 10 • -A2 - pelo menos um polímero nitrogenoso (P2), presente em uma proporção de 2 para 25%, de preferência de 5 para 15%, em peso em uma base seca com relação à massa total da composição de revestimento e composto por pelo menos uma poliacrilamida e/ou uma poli-N-vinilamida e/ou uma poli-N-
15 vinilactama,
- -A3- pelo menos um plastificante, presente em uma proporção de 2 para 20%, de preferência de 4 para 15%, em peso em uma base seca com relação à massa total da composição de revestimento e composto por pelo menos um dos
20 seguintes compostos: ésteres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, ésteres do álcool cetílico, óleo de rícino e ácido salicílico;
- -A4- pelo menos um agente tenso-ativo e/ou lubrificante, presente em uma proporção de 2 para 20%, de preferência de
25 4 para 15%, em peso em uma base seca com relação à massa total da composição de revestimento e escolhido a partir de agentes tensoativos aniônicos e/ou agentes tensoativos não iônicos e/ou a partir de agentes lubrificantes, sendo possível que o agente compreenda apenas um ou uma mistura
30 dos produtos mencionados acima.

A família A pode ser assim exemplificada:

- -A1- etilcelulose e/ou acetato de celulose;

- -A2- poliacrilamida e/ou polivinilpirrolidona;
- -A3- óleo de rícino;
- -A4- sais de metal alcalino ou de metal de alcalino terroso de ácidos graxos, ácido esteárico e/ou ácido oléico sendo preferidos; ésteres de sorbitano polioxietilenados e/ou derivados do óleo de rícino polioxietilenados; estearatos, de preferência estearato de cálcio, estearato de magnésio, estearato de alumínio ou estearato de zinco.

Família B

- 10 • -B1- pelo menos um polímero formador de película insolúvel nos fluidos do trato gastro-intestinal;
- -B2- pelo menos um polímero solúvel em água;
- -B3- pelo menos um plastificante;
- -B4- opcionalmente pelo menos um agente tensoativo/lubrificante, que compreende de preferência pelo menos um agente tensoativo aniônico e/ou pelo menos um agente tensoativo não iônico;

A família B pode ser assim exemplificada:

- -B1-
 - 20 - derivados de celulose insolúveis em água, etilcelulose e/ou acetato de celulose sendo particularmente preferidos;
 - derivados acrílicos;
 - acetatos de polivinila; e
 - 25 - misturas deles;
- -B2-
 - derivados de celulose solúveis em água;
 - poliacrilamidas; poli-N-vinilamidas;
 - poli-N-vinil-lactamas;
 - 30 - álcoois polivinílicos;
 - polioxietilenos;

- polivinilpirrolidonas (estas últimas sendo preferidas;
e misturas deles;

• -B3-

- glicerol e seus ésteres, de preferência do seguinte
5 sub-grupo: glicerídeos acetilados, monoestearato de
glicerol, triacetato de glicerila e tributirato de
glicerol;

- ftalatos, de preferência do seguinte sub-grupo:
dibutilftalato, dietilftalato, dimetilftalato e
10 dioctilftalato;

- citratos, de preferência do seguinte sub-grupo:
acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, tributilcitra-
to e triethylcitrato;

- sebacatos, de preferência do seguinte sub-grupo:
15 dietilsebacato e dibutilsebacato;

- adipatos;

- azelatos;

- benzoatos;

- óleos vegetais;

20 - fumaratos, de preferência dietilfumarato;

- malatos, de preferência dietilmalato;

- oxalatos, de preferência dietiloxalato;

- succinatos, de preferência dibutylsuccinato;

- butiratos;

25 - ésteres do álcool cetílico;

- ácido salicílico;

- triacetina;

- malonatos, de preferência dietilmalonato;

- óleo de rícino (este sendo particularmente preferido);

30 e

- misturas deles;

• -B4-

- sais de metal alcalino ou de metal alcalino terroso de ácidos graxos, ácido esteárico e/ou ácido oléico sendo preferidos;

5 - óleos polietoxilados, de preferência óleo de rícino hidrogenado polietoxilado;

- copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno;

- ésteres de sorbitano polietoxilados;

- derivados do óleo de rícino polietoxilados;

10 - estearatos, de preferência estearato de cálcio, magnésio, alumínio ou zinco;

- estearilfumaratos, de preferência fumarato de sódio;

- beenato de glicerol; e

- misturas deles.

15 De preferência, o revestimento compreende uma única camada, cujo peso representa entre 1 e 50%, de preferência entre 5 e 40%, em peso, do peso total das micro-partículas.

20 Para mais detalhes, em particular detalhes qualitativos e quantitativos, referentes a pelo menos alguns constituintes desta composição de revestimento, será feita referência, por exemplo, a patente europeia EP-B-0709087 ou aos pedidos PCT WO-A-2004/010983 e WO-A-2004/010984, cujo conteúdo é integrado à presente revelação a título de referência.

25 De acordo com uma segunda modalidade da forma de dosagem oral sólida de acordo com a invenção, a forma de dosagem oral sólida de liberação modificada do analgésico é uma forma de liberação sustentada com um comportamento de dissolução *in vitro*, de modo que:

30 • a liberação do analgésico seja controlada por meio de dois mecanismos de acionamento distintos, um baseado em uma variação no pH e o outro permitindo a liberação do(s)

princípio(s) ativo(s) após um período predeterminado de permanência no estômago;

- ao pH constante de 1,4, o perfil de dissolução compreenda uma fase de incubação inferior ou igual a 7 horas, de preferência inferior ou igual a 5 horas, e mais preferivelmente de entre 0,25 e 5 horas; e
- a alteração de pH 1,4 para pH 7,0 resulte em uma fase de liberação que começa sem qualquer tempo de incubação.

