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

(21) **PI0619806-6 A2**

BRPI0619806A2

(22) Data de Depósito: 13/12/2006
(43) Data da Publicação: 18/10/2011
(RPI 2128)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/00
A61K 45/06
A61K 31/4468
A61K 31/485

(54) Título: DISPOSITIVO PARA FORNECIMENTO DE FÁRMACOS TRANSMUCOSAL RESISTENTE AO ABUSO

(30) Prioridade Unionista: 13/12/2005 US 60/750,191, 02/02/2006 US 60/764,619, 02/02/2006 US 60/764,619

(73) Titular(es): Biodelivery Sciences International, Inc.

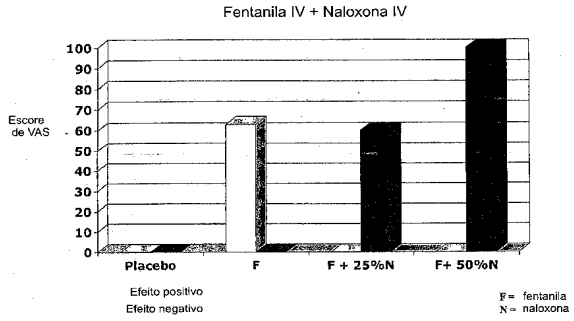
(72) Inventor(es): Andrew Finn, Niraj Vasisht

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006047686 de 13/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/070632de 21/06/2007

(57) Resumo: DISPOSITIVO PARA FORNECIMENTO DE FÁRMACOS TRANSMUCOSAL RESISTENTE AO ABUSO. A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem farmacêutica para o fornecimento de fármaco que pode causar dependência com menor potencial de abuso ilícito. A forma de dosagem é apresentada na forma de um dispositivo de fornecimento transmucosa bioerodível que inclui um fármaco que pode causar dependência e um antagonista para o fármaco que pode causar dependência associados com uma matriz resistente ao abuso. Os dispositivos da invenção podem estar na forma de um filme em camadas ou de um comprimido. Após a aplicação de uma maneira não abusiva, o dispositivo se adere à superfície da mucosa, fornecendo a distribuição do fármaco.



PI0619806-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DISPOSITIVO PARA FORNECIMENTO DE FÁRMACOS TRANSMUCOSAL RESISTENTE AO ABUSO**".

PEDIDOS DE PATENTES RELACIONADOS

Este pedido de patente reivindica o benefício e a prioridade ao Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/750.191, depositado em 13 de dezembro de 2005 e ao Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/764.619, depositado em 2 de fevereiro de 2006. Os conteúdos destes pedidos de patentes são incorporados aqui como referência em suas totalidades.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

Opióides ou agonistas de opióides se referem, de forma geral, a um grupo de fármacos que exibem propriedades similares às do ópio ou da morfina. Os opióides podem ser empregados como analgésicos moderados a fortes, mas possuem outros efeitos farmacológicos também, incluindo sonolência, depressão respiratória, alterações no humor e perturbação mental sem uma perda resultante da consciência. O ópio contém mais de vinte alcalóides distintos. A morfina, a codeína e a papaverina estão incluídas neste grupo. Com o advento de entidades totalmente sintéticas com ações similares às da morfina, o termo "opióide" foi mantido de forma geral como uma denominação genérica para todas as substâncias exógenas que se ligam estereoespecificamente a qualquer uma das várias subespécies de receptores de opióide e produzem ações agonistas.

O potencial para o desenvolvimento de tolerância e de dependência física com o uso repetido de opióides é um aspecto característico de todos os fármacos opióides e a possibilidade de desenvolvimento de dependência psicológica (isto é, vício) é uma das preocupações principais no tratamento de dor com opióides. Uma outra preocupação principal associada com o uso de opióides é o desvio destes fármacos do paciente com dor para um outro (sem ser paciente) com finalidade recreacional, por exemplo, para um viciado.

Embora os opióides sejam altamente bem-sucedidos no alívio e na prevenção de dor moderada a grave, estão sujeitos ao abuso para atingir

um estado de narcose ou de euforia. A ingestão oral de tais fármacos por dependentes, entretanto, geralmente não dá origem ao resultado eufórico desejado pelo dependente, mesmo quando tomados em uma quantidade abusivamente grande, por causa da fraca captação de tais fármacos através do trato GI.

Devido ao fato de que uma dose particular de um analgésico opióide ser tipicamente mais potente quando administrada de forma parenteral quando comparada com a mesma dose administrada de forma oral, um modo de abuso de medicamentos orais envolve a extração do opióide da forma de dosagem e a injeção subseqüente do opióide (utilizando qualquer veículo adequado para injeção) com a finalidade de atingir uma "sensação". Tal extração é geralmente tão fácil quanto dissolver a forma de dosagem utilizando um líquido aquoso ou um solvente adequado. As formulações orais de opióides, entretanto, não estão sendo utilizadas somente por dependentes através da rota parenteral, mas também através da rota oral quando o paciente ou o viciado auto-administra oralmente mais que a dose oral prescrita durante qualquer intervalo de dosagem. Em um outro modo de abuso, as formas de dosagem correspondentes são trituradas, por exemplo, moídas, pelo dependente e administradas, por exemplo, por inalação. Ainda em uma outra forma de abuso, o opióide é extraído do pó obtido através da trituração da forma de dosagem (dissolvendo opcionalmente em um líquido adequado) e o opióide (dissolvido ou em pó) é inalado. Estas formas de administração dão origem a um aumento acelerado nos níveis do fármaco que pode causar dependência, em relação à administração oral, fornecendo ao dependente o resultado desejado.

Tem sido feito algum progresso na tentativa de aliviar ou diminuir o problema de abuso de opióides. Por exemplo, a Patente U.S. Nº 5.866.164 propõe um sistema terapêutico osmótico oral com um cerne de duas camadas, em que a primeira camada do cerne, voltada para a abertura do sistema compreende um analgésico opióide e a segunda camada compreende um antagonista para este analgésico opióide e realiza simultaneamente a função de expulsão, isto é, expelindo o analgésico da camada correspondente para

fora da abertura do sistema. A Patente U.S. Nº 6.228.863 descreve uma forma de dosagem oral que contém uma combinação de um agonista de opióide e um antagonista de opióide, cuja formulação foi selecionada de forma que os dois compostos podem em cada caso ser somente extraídos juntos da forma de dosagem e então um processo de pelo menos dois estágios é necessário para separá-los.

A Patente U.S. Nº 4.582.835 descreve um método de tratamento de dor através da administração de uma dose eficiente de forma sublingual de buprenorfina com naloxona. A Patente U.S. Nº 6.277.384 descreve ainda uma forma de dosagem contendo uma combinação de um agonista de opióide e um antagonista de opióide em uma proporção específica que realiza um efeito negativo sobre a administração a um indivíduo dependente. A Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2004/0241218 descreve um sistema transdermal que inclui um agente de inativação, por exemplo, uma substância que exerce reticulação com o fármaco opióide, para prevenir o abuso. Tais formulações transdermais incluem ainda um antagonista.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece um dispositivo de fornecimento de fármacos transmucosa resistente ao abuso e um método de tratamento utilizando tais dispositivos. Os dispositivos de fornecimento de fármacos da presente invenção fornecem menor potencial de abuso ilícito e são particularmente úteis, por exemplo, no fornecimento de fármacos opióides transmucosa. Os dispositivos de fornecimento de fármacos transmucosa da presente invenção incluem geralmente um fármaco e seu antagonista contidos dentro do dispositivo de forma que o abuso do fármaco seja impedido.

Assim, por exemplo, os esforços de uso ilícito para extrair um fármaco que pode causar dependência dos dispositivos transmucosa da presente invenção para injeção parenteral (por exemplo, através da extração do fármaco dissolvendo o mesmo ou todo o dispositivo transmucosa em água ou outro solvente), são impedidos pela co-extração de um antagonista. A quantidade de antagonista contida no produto é escolhida para bloquear quaisquer efeitos psicofarmacológicos que seriam esperados da administra-

ção parenteral do fármaco isoladamente. O antagonista está geralmente associado com uma matriz resistente ao abuso e não interfere com o fornecimento transmucosa do fármaco.

Uma das vantagens dos dispositivos da presente invenção é que os dispositivos incluem geralmente uma matriz resistente ao abuso que não libera eficientemente o antagonista quando o dispositivo é utilizado de uma maneira não abusiva. As formas de dosagem descritas na Patente U.S. Nº 4.582.384 e na Patente U.S. Nº 6.227.384, mesmo quando administradas corretamente, liberam o antagonista correspondente dentro da mucosa junto com o opióide. Isto prejudica a atividade do analgésico opióide e se torna freqüentemente necessário aumentar a quantidade necessária do mesmo na forma de dosagem para o tratamento satisfatório do paciente. O risco da ocorrência de sintomas associados indesejáveis é também maior em comparação com as formas de dosagem que não contêm antagonistas de opióide. Além disso, é desejável não aumentar adicionalmente o estresse sobre o paciente através da liberação de uma grande proporção de antagonista de opióide quanto tal forma de dosagem for administrada corretamente.

Uma das vantagens dos dispositivos da presente invenção é que os dispositivos são bioerodíveis, de forma que os dispositivos não tenham que ser removidos após o uso.

Conseqüentemente, em um aspecto, a presente invenção inclui um dispositivo de fornecimento de fármaco resistente ao abuso bioerodível. O dispositivo inclui geralmente uma composição de fornecimento de fármaco transmucosa e uma matriz resistente ao abuso. A composição de fornecimento de fármaco transmucosa inclui um fármaco que pode causar dependência e a matriz resistente ao abuso inclui um antagonista para o fármaco que pode causar dependência. O dispositivo de fornecimento pode ser, por exemplo, um dispositivo de fornecimento de fármaco mucoadesivo, dispositivo de fornecimento bucal e/ou um dispositivo de fornecimento sublingual. Em algumas modalidades, o antagonista não está substancialmente disponível de forma transmucosa. Em outras modalidades, o dispositivo está substancialmente isento de agentes de inativação.

Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso é uma camada ou um revestimento, por exemplo, um revestimento ou uma camada que pode ser erodida pela água pelo menos parcialmente disposta em torno do antagonista. Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso é uma matriz que pode ser hidrolisada pela água, que pode ser erodida pela água ou solúvel em água, por exemplo, um polímero de troca iônica. Em algumas modalidades, o dispositivo de fornecimento está na forma de um comprimido, uma pastilha, um filme, um disco, uma cápsula ou uma mistura de polímeros.

Em algumas modalidades, o dispositivo inclui uma camada mucoadesiva. Em algumas modalidades, o dispositivo inclui uma camada mucoadesiva e uma camada de reforço não adesiva. Em outras modalidades, o dispositivo inclui uma terceira camada disposta entre a camada mucoadesiva e a camada de reforço. Em algumas modalidades, qualquer um ou tanto o fármaco que pode causar dependência quanto a matriz resistente ao abuso são incorporados dentro de uma camada mucoadesiva. Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso é incorporada na camada de reforço. Em algumas modalidades, qualquer um ou tanto o fármaco que pode causar dependência quanto a matriz resistente ao abuso são incorporados dentro da terceira camada. Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso é a terceira camada. Em algumas modalidades, qualquer um ou tanto o fármaco que pode causar dependência quanto a matriz resistente ao abuso são incorporados dentro de uma combinação de camadas discutidas aqui. Em algumas modalidades, o fármaco que pode causar dependência é incorporado dentro da camada mucoadesiva e a matriz resistente ao abuso é incorporada dentro da camada de reforço.

Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso é erodida a uma taxa mais lenta que a camada de reforço, a camada mucoadesiva, a terceira camada ou qualquer combinação das mesmas.

Em algumas modalidades, o fármaco que pode causar dependência pode ser, mas não está limitado a opiatos e opióides, por exemplo, alfentanila, alilprodina, alfaprodina, apomorfina, anileridina, apocodeína,

benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclorfan, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, eptazocina, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, fentanila, fencamfamina, fenetilina, hidrocodona, hidromorfona, hidroximetilmorfinan, hidroxipetidina, isometadona, levometadona, levofenacilmorfan, levorfanol, lofentanila, mazindol, meperidina, metazocina, metadona, metilmorfina, modafinila, morfina, nalbufeno, necomorfina, normetadona, normorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, folcodina, profadol remifentanila, sufentanila, tramadol, derivados correspondentes, compostos, sais e bases fisiologicamente aceitáveis.