Mais preferivelmente, a forma de dosagem oral sólida de liberação modificada de acordo com esta segunda modalidade tem um comportamento de dissolução *in vitro*, medido em um teste de dissolução *in vitro*, de modo que:

- menos de 20% do analgésico sejam liberados após 2 h a um pH de 1,4;
- pelo menos 50% em peso do analgésico sejam liberados após 16 h a um pH de 1,4.

De acordo com a segunda modalidade da invenção, o princípio ativo analgésico é liberado *in vitro* de acordo com um mecanismo de acionamento duplo, de micro-partículas que contêm o princípio ativo. O revestimento ou a matriz para a liberação modificada do princípio ativo compreende:

- pelo menos um polímero hidrofílico (I) que porta grupos que são ionizados a um pH neutro;
 - pelo menos um composto hidrofóbico (II);
- o diâmetro médio das micro-partículas sendo inferior a 2000 μm e de preferência entre 50 e 800 μm , e ainda mais preferivelmente entre 100 e 600 μm .

De acordo com outra característica vantajosa, o material compósito I-II para o revestimento para liberação modificada do princípio ativo com baixa solubilidade é tal que:

- a razão de peso II/I seja de entre 0,2 e 1,5, de preferência entre 0,5 e 1,0; e
- e o composto hidrofóbico II seja selecionado a partir de produtos que são cristalinos no estado sólido e que têm um
5 ponto de fusão $MpB \geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, de preferência $MpB \geq 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, e até mais preferivelmente $40\text{ }^{\circ}\text{C} \leq MpB \leq 90\text{ }^{\circ}\text{C}$.

De acordo com uma espécie de predileção, o polímero hidrofílico (I) é escolhido a partir de:

- I.a copolímeros de ácido (met)acrílico e de alquiléster
10 de ácido (met)acrílico, e misturas deles;
- I.b derivados de celulose, de preferência acetatos de celulose, ftalatos de celulose, succinatos de celulose e misturas deles e, ainda mais preferivelmente ftalatos de hidroxipropilmetilcelulose, acetatos de hidroxipropilmetil-
15 celulose, succinatos de hidroxipropilmetilcelulose e misturas deles; e
- misturas deles.

Os polímeros (I) que são ainda mais preferíveis são copolímeros de ácido (met)acrílico e de alquilésteres
20 de ácido (met)acrílico (alquila C_1 - C_6 , por exemplo). Estes copolímeros são, por exemplo do tipo dos vendidos pela companhia Rohm Pharma Polymers sob as marcas registradas EUDRAGIT®, série L e S (como, por exemplo, o EUDRAGIT® L100, S100, L30 D-55 e L100-55). Estes copolímeros são
25 copolímeros entéricos aniônicos que são solúveis em meio aquoso a pHs acima dos encontrados no estômago.

Ainda de acordo a modalidade de predileção, o composto (II) é escolhido a partir do grupo de produtos abaixo:

- II.a ceras de plantas tomadas sozinhas ou como misturas
30 de umas com as outras;

- II.b óleos de plantas hidrogenados tomados sozinhos ou como misturas de uns com os outros;
- II.c mono-m e/ou di- e/ou tri-ésteres de glicerol e de pelo menos um ácido graxo;
- 5 • IIId. Misturas de mono-ésteres, de di-ésteres e de tri-ésteres de glicerol e de pelo menos um ácido graxo; e
- misturas deles.

Ainda mais preferivelmente, o composto (II) é escolhido do grupo de produtos seguintes: óleo de semente
 10 de algodão hidrogenado, óleo de semente de soja hidrogenado, óleo de palmeira hidrogenado, beenato de glicerila, óleo de rícino hidrogenado, tristearina, tripalmitina, trimiristina, cera amarela, gordura dura ou gordura que seja útil como base de supositório, gorduras
 15 lácteas anídricas, lanolina, palmitostearato de glicerila, estearato de glicerila, macrogolglicerídeos de laurila, álcool cetílico, diisoesterato de poliglicerila, monoestearato de dietileno glicol, monoesterato de etileno glicol, ômega-3 e misturas deles, de preferência do sub-
 20 grupo dos produtos seguintes: óleo de semente de algodão hidrogenado, óleo de semente de soja hidrogenado, óleo de palmeira hidrogenado, beenato de glicerila, óleo de rícino hidrogenado, triestearina, tripalmitina, trimiristina e qualquer mistura deles.

25 Na prática, e sem que isto signifique limitação, é preferível que o composto (II) seja escolhido:

- do grupo de produtos vendidos sob as seguintes marcas registradas: Dynasan®, Cutina®, Hydrobase®, Dub®, Castorwax®, Croduret®, Compritol®, Sterotex®, Lubritab®,
 30 Apifil®, Akofine®, Softtisan®, Hydrocote®, Livopol®, Super Hartolan®, MGLA®, Corona®, Protalan®, Akosoft®, Akosol®, Cremao®, Massupol®, Novata®, Suppocire®,

Wecobee®, Witepsol®, Lanolin®, Incromega®, Estaram®, Suppoweiss®, Gelucire®, Precirol®, Emulcire®, Plurol diisostéarique®, Geleol®, Hydrine® e Monthyle®, e misturas deles;

- 5 • e também do grupo de aditivos para os quais os códigos são os seguintes: E 901, E 907, E 903 e misturas deles;
- e, de preferência, do grupo de produtos vendidos sob as seguintes marcas registradas: Dynasan® P60, Dynasan® 114, Dynasan® 116, Dynasan® 118, Cutina® HR, Hydrobase® 66-68,
- 10 Dub® HPH, Compritol® 888, Sterotex® NF, Sterotex® K, Lubritab® e misturas deles.