Em algumas modalidades, o antagonista inclui, mas não está limitado a antagonistas de opiato ou de opióide, por exemplo, naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina, nalufina, ciclazocina, levalorfan e sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso inclui, mas não está limitada a ácido poliacrílico parcialmente reticulado, policarbofil®, providona®, carboximetilcelulose de sódio reticulada, gelatina, quitosano, Amberlite® IRP69, Duolite® AP143, AMBERLITE® IRP64, AMBERLITE® IRP88 e combinações dos mesmos. Em outras modalidades, a matriz resistente ao abuso inclui, mas não está limitada a alginatos, óxido de polietileno, polietileno glicóis, polilactida, poliglicolida, co-polímeros de lactida-glicolida, poliépsilon-caprolactona, poliortoésteres, polianidridos e derivados, metil celulose, etil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, hidroxietilmetil celulose, hidroxipropilmetil celulose, ácido poliacrílico e carboximetil celulose de sódio, acetato de polivinila, álcoois polivinílicos, polietileno glicol, óxido de polietileno, co-polímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, colágeno e derivados, gelatina, albumina, poliaminoácidos e derivados, polifosfazenos, polissacarídeos e derivados, polímeros bioadesivos de quitina ou de quitosano, ácido poliacrílico, polivinil pirrolidona, carboximetil celulose de sódio e combinações dos mesmos.

Em algumas modalidades, o dispositivo é menos susceptível ao abuso que um fármaco que pode causar dependência isoladamente. Em

outras modalidades, menos de 30% da eficácia do fármaco que pode causar dependência são mantidos quando utilizado de uma maneira abusiva. Em algumas modalidades, o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são liberados substancialmente na mesma taxa quando dissolvidos de forma abusiva. Em algumas modalidades, o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são liberados substancialmente na mesma taxa quando dissolvidos em água. Em outras modalidades, a proporção de antagonista liberado em relação ao fármaco que pode causar dependência liberado não é menor que aproximadamente 1:20.

Em alguns aspectos, a presente invenção fornece um método para o tratamento de dor em um indivíduo. O método inclui a administração de qualquer dispositivo descrito aqui de forma que a dor seja tratada. Em algumas modalidades, a extensão da absorção na circulação sistêmica do antagonista pelo indivíduo é menor que aproximadamente 15% em peso. Em algumas modalidades, a dosagem do fármaco que pode causar dependência fica entre aproximadamente 50 μg e aproximadamente 10 mg.

Em alguns aspectos, o dispositivo de fornecimento bioerodível de fármaco resistente ao abuso que compreende: um filme em camada que possui pelo menos uma camada mucoadesiva bioerodível que será colocada em contato com uma superfície de mucosa e pelo menos uma camada de reforço não adesiva bioerodível, em que pelo menos um fármaco que pode causar dependência é incorporado na pelo menos uma camada mucoadesiva e uma matriz resistente ao abuso compreendendo um antagonista para o fármaco que pode causar dependência é incorporada em qualquer uma ou em todas as camadas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A *figura 1* representa graficamente a medida dos efeitos positivos e negativos sentidos por um indivíduo que recebeu a administração de placebo, fentanila isoladamente e proporções variáveis de fentanila e naloxona.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Indivíduos com dor, por exemplo, dor causada por câncer, são

tipicamente tolerantes a opióides por causa do uso crônico de narcóticos necessário para controlar tal dor. Além disso, a dose de fármaco opióide transmucosa, por exemplo, fentanila, necessária para tratar a dor em progresso (por exemplo, a dor associada com movimento incomum) pode ser alta devido à tolerância a opióides. Na verdade, doses em excesso de um mg, uma dose que seria fatal para um indivíduo que não é tolerante a opióides, são freqüentemente utilizadas. Esta quantidade de um narcótico potente em um dispositivo o torna potencialmente sujeito à diversão e ao abuso através da rota pretendida de administração assim como através da extração da fentanila para injeção ou para inalação.

O abuso por injeção pode ser prevenido ou reduzido através da inclusão de um antagonista, tal como naloxona, na formulação, que bloquearia qualquer efeito psicofarmacológico do fármaco opióide injetado.

Conseqüentemente, a presente invenção se refere a novos dispositivos de fornecimento de fármaco que são responsáveis pelo fornecimento transmucosa de um fármaco que pode causar dependência enquanto reduz e, em algumas modalidades, elimina o potencial de abuso. Os dispositivos de fornecimento de fármaco incluem geralmente um fármaco que pode causar dependência e pelo menos um antagonista para o fármaco incorporado em um dispositivo (por exemplo, um dispositivo de fornecimento transmucosa com várias camadas) que impede o abuso do fármaco. O abuso do fármaco pode ser impedido através do uso da presente invenção de várias maneiras não limitantes. Em algumas modalidades, o antagonista impede o abuso do fármaco porque as tentativas de extrair o fármaco do dispositivo de fornecimento transmucosa resultam na co-extração do antagonista que bloqueia o efeito esperado do fármaco. Em outras modalidades, o fármaco que pode causar dependência e o antagonista são incorporados na mesma camada ou em camadas que não podem ser distinguidas de um dispositivo de fornecimento da presente invenção, de forma que não podem ser separados um do outro, por exemplo, descamando uma camada do dispositivo.

Quando utilizado como pretendido, entretanto, o fármaco que pode causar dependência será fornecido através da mucosa, por exemplo,

através da aplicação na membrana mucosa da boca e assim dentro da circulação sistêmica. O antagonista é associado com uma matriz resistente ao abuso, por exemplo, disperso dentro de micropartículas revestidas ou ligado quimicamente a um polímero que impede ou previne a mucoabsorção, por exemplo, um polímero de alto peso molecular ou um polímero de troca iônica. Em algumas modalidades, o antagonista é substancialmente indisponível de forma transmucosa quando utilizado de uma maneira não abusiva. Sem desejar ficar ligado à qualquer teoria particular, acredita-se que quando utilizado de uma maneira não abusiva, o antagonista de opióide será engolido, por exemplo, na forma de um antagonista não ligado em uma camada ou matrix que não entra em contato com a mucosa e/ou na forma de uma microcápsula intacta, partícula ligada a um polímero ou em qualquer outra forma não acessível pela administração por mucosa. Devido ao fato de que o antagonista de opióide é fracamente absorvido partindo do trato gastrointestinal, a quantidade na circulação sistêmica fica baixo de um nível que produziria um efeito farmacológico significativo contra o fármaco e, portanto, é relativamente inativo sob estas condições.

Para descrever mais claramente e concisamente o assunto de objetivo das reivindicações, é pretendido que as definições a seguir forneçam uma orientação para o significado dos termos utilizados aqui.

Os termos "fármaco que pode causar dependência" ou "fármaco" como utilizados de forma intercambiável aqui, se referem a qualquer substância ou agente farmaceuticamente ativo que possui a capacidade de promover abuso, alta tolerância com o uso estendido e/ou dependência química ou física. Os fármacos que podem causar dependência incluem, mas não estão limitados aos fármacos para o tratamento de dor tal como um analgésico opióide, por exemplo, e opióide ou um opiato.

Como utilizado aqui, o termo "antagonista" se refere a uma porção que torna o agente ativo indisponível para a produção de um efeito farmacológico, inibe a função de um agonista, por exemplo, um fármaco que pode causar dependência, em um receptor específico ou produz um feito farmacológico adverso. Por exemplo, em algumas modalidades, quando uti-

lizado de uma maneira abusiva, o antagonista é liberado em uma quantidade eficiente para atenuar um efeito colateral do dito agonista de opióide ou para produzir efeito adverso tal como antianalgesia, hiperalgesia, hiperexcitabilidade, dependência física, tolerância ou qualquer combinação dos mesmos. Sem desejar ficar ligado a qualquer teoria particular, acredita-se que os antagonistas geralmente não alteram a estrutura química do fármaco que pode causar dependência por si só, mas ao invés disso, atua, pelo menos em parte, através de um efeito sobre o indivíduo, por exemplo, através da ligação a receptores e obstruindo o efeito do agonista. Os antagonistas podem competir com um agonista por um sítio específico (antagonistas competitivos) e/ou podem se ligar a um sítio de ligação do agonista, obstruindo o efeito do agonista através do outro sítio de ligação (antagonistas não competitivos). Os exemplos não limitantes de antagonistas incluem anticorpos neutralizadores de opióides; antagonistas de narcóticos tais como naloxona, naltrexona e nalmefeno; agentes disfóricos ou irritantes tal como scopolamina, cetamina, atropina ou óleos mostarda; ou quaisquer combinações dos mesmos. Em uma modalidade, o antagonista é naloxona ou naltrexona.

O termo "bioerodível" como utilizado aqui se refere à propriedade dos dispositivos da presente invenção que permitem que a parte sólida ou semi-sólida do dispositivo se degrade suficientemente através da erosão, da bioerosão e/ou da degradação em massa da superfície de forma que seja pequeno o suficiente para ser engolido. A degradação em massa é o processo em que um material, por exemplo, um polímero, se degrada de uma maneira razoavelmente uniforme ao longo de toda a matriz. Isto resulta em uma redução do peso molecular (M_n) sem a alteração imediata nas propriedades físicas, seguida pela fragmentação causada pela penetração mais rápida da saliva ou da água dentro do dispositivo que a conversão do dispositivo na forma solúvel em saliva ou em água. A bioerosão ou a erosão da superfície ocorre geralmente quando a taxa em que a saliva ou a água penetra no material é mais lenta que a taxa da conversão do material nas substâncias solúveis na saliva ou na água. A bioerosão resulta geralmente em um afinamento do material ao longo do tempo, embora a integridade da

massa seja mantida. Deve ser entendido que "bioerodível" se refere ao dispositivo como um todo e não necessariamente aos seus componentes individuais. Por exemplo, se o antagonista estiver microencapsulado ou revestido, as microcápsulas ou o revestimento pode ou não ser bioerodível, mas o dispositivo como um todo pode ser bioerodível de forma que o dispositivo é erodido em microcápsulas intactas ou o antagonista revestido é engolido. Isto pode ser vantajoso porque o dispositivo sofrerá erosão e as microcápsulas ou o antagonista revestido pode ser fornecido intacto ao trato GI, isto é, sem cruzar a mucosa. É pretendido que o termo "bioerodível" abranja muitos modos de remoção de materiais, tais como a hidrólise enzimática ou não enzimática, a oxidação, a oxidação auxiliada por enzimas, o desgaste, a degradação e/ou a dissolução.

Os materiais bioerodíveis são geralmente selecionados com base em suas características de degradação para fornecer um tempo de vida funcional suficiente para a aplicação particular. No caso das aplicações da presente invenção, um tempo de vida funcional entre 1 minuto e 10 horas pode ser adequado. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 2 minutos. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 5 minutos. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 10 minutos. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 15 minutos. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 20 minutos. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 30 minutos. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 45 minutos. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 60 minutos. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 2 horas. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 3 horas. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 4 horas. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 5 horas. Em algumas modalidades, o tempo de vida funcional é de aproximadamente 10 horas. É entendido que todas as faixas e

valores que se encaixam dentro das faixas e dos valores listados aqui sejam abrangidos pela presente invenção. Por exemplo, tempos de vida entre aproximadamente 5 minutos e aproximadamente 45 minutos, entre aproximadamente 6 minutos e aproximadamente 53 minutos, entre aproximadamente 13 minutos e aproximadamente 26 minutos etc. são todos abrangidos aqui. Perídos mais curtos ou mais longos também podem ser apropriados.

Materiais bioerodíveis incluem, mas não estão limitados a polímeros, co-polímeros e misturas de polianidridos (por exemplo, aqueles feitos utilizando condensação fundida, polimerização de soluções ou com o uso de agentes de acoplamento, ácidos aromáticos, diácidos alifáticos, aminoácidos, por exemplo, ácido aspártico e ácido glutâmico e co-polímeros dos mesmos); co-polímeros de polímeros terminados com epóxi com anidridos ácidos; poliortoésteres; homo- e co-polímeros de α-hidróxi ácidos incluindo ácido láctico, ácido glicólico, ε-caprolactona, γ-butirolactona e δ-valerolactona; homo- e co-polímeros de α-hidróxi alcanoatos; polifosfazenos; polioxialquilenos, por exemplo, quando alceno for 1 até 4 carbonos, como homopolímeros e co-polímeros incluindo co-polímeros de enxerto: poli(aminoácidos), incluindo pseudo poli(aminoácidos); polidioxanonas; e co-polímeros de polietileno glicol com qualquer um dos anteriores.

Como utilizado aqui, os artigos "um" e "uma" significam "um ou mais" ou "pelo menos um", a não ser que seja indicado de outra maneira. Ou seja, a referência a qualquer elemento da presente invenção pelo artigo indefinido "um" ou "uma" não exclui a possibilidade de que mais de um elemento esteja presente.