De acordo com outra característica vantajosa desta modalidade, o revestimento para a liberação modificada do princípio ativo é isento de talco.

- 15 Para outros detalhes referentes à preparação destas micro-partículas de acordo com esta modalidade, em particular em sua modalidade com um núcleo neutro revestido com pelo menos uma camada ativa que compreende princípio(s) ativo(s) e com pelo menos um revestimento externo para a
- 20 liberação modificada do(s) princípio(s) ativo(s), será feita referência ao pedido PCT WO-A-FR03/030878, cujo conteúdo é integrado à presente revelação a título de referência.

- De acordo com uma terceira modalidade da
- 25 invenção, a forma de dosagem compreende duas populações diferentes de micro-partículas. Cada população de micro-partículas de liberação modificada pode corresponder tanto à primeira modalidade quanto à segunda modalidade conforme descrito acima.

- 30 De acordo com uma quarta modalidade da invenção, a forma de dosagem compreende população de micro-partículas

de liberação imediata e pelo menos uma população de micro-partículas de liberação modificada.

As micro-partículas revestidas acima mencionadas podem ter estruturas diferentes. De acordo com uma primeira
5 estrutura, algumas das micro-partículas compreendem um núcleo que contém o princípio ativo e um revestimento sobre o núcleo, o revestimento permitindo a liberação modificada do princípio ativo.

De acordo com uma segunda estrutura, algumas das
10 micro-partículas compreendem um núcleo contendo um núcleo neutro e pelo menos uma camada que contém o princípio ativo e que reveste o núcleo neutro, as micro-partículas contendo também um revestimento sobre o núcleo, o revestimento permitindo a liberação modificada do princípio ativo.

15 De preferência, na forma de dosagem de acordo com a invenção, o agente anti-uso indevido é localizado:

- em micro-partículas que contêm o agente anti-uso indevido, e/ou
- em uma matriz que contém o princípio ativo analgésico,
20 e/ou
- em um revestimento de micro-partículas que contêm o princípio ativo analgésico, e/ou
- em um revestimento adicional parcial ou total da forma de dosagem, e/ou
- 25 • isento da forma de dosagem.

No que se refere às micro-partículas que contêm o agente de extinção, elas podem ser revestidas com um revestimento de película, cuja composição é escolhida entre as famílias A e B, conforme revelado acima (a primeira
30 modalidade da forma de dosagem contendo o princípio ativo analgésico).

Estas micro-partículas que contêm o agente de extinção liberam o agente de extinção com um perfil de liberação *in vitro*, de modo que, por exemplo, 70% do agente de extinção são liberados durante um período de tempo de
5 entre 1 e 24 h, de preferência entre 2 e 12 h, mais preferivelmente entre 2 e 8 h.

As micro-partículas que contêm o agente de extinção e que liberam o agente de extinção podem ser também revestidas com um revestimento conforme revelado
10 para a segunda modalidade mencionada acima. O agente de extinção é liberado, por exemplo, com um perfil de liberação *in vitro* com um comportamento de dissolução *in vitro* de modo que:

- a liberação do agente de extinção seja controlada por
15 meio de dois mecanismos de acionamento distintos, um baseado em uma variação no pH e o outro permitindo a liberação do(s) princípio(s) ativo(s) após um período • predeterminado de permanência no estômago;
- a um pH constante de 1,4, o perfil de dissolução
20 compreenda uma fase de incubação inferior ou igual a 7 horas, de preferência inferior ou igual a 5 horas, e ainda mais preferivelmente de entre 0,25 e 5 horas; e
- a alteração do pH de 1,4 para 7,0 resulte em uma fase de liberação que começa sem qualquer tempo de incubação.

25 Mais preferivelmente, a forma de dosagem oral sólida de liberação modificada de acordo com esta segunda modalidade tem um comportamento de dissolução *in vitro*, medido em um teste de dissolução *in vitro*, de modo que, por exemplo:

- 30 • menos que 20% do agente de extinção sejam liberados após 2 h a um pH de 1,4;

- pelo menos 50% em peso do agente de extinção sejam liberados após 16 h a um pH de 1,4.

Vantajosamente, estas formas de dosagem, novas em sua estrutura, sua apresentação e sua composição, são apresentadas sob a forma de um comprimido, um sachê de pó, um sachê de um pó para uma suspensão de várias doses a serem reconstituídas, um comprimido ou uma cápsula gelatinosa.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

10 A Figura 1 mostra o exemplo 2. É uma fotografia das soluções obtidas, conforme o seguinte:

- A: A solução A é a HCl oxicodona a 5 g/L em água
- B: A solução B é o SDS a 5 g/L em água
- A+B: As soluções A e B misturadas, é formado um precipitado que retém a oxicodona.

A Figura 2 mostra o perfil de dissolução *in vitro* das micro-partículas do exemplo 3 em um teste de referência (% PA dissolvido versus tempo).

20 A Figura 3 mostra uma fotografia do conteúdo de uma cápsula de acordo com o exemplo 4, a olho nu (A) e com um microscópio óptico (B).

EXEMPLOS

Exemplo 1: Cápsula de oxicodona resistente ao uso indevido

Etapa 1:

25 600 g de HCl Oxicodona e 60 g de Klucel EF® (hidroxipropilcelulose/Aqualon) são dissolvidos em 5000 g de água. A solução é pulverizada sobre 300 g de micro-esferas neutras (Asahi-Kasei) em um revestidor de pulverização GPCG1 Glatt. 35 g de etilcelulose (Ethocel 20 Premium/Dow), 5 g de Plasdone K29/32® (Povidone/ISP), 30 2,5 g de Cremophor RH 40 (Hidroxí-estearas de macrogolgliceroli/BASF) e 7,5 g de óleo de rícino são

dispersos em uma mistura de 60% de isopropanol e 40% de acetona. Esta solução é pulverizada sobre 350 g de grânulos de Oxiconona previamente preparados.

Etapa 2:

5 550 g de dodecilsulfato (SDS) e 50 g de Klucel EF® (hidroxipropilacetulose/Aqualon) são dispersas em 3000 g de etanol. A solução é pulverizada sobre 250 g de micro-esferas neutras (Asahi-Kasei) em um revestidor de pulverização GPCG1 Glatt. 30 g de HPMC (Hipromelose
10 K15MP/Dow), 10 g de Plasdone K29/32® (Povidone/ISP), 2,5 g de Cremophor RH 40 (Hidroxi-estearas de macrogolgliceroli/BASF) e 7,5 g de óleo de rícino são dispersas em uma mistura de 60% de isopropanol e 40% de acetona. Esta solução é pulverizada sobre 450 g de grânulos
15 de SDS previamente preparados.

Etapa 3:

146 mg de micro-partículas obtidas na etapa 1 são misturados com 105 mg de micro-partículas obtidas na etapa 2 e colocados em uma cápsula gelatinosa dura de tamanho 1.

20 Se a cápsula for partida e esvaziada em um copo com água, é obtido um precipitado que contém a Oxiconona.

Exemplo 2: Extinção do hidrocloreto de oxiconona pelo dodecilsulfato em água

25 No exemplo 2, foram preparadas duas soluções. A solução A é o hidrocloreto de Oxiconona a 5 g/L em água de torneira. A solução B é o SDS (dodecilsulfato de sódio) a 5 g/L em água de torneira.

30 A solução A foi adicionada à solução B. A solução A+B resultante é turva. Após alguns minutos, é precipitado um complexo que contém a oxiconona. Este complexo permanece estável mesmo se diluído em uma proporção maior de água de torneira (mais de 2 vezes).

Portanto, a oxicodona não pode ser utilizada indevidamente, seja por administração oral, seja pela injeção de uma solução concentrada.

Exemplo 3: Cápsulas de oxicodona resistentes ao uso indevido

Etapa 1: Grânulo

1615 g de oxicodona e 85 g de Povidone (Plasdone® K29-32/ISP) foram dispersos em 60:40 v/v água/etanol. Esta solução foi pulverizada sobre 300 g de esferas de celulose (Asahi-Kasei) em um revestidor de leito fluidificado) (Glatt GPCG1).

Etapa 2: Micropartículas anti-esmigalhamento

315 g de etilcelulose (Ethocel 20 Premium/Dow), 81 g de povidone (Plasdone K29-32/ISP), 18 g de Hidroxi-estearas de macrogolgliceroli (Cremophor RH 40/BASF) e 36 g de óleo de rícino (Garbite Huilerie) são dissolvidos em 60:40 v/v acetona/isopropanol. Esta solução é pulverizada sobre 450 g de grânulos obtidos da etapa 1.

O revestimento cuja massa é de 50% em peso da massa total das micro-partículas revestidas leva ao perfil de dissolução da Figura 2. O teste de dissolução é realizado de acordo com o teste de dissolução de referência.

Exemplo 4: Cápsula de oxidocona resistente ao uso indevido

230 mg de micro-partículas obtidas da etapa 2 do Exemplo 3, 100 mg de Amberline IR69F (sulfonato de poliestireno de sódio) esmigalhado e peneirado, 70 mg de Polyox WSR 303 Sentry (óxido de polietileno), 3,8 mg de estearato de magnésio e 1,9 mg de Aerosil 200 (sílica coloidal) são introduzidos em uma cápsula gelatinosa de tamanho 0.

Esta cápsula de oxicodona é protegida contra uso indevido.

Conforme mostrado na Figura 3A (a olho nu) e na Figura 3B (microscópio óptico), as micro-partículas de PA e as micro-partículas de agente de viscosidade não podem ser distinguidas e não podem ser peneiradas.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem sólida oral que contém pelo menos um sal de pelo menos um princípio ativo analgésico e um sistema anti-uso indevido que compreende pelo menos um agente de extinção, o agente de extinção sendo adequado para induzir a complexação do sal de princípio ativo analgésico quando o sal de princípio ativo analgésico é extraído inapropriadamente, notadamente por um usuário de drogas, em solução *in vitro* a partir da forma de dosagem sólida oral.

2. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, em que o efeito farmacológico desejado do princípio ativo analgésico não é prejudicado pelo agente de extinção quando a forma de dosagem não é utilizada indevidamente.

3. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que a concentração de princípio ativo analgésico que permanece em solução é baixa após a extração.

4. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, em que o agente de extinção compreende um sal, o sal contendo íons que formam um complexo com o sal do princípio ativo analgésico extraído em solução.

5. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, em que o agente de extinção compreende um sal, o sal contendo íons, de preferência íons orgânicos, que têm uma polaridade oposta a do sal de princípio ativo analgésico em solução, os íons formando um complexo com o sal de princípio ativo analgésico extraído em solução.

6. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 5, em que o íon que tem uma polaridade oposta

a do sal de princípio ativo analgésico em solução é um ânion orgânico.

7. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, em que o agente de extinção compreende um sal selecionado do grupo que compreende:

sais aniônicos orgânicos, tais como dodecil sulfato de sódio ou docusato de sódio;

polímeros aniônicos, tais como copolímeros (met)acrílicos (Eudragit® S e L, por exemplo), poliácidos acrílicos com ligação cruzada (Carbopol, por exemplo), carboximetilcelulose de celulose e seus derivados, carboximetilcelulose com ligação cruzada e seus derivados e outros polissacarídeos (alginato, xantano ou goma arábica, por exemplo), alginato(sulfonato) de propileno glicol;

sais mono ou polivalentes, tais como glucoronatos, citratos, acetatos, carbonatos, gluconatos, succinatos, fosfatos, glicerofosfatos, lactatos, trissilicatos, fumaratos, adipatos, benzoatos, salicilatos, tartaratos, sulfonamidas, acesulfamos;

ácidos graxos saponificados, tais como sais de ácido acético, ácido succínico, ácido cítrico, ácido esteárico, ácido palmítico e mono-oleatos de glicerila auto-emulsificantes;

ácido poliamínico, proteínas ou peptídios, tais como albuminas, caseínas, globulinas e enzimas; e misturas deles.

8. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1, 2, 3, 4 ou 5, em que o íon que tem uma polaridade oposta a do sal de princípio ativo analgésico em solução é um cátion metálico, um cátion orgânico ou uma mistura deles.

9. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 8, em que o agente de extinção compreende um sal selecionado do grupo que compreende:

sais catiônicos metálicos de Ca, Fe, Mg, Zn, por exemplo, sob a forma de acesulfamos, acetatos, adipatos, benzoatos, carbonatos, cloretos, citratos, fluoretos, fumaratos, gluconatos, glucuronatos, glicerofosfatos, hidróxidos, iodatos, iodetos, lactatos, óxidos, fosfatos, tri-silicatos, fosfatos, salicilatos, succinatos, sulfonamidas, sais de tartaratos;

sais catiônicos orgânicos, tais como sais de amônio quaternário, em particular brometo de trimetil-tetradecil amônio ou cloreto de benzetônio;

polímeros catiônicos, tais como quitosana e copolímeros (met)acrílicos (Eudragit® RS, RL ou E, por exemplo);

ácido poliamínico, proteínas ou peptídios; e misturas deles.

10. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, em que o agente de extinção é um sal de uma resina de troca aniônica, cujo cátion é H^+ , um cátion metálico e/ou NH_4^+ .

11. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, em que o agente de extinção é um sal de uma resina de troca iônica.

12. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, em que o agente de extinção é selecionado do grupo que consiste em:

sais orgânicos aniônicos, tais como dodecil sulfato de sódio ou docusato de sódio;

sais orgânicos catiônicos, tais como os sais de amônio quaternário, em particular trimetil-tetradecil brometo de amônio ou cloreto de benzetônio;

resinas de troca catiônica de ácido forte,
5 resinas de troca aniônica de álcali forte, dependendo da polaridade do PA.

13. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 ou 12, em que a resina de troca iônica é uma resina de troca catiônica de ácido forte onde
10 o PA é catiônico, ou uma resina de troca aniônica de álcali forte onde o PA é aniônico.

14. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 11, 12 ou 13, em que a resina é derivada de um copolímero de estireno-divinilbenzeno
15 sulfonado.

15. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 11, 12 ou 13, em que a resina é derivada de um copolímero de estireno-divinilbenzeno que porta metades de amônio quaternário ou sais dele.

20 16. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, em que ela compreende unidades de liberação modificada do princípio ativo analgésico e do agente de extinção.

25 17. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 16, em que as unidades de liberação modificada compreendem micro-partículas selecionadas do grupo que compreende: micro-partículas de liberação sustentada, micro-partículas de liberação retardada, micro-
30 partículas de liberação pulsada e misturas delas.

18. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,

13, 14, 15, 16 ou 17, em que a forma de dosagem é uma forma de dosagem multimicroparticulada.

19. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 ou 18, em que a forma de dosagem é uma forma de dosagem monolítica.

20. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, ou 19, compreendendo micro-partículas do princípio ativo analgésico e micro-partículas do agente de extinção, as micro-partículas tendo a mesma distribuição de tamanho, a mesma densidade e não sendo peneiráveis.

21. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo um agente anti-uso indevido adicional.

22. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 21, em que o agente anti-uso indevido adicional compreende um agente anti-esmigalhamento.

23. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, em que o agente anti-uso indevido adicional compreende um agente de viscosidade.

24. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23, em que o agente anti-uso indevido é localizado:

em micro-partículas que contêm o agente anti-uso indevido, e/ou

em uma matriz que contém o princípio ativo analgésico, e/ou

em um revestimento de micro-partículas que contêm o princípio ativo analgésico, e/ou

em um revestimento adicional parcial ou total da forma de dosagem, e/ou

isento da forma de dosagem.

25. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 22, em que o agente anti-esmigalhamento compreende:

um revestimento adicional protetor sobre as micro-partículas, o revestimento adicional tendo pelo menos uma das seguintes características:

10 propriedades visco-elásticas, para absorver a energia dissipada durante o esmigalhamento;

uma baixa capacidade de coesão, para favorecer a ruptura do revestimento adicional e não a ruptura das micro-partículas durante o esmigalhamento;

15 uma baixa energia de superfície, para favorecer o deslizamento das micro-partículas umas sobre as outras durante o esmigalhamento;

uma capacidade para formar uma pasta sob cisalhamento elevado,

20 e/ou aditivos livres, isto é, aditivos que não sejam contidos em ou transportados sobre micro-partículas, os aditivos sendo adequados para reduzir, ou até impedir completamente, o esmigalhamento da forma de dosagem farmacêutica que contém o princípio ativo analgésico.

25 26. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 25, em que o revestimento adicional compreende:

(i) pelo menos um polímero formador de película que assegure a coesão do revestimento adicional; e

30 pelo menos um dos seguintes compostos:

(ii) um agente lubrificante/aglomerante

(iii) um composto visco-elástico

(iv) um plastificante.

27. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 26, em que o polímero formador de película (i) é selecionado do grupo que compreende derivados de celulose, polímeros acrílicos e misturas deles.

5 28. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 26, em que o agente lubrificante/aglomerante (ii) é selecionado do grupo que compreende:

ácido esteárico, estearatos, de preferência estearato de cálcio, estearato de zinco ou estearato de
10 magnésio,

óxido de magnésio,

poloxâmeros,

benzoato de sódio,

agentes tensoativos aniônicos, catiônicos ou não

15 iônicos,

amido, de preferência amido de milho,

talco,

sílica coloidal,

20 ceras, de preferência óleos vegetais hidrogenados e, mais preferivelmente: óleos hidrogenados de algodão, óleos hidrogenados de soja, óleos hidrogenados de palmeira, beenato de glicerol, óleos hidrogenados de rícino, tristearinas, tripalmitinas, trimiristinas, cera amarela, cera branca, gordura dura, gordura anidra láctea,
25 lanolinas, palmitoestearato de glicerol, estearatos de glicerol, macrogolglicerídeos de ácido láurico, álcoois cetílicos, diisoestearato de poliglicrila, monoestearato de dietileno glicol, monoestearato de etileno, ácidos graxos de ômega-3 e misturas deles,

30 base graxa de supositório, que compreende a glicerina, triglicerídeos, óleos de teobroma, manteiga de cacau e misturas deles,

misturas deles.

29. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 26, em que o composto visco-elástico (iii) é selecionado do grupo que compreende:

5 poli-N-vinilamidas,
 gomas,
 álcoois graxos,
 poli-N-vinil-lactamas,
 álcoois polivinílicos,
 polioxietilenos,
 10 glicóis de polietileno,
 polidextroses,
 mono-, di- e polissacarídeos hidrogenados,
 polivinilpirrolidonas, sendo estas preferíveis, e
 misturas deles.

15 30. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 26, em que o plastificante (iv) é selecionado do grupo que compreende:

 glicerol, ésteres de glicerol, de preferência
 glicerídeos acetilados, monoestearatos de glicerila,
 20 triacetato de glicerila, tributirato de glicerila,
 ftalatos, de preferência: dibutilftalato,
 dietilftalato, dimetilftalato, dioctilftalato,
 citratos, de preferência: acetiltributilcitrato,
 acetiltriethylcitrato, tributilcitrato, triethylcitrato,
 25 sebacatos, de preferência: dietilsebacato,
 dibutilsebacato,
 adipatos,
 azelatos,
 benzoatos,
 30 óleos vegetais, de preferência: óleos de algodão,
 óleos de soja, óleos de palmeira, óleos de rícino e
 misturas deles,
 fumaratos, de preferência: dietilfumarato,

malatos, de preferência: dietilmalato,
oxalatos, de preferência: dietiloxalato,
succinatos, de preferência: dibutylsuccinato,
butiratos,
ésteres do álcool cetílico,
triacetina,
malonatos, de preferência: dietilmalonato, e
misturas deles.

5
31. Forma de dosagem, de acordo com a
10 reivindicação 25, em que o aditivo é selecionado do grupo
que compreende:

agentes de compressão, e/ou
micro-contas inertes, e/ou
gomas, e/ou

15 composto visco-elástico conforme definido na
reivindicação 29.

32. Forma de dosagem, de acordo com a
reivindicação 23, compreendendo adicionalmente agentes de
viscosidade que sejam adequados para aumentar a viscosidade
20 de um extrato líquido preparado a partir da forma de
dosagem, de modo a impedir o uso indevido da forma de
dosagem.

33. Forma de dosagem, de acordo com a
reivindicação 32, em que o agente de viscosidade é
25 selecionado do grupo que compreende:

poliácidos acrílicos e derivados dos mesmos, e/ou
polioxiétilenos, e/ou
álcool polivinílico, e/ou
polivinilpirrolidonas, e/ou
30 gelatinas

derivados de celulose, como, por exemplo,
hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelu-
lose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, e/ou

polissacarídeos, de preferência do grupo que compreende alginato de sódio, pectinas, guar, xantanas, carrageenanas, gelanas, e/ou

misturas deles.

5 34. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, em que a forma de dosagem compreende uma pluralidade de micro-partículas para a liberação modificada do princípio ativo analgésico, cada micro-partícula compreendendo individualmente um núcleo e um revestimento
10 sobre o núcleo, em que o núcleo compreende pelo menos um princípio ativo analgésico e em que o revestimento controla a liberação modificada do princípio ativo, as micro-partículas tendo um diâmetro médio inferior ou igual a 1000 µm.