O termo "matriz resistente ao abuso" se refere de forma geral a uma matriz com a qual um antagonista para um fármaco que pode causar dependência está associado. Uma matriz resistente ao abuso é uma matriz que libera eficientemente o antagonista quando o dispositivo for utilizado de uma maneira abusiva (por exemplo, dissolvido em água em uma tentativa de extrair o fármaco, solubilizado, aberto, mastigado e/ou cortado para separação) de forma que, por exemplo, o antagonista é co-extraído e altera ou bloqueia o efeito do fármaco. Entretanto, quando utilizada como pretendido, por

exemplo, de uma maneira não abusiva, a matriz resistente ao abuso não libera eficientemente o antagonista. Por exemplo, o antagonista, ao invés disso, é mantido dentro da matriz e é fornecido no trato gastrointestinal onde não é facilmente absorvido de forma que qualquer quantidade de antagonista fornecida de forma sistêmica através da mucosa e/ou do trato GI não bloqueia ou altera significativamente o efeito do fármaco.

Quando utilizada em referência ao antagonista, a expressão "substancialmente indisponível de forma transmucosa" se refere ao fato de que o antagonista nas composições e nos dispositivos da presente invenção está disponível de forma transmucosa em quantidades que não afetam ou afetam de forma desprezível, a eficiência do fármaco que pode causar dependência quando empregado de uma maneira não abusiva. Sem desejar ficar ligado a qualquer teoria particular, acredita-se que o antagonista é prevenido de ou retardado em entrar no sistema de forma transmucosa enquanto ainda fica disponível para outras rotas de administração (por exemplo, ao ser engolido ou dissolvido), permitindo assim que o fármaco que pode causar dependência atue eficientemente em uma composição transmucosa, mas impedindo o uso da composição de uma maneira abusiva. Ou seja, deve ser entendido que o antagonista afeta a eficiência do fármaco que pode causar dependência quando as composições da presente invenção são utilizadas de forma abusiva. Em situações não abusivas, o antagonista não fornece efeito ou este é desprezível, por exemplo, é engolido. Em algumas modalidades, menos de aproximadamente 25% do antagonista (em peso versus fármaco que pode causar dependência) pode ser fornecido de forma não abusiva, por exemplo, de forma transmucosa. Em outras modalidades, menos de aproximadamente 15% do antagonista é fornecido de forma transmucosa. Ainda em outras modalidades, menos de 5% do antagonista é fornecido de forma transmucosa. Em algumas modalidades, menos de 2% do antagonista é fornecido de forma transmucosa. Ainda em outras modalidades, menos de 1% do antagonista é fornecido de forma transmucosa.

Conseqüentemente, em algumas modalidades, quando o dispositivo for um disco ou um filme com várias camadas, a matriz resistente ao

abuso é uma camada ou é incorporada dentro de uma camada que fica disposta entre uma camada mucoadesiva e uma camada de reforço. Em outras modalidades, a matriz resistente ao abuso é incorporada dentro de uma camada de reforço. Sem desejar ficar ligado a qualquer teoria particular, acredita-se que o antagonista não seria capaz de entrar na circulação sistêmica através da mucosa em qualquer quantidade significativa porque seria lavado para dentro do trato GI, por exemplo, engolido. Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso é um revestimento ou uma matriz que pode ser hidrolisada pela água, por exemplo, um polímero de troca iônica. O revestimento ou a matriz que pode ser hidrolisada pela água pode ser escolhida de forma que seja dissolvida mais lentamente que uma camada de reforço como descrito anteriormente. O revestimento ou a matriz que pode ser hidrolisada pela água pode ser adicional ou alternativamente escolhida de forma que seja dissolvida lentamente o suficiente para não liberar o antagonista de jeito algum. Sem limitar a invenção, acredita-se que o antagonista seria lavado para dentro do trato GI na forma do antagonista livre ou na forma de um revestido ou de outra maneira inserido, por exemplo, na porção do polímero de troca iônica. Deve ser entendido que camadas, revestimentos e matrizes que podem ser hidrolisadas pela água são exemplos e que matrizes resistentes ao abuso adicionais podem ser imaginadas utilizando os ensinamentos da presente invenção.

Como utilizado aqui, o termo "maneira abusiva" se refere ao uso do dispositivo de fornecimento de uma maneira não pretendida, por exemplo, de uma maneira não transmucosa ou de uma maneira que não foi de outra maneira prescrita por um médico. Em algumas modalidades, a maneira abusiva inclui a extração do fármaco do dispositivo de fornecimento para administração oral ou parenteral. Como utilizado aqui, "maneira não abusiva" se refere ao uso do dispositivo de fornecimento para sua finalidade pretendida, por exemplo, a administração transmucosa do fármaco. Em alguns casos, uma parte do fármaco será não intencionalmente fornecida sem ser de forma transmucosa, por exemplo, de forma oral através da dissolução de uma parte do dispositivo. Tal fornecimento descuidado ou não intencional

não é indicativo do uso de uma maneira abusiva.

Conseqüentemente, em algumas modalidades, os dispositivos da presente invenção são menos susceptíveis ao abuso que um fármaco que pode causar dependência isoladamente. Por exemplo, quando utilizado de uma maneira abusiva, o fármaco que pode causar dependência pode manter apenas aproximadamente 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1% ou 0% de sua eficiência, por exemplo, como um analgésico. Conseqüentemente, quando utilizado de uma maneira abusiva, acredita-se que a eficiência do fármaco que pode causar dependência, por exemplo, a capacidade de produzir uma "sensação" em um dependente, seria reduzida em uma quantidade correspondente, por exemplo, em 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% ou 100%.

Como utilizado aqui, "tratamento" de um indivíduo inclui a administração de um fármaco a um indivíduo com a finalidade de prevenir, curar, tratar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, melhorar, estabilizar ou afetar uma doença ou um distúrbio ou um sintoma de uma doença ou de um distúrbio (por exemplo, para aliviar a dor).

O termo "indivíduo" se refere a organismos vivos tais como seres humanos, cães, gatos e outros mamíferos. A administração dos fármacos incluídos nos dispositivos da presente invenção pode ser realizada em dosagens e durante períodos de tempo eficientes para o tratamento de um indivíduo. Uma "quantidade eficiente" de um fármaco necessária para atingir um efeito terapêutico pode variar de acordo com fatores tais como a idade, o sexo e o peso do indivíduo. Os regimes de dosagem podem ser ajustados para fornecer a resposta terapêutica ótima. Por exemplo, várias doses divididas podem ser administradas diariamente ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida como indicado pelas exigências da situação terapêutica. Similarmente, as quantidades eficientes de antagonista em relação a um fármaco variarão de acordo com tais fatores tais como a quantidade de fármaco incluída nos dispositivos.