15 35. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 ou 34, em que o princípio ativo analgésico compreende um princípio ativo opióide sob a
20 forma de um sal.

36. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 35, em que o princípio ativo opióide é selecionado do grupo que compreende: anileridina, acetorfina, acetilalfametiltentanila, acetildi-
25 hidrocodeína, acetilmetadol, alfentanila, alilprodina, alfacetilmetadol, alfameprodina, alfaprodina, alfametadol, alfametiltentanila, alfametiltiofentanila, alfaprodina, anileridina, atropina, butorfanol, benzetidina, benzilmorfina, betahidroxifentanila, betahidroximetil-3-
30 fentanila, betacetilmetadol, betameprodina, betametadol, betaprodina, bezitramida, buprenorfina, butirato de dioxafetila, clonitazeno, ciclazocina, cannabis, cetobemidona, clonitazeno, codeína, coca, cocaína,

codoxima, dezocina, dimenoxadol, butirato de dioxafetila,
 dipipanona, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno,
 diampromida, dietil-tiambuteno, difenoxina, dihidrocodeína,
 dihidroetorfina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol,
 5 dimetiltiambuteno, difenoxilato, dipipanona, drotebanol,
 eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno,
 etilmorfina, etonitazeno, ecgonina, efedrina,
 etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina,
 etoxeridina, fentanila, furetidina, heroína, hidrocodona,
 10 hidromorfinol, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona,
 cetobemidona, levalorfanol, lofentanila, levometorfanol,
 levomoramida, levofenacilmorfano, levorfanol, meptazimol,
 meperidina, metazocina, metadona, metildesorfina,
 metilhidromorfina, metilfenidato, metil-3-tiofentanila,
 15 metil-3-fentanila, metopon, moramida, morferidina, morfina,
 mppp, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina,
 norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina,
 nicocodina, nicodicodina, nicomorfina, noracimetadol,
 norcodeína, norlevorfanol, normetadona, norpipanona, ópio,
 20 oxicodona, oximorfona, papaveretum, fenadoxona,
 fenoperidina, promedol, properidina, propiram,
 parafluorofentanila de propoxifeno, pepap, pentazocina,
 petidina, fenampromida, fenazocina, fenomorfano,
 fenoperidina, folcodina, piminodina, piritramida,
 25 proheptazina, propanolol, properidina, propiram,
 racemotorfanol, racemoramida, racemorfano, remifentanila,
 sufentanila, tebacona, tebaína, tiofentanila, tilidina,
 trimeperidina, tramadol, sais farmaceuticamente aceitáveis
 dos mesmos e suas misturas.

30 37. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,
 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27,
 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 ou 36, compreendendo pelo

menos um princípio ativo não analgésico selecionado do grupo que compreende: antidepressivos, anfetaminas, anorexígenos, remédios contra dor, anti-epiléticos, remédios contra enxaqueca, agentes anti-parkinsonianos, 5 remédios contra tosse, ansiolíticos, barbitúricos, benzodiazepinas, hipnóticos, laxantes, neurolépticos, psico-estimulantes, psicotrópicos, sedativos, estimulantes, agentes anti-inflamatórios, sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos e suas misturas.

10 38. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, que está sob a forma de comprimidos, pós, sachês ou cápsulas.

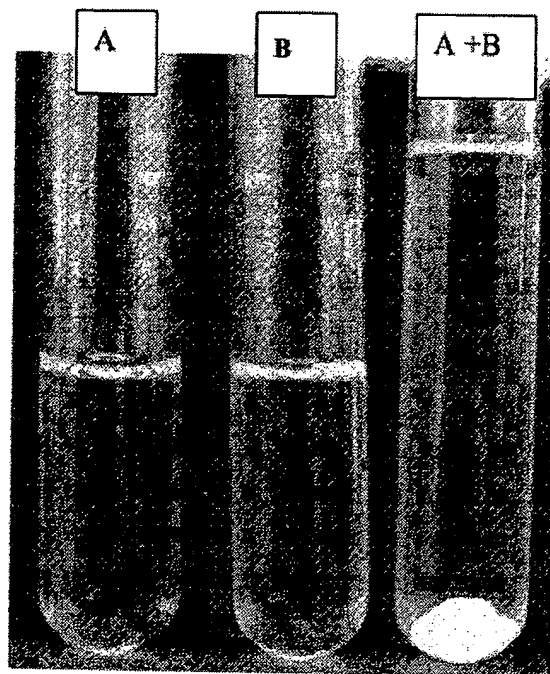


FIGURA 1

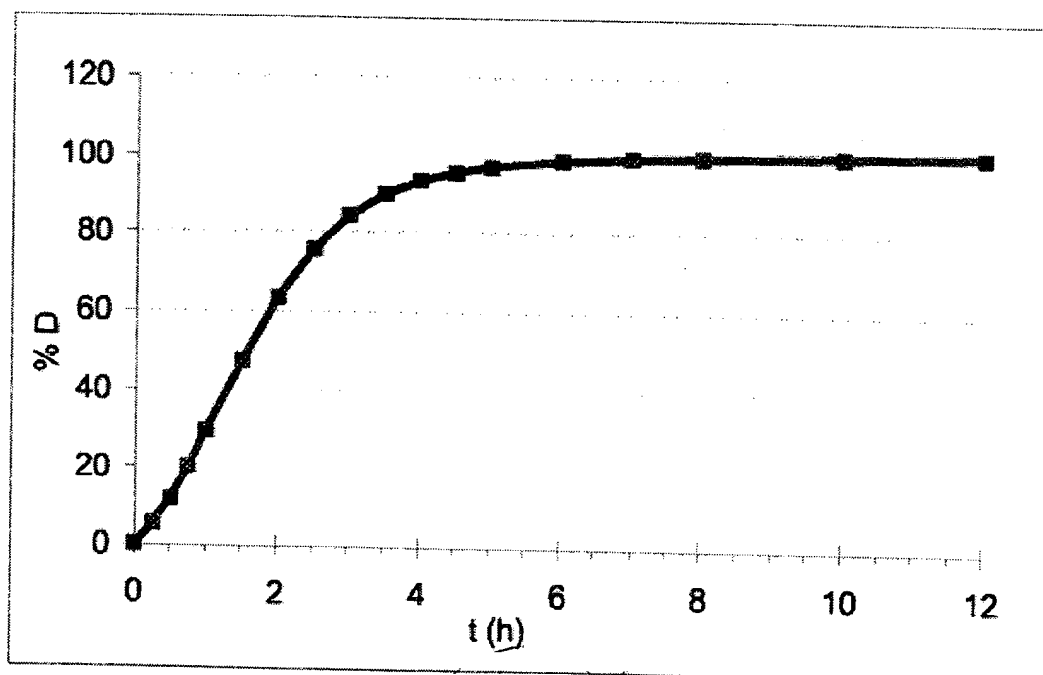


FIG. 2

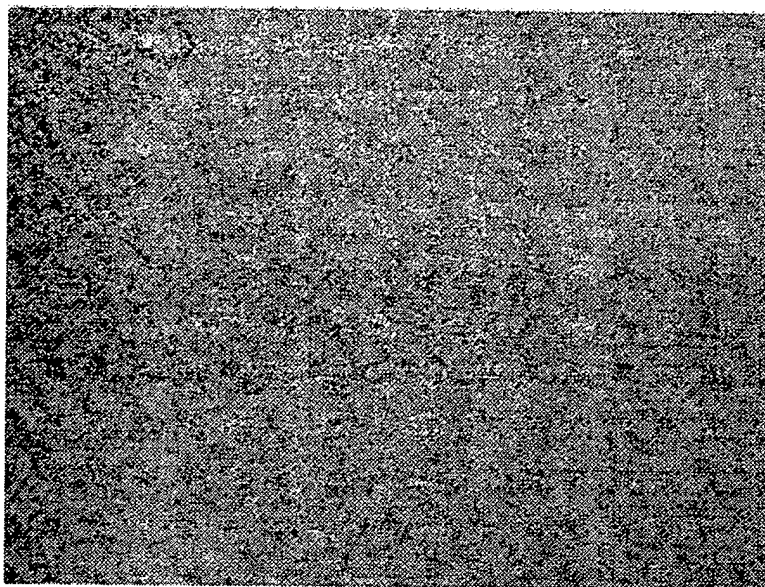


FIG. 3A

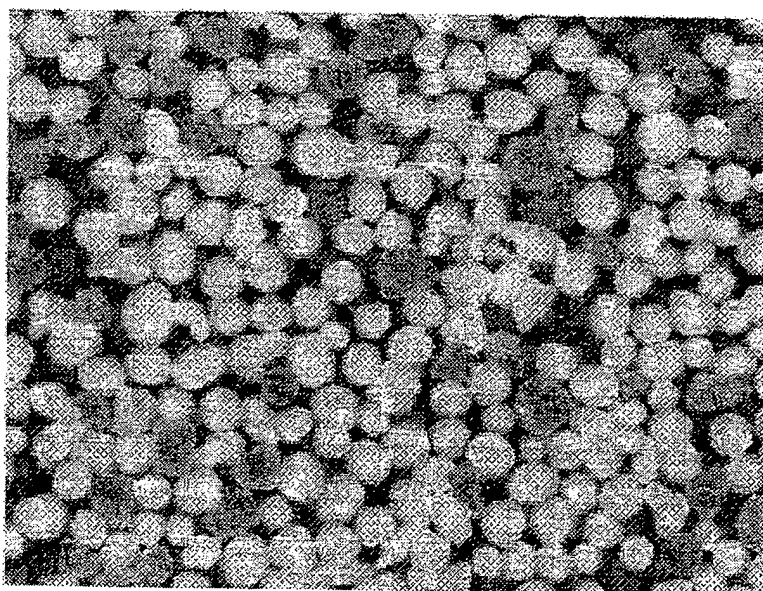


FIG. 3B

RESUMO

**FORMA DE DOSAGEM ORAL QUE COMPREENDE UM SISTEMA ANTI-USO
INDEVIDO**

Uma forma de dosagem sólida oral que contém um ou
5 mais princípios ativos que têm propriedades analgésicas, a
composição da forma de dosagem sendo tal que previne a
utilização indevida da forma de dosagem através da extração
líquida do(s) princípio(s) ativo(s) contido(s) nela, com a
utilização de solventes comumente disponíveis. A forma de
10 dosagem sólida oral contendo pelo menos um sal de pelo
menos um princípio ativo analgésico e um sistema anti-uso
indevido que compreende pelo menos um agente de extinção, o
agente de extinção sendo adequado para induzir a
complexação do sal de princípio ativo analgésico quando o
15 sal de princípio ativo analgésico é extraído
inapropriadamente, notadamente por um usuário de drogas, em
solução *in vitro* a partir da forma de dosagem sólida oral.