Em algumas modalidades, o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são incorporados dentro de um dispositivo de forneci-

mento tal como os dispositivos descritos na Patente U.S. Nº 5.800.832 e/ou na Patente U.S. Nº 6.585.997, cujas totalidades são incorporadas aqui por esta referência. Em outras modalidades, o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são incorporados dentro de um dispositivo de fornecimento que não é similar aos dispositivos descritos na Patente U.S. Nº 5.800.832 e/ou na Patente U.S. Nº 6.585.997. Deve ser entendido que qualquer dispositivo de fornecimento de fármaco transmucosa pode ser utilizado com os ensinamentos da presente invenção para fornecer um dispositivo resistente ao abuso da presente invenção.

Em algumas modalidades, o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são incorporados dentro de um produto de fármaco narcótico. Em outras modalidades, o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são incorporados dentro de um produto de fármaco antagonista. Em uma modalidade, o produto de fármaco antagonista é um produto de fármaco de naloxona.

Em algumas modalidades, o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são incorporados dentro de um dispositivo de fornecimento tal como os dispositivos descritos na Patente U.S. Nº 6.200.604 (incorporada aqui em sua totalidade por esta referência) e/ou na Patente U.S. Nº 6.759.059 (incorporada aqui em sua totalidade por esta referência). Em outras modalidades, o antagonista e o fármaco que pode causar dependência podem ser combinados em comprimidos de monocamada ou com várias camadas sublinguais ou bucais. Em algumas modalidades, o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são incorporados dentro de uma formulação líquida mucoadesiva e/ou sólida mucoadesiva. Deve ser entendido que qualquer comprimido sublingual, comprimido bucal, formulação líquida mucoadesiva e/ou formulação sólida mucoadesiva pode ser utilizada com os ensinamentos da presente invenção para fornecer um dispositivo resistente ao abuso da presente invenção.

Em algumas modalidades, o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são incorporados dentro de um dispositivo de fornecimento tal como um dispositivo de fármaco transdermal, por exemplo, um

adesivo transdermal. Em algumas modalidades, o dispositivo de fármaco transdermal é um dispositivo de fármaco analgésico transdermal. Deve ser entendido que qualquer dispositivo de fármaco transdermal pode ser utilizado com os ensinamentos da presente invenção para fornecer um dispositivo resistente ao abuso da presente invenção.

Em algumas modalidades, o dispositivo de fornecimento de fármaco resistente ao abuso está na forma de um disco, um adesivo, um comprimido, uma solução sólida, uma pastilha, um líquido, um aerossol ou um spray ou qualquer outra forma adequada para o fornecimento transmucosa.

Como utilizado aqui, o termo "incorporado" como utilizado em relação à incorporação de um fármaco e/ou de um antagonista nos dispositivos da presente invenção ou qualquer camada dos dispositivos da presente invenção, se refere ao fármaco ou ao antagonista que será disposto dentro, associado com, misturado com ou fará de outra maneira parte de um dispositivo transmucosa, por exemplo, dentro de uma ou mais camadas de um dispositivo de várias camadas ou existente na forma de uma camada ou de um revestimento do dispositivo. Deve ser entendido que a mistura, a associação ou a combinação não precisa ser regular ou homogênea.

Em algumas modalidades, os dispositivos de fornecimento da presente invenção são substancialmente livres de agentes de inativação. Como utilizado aqui, o termo "agente de inativação" se refere a um composto que inativa ou faz reticulação com o fármaco que pode causar dependência, com a finalidade de diminuir o potencial de abuso da forma de dosagem. Os exemplos de agentes de inativação incluem agentes de polimerização, fotoiniciadores e formalina. Os exemplos de agentes de polimerização incluem diisocianatos, peróxidos, diimidas, dióis, tióis, epóxidos, cianoacrilatos e monômeros ativados por UV.

Conseqüentemente, em algumas modalidades, a presente invenção está direcionada para dispositivos e métodos para o tratamento de dor em um indivíduo, por exemplo, um ser humano, com uma dosagem de um fármaco que pode causar dependência enquanto reduz o potencial de abuso. Os métodos podem empregar qualquer um dos dispositivos citados

aqui com qualquer um dos perfis de liberação desejados contidos aqui, por exemplo, a absorção de menos de 10% do antagonista através da mucosa para dentro da circulação sistêmica.

Na presente invenção, um novo dispositivo é empregado para a aplicação em superfícies de mucosas para fornecer o fornecimento transmucosa de um fármaco que pode causar dependência, por exemplo, um analgésico opióide para dentro da circulação sistêmica fornecendo um rápido início com desconforto mínimo e facilidade de uso. Conseqüentemente, em um aspecto, os dispositivos da presente invenção incluem um fármaco que pode causar dependência e um antagonista para o fármaco que pode causar dependência associado com uma matriz resistente ao abuso. O dispositivo de fornecimento pode ser um dispositivo de fornecimento de fármaco mucoadesivo, um dispositivo de fornecimento bucal e/ou um dispositivo de fornecimento sublingual.

Os dispositivos da presente invenção podem incluir qualquer número de camadas, incluindo, mas não limitadas às camadas mucoadesivas, camadas não adesivas, camadas de reforço e qualquer combinação das mesmas. Em algumas modalidades, o dispositivo inclui uma camada mucoadesiva. Em algumas modalidades, o dispositivo inclui uma camada mucoadesiva e uma camada de reforço não adesiva. Em outras modalidades, o dispositivo inclui uma terceira camada disposta entre a camada mucoadesiva e a camada de reforço. Em algumas modalidades, qualquer um ou tanto o fármaco que pode causar dependência quanto a matriz resistente ao abuso são incorporados dentro de uma camada mucoadesiva. Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso é incorporada dentro da camada de reforço. Em algumas modalidades, qualquer um ou tanto o fármaco que pode causar dependência quanto a matriz resistente ao abuso são incorporados dentro da terceira camada. Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso é a terceira camada. Além disso, quando o dispositivo contiver uma terceira camada entre a camada mucoadesiva e a camada de reforço, esta terceira camada pode ser indistinguível da camada mucoadesiva. Tal modalidade pode ser útil porque previne a remoção de camadas do

dispositivo em um esforço de extrair o fármaco. A terceira camada pode ainda ser co-extraída com o fármaco que pode causar dependência. Em algumas modalidades, a terceira camada é uma camada não adesiva. Em algumas modalidades, qualquer um ou tanto o fármaco que pode causar dependência quanto a matriz resistente ao abuso são incorporados dentro de qualquer combinação de camadas discutidas aqui. Qualquer ou todas as camadas do dispositivo de fornecimento transmucosa podem ser solúveis em água.

Em algumas modalidades, o antagonista é incorporado na camada de reforço. Esta modalidade pode ser empregada para permitir que o antagonista seja liberado rapidamente em uma situação em que se pode tentar o abuso do produto. Nesta modalidade, o antagonista seria substancialmente engolido após a erosão da camada de reforço de forma que haja uma adsorção transmucosa mínima do antagonista. Em uma outra modalidade, o antagonista é incorporado dentro de uma camada que fica disposta entre a camada adesiva de fármaco e a camada de reforço. Isto permite a liberação retardada ou controlada do antagonista. Separando o antagonista e o fármaco em camadas indistinguíveis separadas, o antagonista não interfere com o fornecimento transmucosa do fármaco. Ainda em uma outra modalidade, o antagonista pode ser misturado com o fármaco na camada mucoadesiva. Este aspecto permite que o fármaco e o antagonista estejam fisicamente na mesma camada fornecendo assim resistência superior ao abuso, no fato de que o fármaco e o antagonista serão inseparáveis quando utilizados de uma maneira abusiva.

Em algumas modalidades, o fármaco que pode causar dependência é incluído em uma camada mucoadesiva, geralmente mais próxima ao local de tratamento e a camada de reforço protege a camada mucoadesiva do contato com a saliva ou com outro fluido resultando na dissolução mais lenta da camada mucoadesiva e no contato mais longo da camada mucoadesiva e o fármaco com o local de tratamento. Em tais modalidades, a colocação do fármaco que pode causar dependência na camada mucoadesiva permite que a substância ativa que pode sofrer abuso farmacêutico se

difunda de forma não direcional através da mucosa da boca e para dentro da circulação sistêmica, enquanto evita primeiro passar o metabolismo pelo fígado.

A camada mucoadesiva, por exemplo, uma camada mucoadesiva bioerodível, é geralmente compreendida de polímeros solúveis em água que incluem, mas não estão limitados a, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, hidroxietilmetil celulose, ácido poliacrílico (PAA) que podem ou não estar parcialmente reticulados, carboximetil celulose de sódio (NaCMC) e polivinilpirrolidona (PVP) ou combinações dos mesmos. Outros polímeros solúveis em água mucoadesivos podem também ser utilizados na presente invenção.

A camada de reforço, por exemplo, uma camada de reforço não adesiva bioerodível, é geralmente compreendida de polímeros farmaceuticamente aceitáveis formadores de filme solúveis em água que incluem, mas não estão limitados a, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, hidroxietilmetil celulose, polivinilalcohol, polietileno glicol, óxido de polietileno, co-polímeros de óxido de etileno-óxido de propileno ou combinações dos mesmos. A camada de reforço pode compreender outros polímeros formadores de filme solúveis em água que são conhecidos na técnica. Os exemplos de camadas mucoadesivas e não adesivas, incluindo os polímeros adequados para tais camadas são também descritos, por exemplo, nas Patentes U.S. N°s 5.800.832 e 6.159.498, cujas totalidades são incorporadas por esta referência.

Os dispositivos da presente invenção podem fornecer, quando desejado, um tempo de residência mais longo que o dos dispositivos conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, este é um resultado da seleção da formulação de camada de reforço apropriada, fornecendo uma taxa mais lenta de erosão da camada de reforço. Assim, a camada de reforço não adesiva é adicionalmente modificada para tornar a capacidade de erosão controlada o que pode ser realizado através do revestimento do filme da camada de reforço com um polímero mais hidrofóbico selecionado de um grupo de polímeros Eudragit® aprovados pela FDA, etil celulose, ftalato de acetato

de celulose e ftalato de hidroxil propil metil celulose, que são aprovados para uso em outras formas de dosagem farmacêuticas. Outros polímeros hidrofóbicos podem ser utilizados, isoladamente ou em combinação com outros polímeros hidrofóbicos ou hidrofílicos, contanto que a camada derivada destes polímeros ou da combinação de polímeros sofra erosão em um ambiente úmido. As características de dissolução podem ser ajustadas para modificar o tempo de residência e o perfil de liberação de um fármaco quando incluído na camada de reforço.

Em algumas modalidades, qualquer das camadas nos dispositivos da presente invenção pode conter ainda um agente de plastificação, tal como propileno glicol, polietileno glicol ou glicerina em uma quantidade pequena, 0 até 15% em peso, com a finalidade de aumentar a "flexibilidade" desta camada na boca e ajustar a taxa de erosão do dispositivo. Em adição, agentes umectantes tais como o ácido hialurônico, o ácido glicólico e outros ácidos alfa hidroxílicos também podem ser adicionados para melhorar a "suavidade" e a "sensação" do dispositivo. Finalmente, corantes e agentes opacificantes podem ser adicionados para auxiliar a distinguir a camada de reforço não adesiva resultante da camada mucoadesiva. Alguns agentes opacificantes incluem dióxido de titânio, óxido de zinco, silicato de zircônio etc.

O dispositivo de acordo com a invenção pode compreender um ou mais analgésicos opióides com potencial para abuso e um ou mais antagonistas. Entretanto, em algumas modalidades, o dispositivo de acordo com a invenção compreende apenas um analgésico opióide ativo e apenas um antagonista para este analgésico opióide ativo.

O fármaco que pode causar dependência, por exemplo, um analgésico opióide, agonista ou agonista parcial de acordo com a invenção, inclui, mas não está limitado a, alfentanila, alilprodina, alfaprodina, apomorfina, anileridina, apocodeína, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclorfan, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, eptazocina, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, fentanila, fencamfamina, fenetillina, hidrocodona, hidromorfona, hidroxi-

metilmorfinan, hidroxipetidina, isometadona, levometadona, levofenacilmorfan, levorfanol, lofentanila, mazindol, meperidina, metazocina, metadona, metilmorfina, modafinila, morfina, nalbufeno, necomorfina, normetadona, normorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, folcodina, profadol remifentanila, sufentanila, tramadol e derivados correspondentes e/ou seus compostos fisiologicamente aceitáveis, em particular, sais e bases, estereoisômeros dos mesmos, éteres e ésteres dos mesmos e misturas dos mesmos.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais inorgânicos e sais orgânicos, por exemplo, bromidratos, cloridratos, mucatos, succinatos, n-óxidos, sulfatos, malonatos, acetatos, fosfatos dibásicos, fosfatos monobásicos, trihidratos de acetato, bi(heplafluorobutiratos), maleatos, bi(metilcarbamatos), bi(pentafluoropropionatos), mesilatos, bi(piridina-3-carboxilatos), bi(trifluoroacetatos), hemitartaratos, (bi)tartaratos, cloridratos, fumaratos e/ou sulfato pentahidratos.

Em algumas modalidades, a presente invenção inclui dispositivos que possuem pelo menos um analgésico opióide em uma faixa de dosagem de aproximadamente 1 μg até aproximadamente 50 mg. Em algumas modalidades, a presente invenção inclui dispositivos que possuem pelo menos um analgésico opióide em uma faixa de dosagem de aproximadamente 10 μg até aproximadamente 25 mg. Ainda em outras modalidades, os dispositivos da presente invenção possuem pelo menos um analgésico opióide em uma faixa de dosagem de aproximadamente 50 μg até aproximadamente 10 mg. Deve ser entendido que todos os valores e as faixas entre estes valores e faixas são abrangidos pela presente invenção.

A quantidade de fármaco que pode causar dependência que será utilizada depende da intensidade de tratamento desejada, embora preferencialmente, o fármaco que pode causar dependência compreenda entre aproximadamente 0,001 e aproximadamente 30% em peso do dispositivo. Deve ser entendido que todos os valores e as faixas entre os valores e faixas listados devem ser abrangidos pela presente invenção.

O antagonista para o fármaco que pode causar dependência pode ser um antagonista de opióide. Os antagonistas de opióide são conhe-

cidos pelos versados na técnica e são conhecidos por existirem em várias formas, por exemplo, na forma de sais, bases, derivados ou outras formas fisiologicamente aceitáveis correspondentes. Os antagonistas de opióide podem ser, mas não estão limitados aos antagonistas selecionados do grupo que consiste em naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina, nalufina, ciclazocina, levalorfan e/ou seus sais, bases, estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis e éteres e ésteres dos mesmos e misturas dos mesmos.

Em algumas modalidades, os dispositivos da presente invenção incluem um antagonista de opióide em uma faixa de dosagem de aproximadamente 1 μg até aproximadamente 20 mg. Em algumas modalidades, os dispositivos da presente invenção incluem um antagonista de opióide em uma faixa de dosagem de aproximadamente 1,0 μg até aproximadamente 20 mg. Ainda em outras modalidades, os dispositivos da presente invenção incluem um antagonista de opióide em uma faixa de dosagem de aproximadamente 10 μg e aproximadamente 10 mg. Deve ser entendido que todos os valores e as faixas entre estes valores e faixas devem ser abrangidos pela presente invenção. Em algumas modalidades, a quantidade de antagonista utilizada é tal que a probabilidade de abuso do fármaco que pode causar dependência é diminuída e/ou reduzida sem diminuir a eficiência do fármaco que pode causar dependência como um agente farmacêutico.

Em algumas modalidades, o antagonista é absorvido na circulação sistêmica através da mucosa somente até uma certa extensão desejada. Por exemplo, em algumas modalidades, a extensão de absorção do antagonista é menor que aproximadamente 15%. Em algumas modalidades, a extensão de absorção do antagonista é menor que aproximadamente 10%. Em algumas modalidades, a extensão de absorção do antagonista é menor que aproximadamente 5%, 4%, 3%, 2% ou 1%.

A quantidade de antagonista que é útil para atingir o resultado desejado pode ser determinada pelo menos em parte, por exemplo, através do uso de testes "representantes", tal como a escala de VAS (em que o indivíduo classifica sua percepção do efeito da forma de dosagem) e/ou através

de uma medida tal como o tamanho das pupilas (medida por pupilometria). Tais medidas permitem que um versado na técnica determine a dose de antagonista em relação à dose de agonista que causa uma diminuição nos efeitos do opiato do agonista. Subseqüentemente, um versado na técnica pode determinar o nível de antagonista de opióide que causa efeitos adversos em indivíduos fisicamente dependentes assim como o nível de antagonista de opióide que minimiza os "escores de inclinação" ou as propriedades de reforço do opióide em viciados não dependentes fisicamente. Uma vez que estes níveis de antagonista são determinados, é então possível determinar a faixa de dosagens do antagonista neste ou abaixo deste nível que seria útil para atingir os resultados desejados.

O antagonista está associado com uma matriz resistente ao abuso. A matriz resistente ao abuso pode ser, mas não está limitada a uma camada ou a um revestimento, por exemplo, um revestimento que pode ser erodido pela água ou uma matriz que pode ser hidrolisada pela água, por exemplo, um polímero de troca iônica ou qualquer combinação dos mesmos. Assim, em uma modalidade da invenção, o antagonista está associado com a matriz de uma maneira tal que não é liberado na boca. Em uma outra modalidade da invenção, o antagonista tem o sabor adequadamente mascarado. A captura e/ou o mascaramento do sabor pode ser conseguido através da captura física através de métodos, tal como o microencapsulamento ou através de métodos de ligação química, por exemplo, através do uso de um polímero que previne ou inibe a mucoabsorção do antagonista, por exemplo, polímeros de troca iônica. Sem desejar ficar ligado a qualquer teoria particular, acredita-se que a formulação ótima para o antagonista particular pode ser determinada através do entendimento das proporções necessárias para previnir o abuso, da avaliação do mecanismo de ligação possível e da avaliação das propriedades físico-químicas dos antagonistas.

Em algumas modalidades, o antagonista é microencapsulado em um polímero, polissacarídeo, amido ou poliacrilato entérico. Sem desejar ficar ligado a uma teoria particular, acredita-se que o microencapsulamento irá substancialmente prevenir a absorção transmucosa do antagonista e

permitirá que o indivíduo engula o antagonista microencapsulado. O revestimento das microcápsulas pode ser planejado para oferecer características de liberação retardada, mas será liberado quando o artigo ou a composição for colocada em um ambiente aquoso, tal como quando a forma de dosagem for mastigada ou submetida à extração. A liberação retardada pode ser realizada, por exemplo, através do uso de amidos ou de polímeros com hidrólise dependente do pH na forma de materiais de revestimento para o antagonista microencapsulado. Os amidos, por exemplo, seriam susceptíveis a quaisquer enzimas que estejam presentes na saliva, tal como a amilase da saliva.

Em algumas modalidades, o antagonista é microencapsulado em uma microcápsula ou uma microesfera e então incorporado na matriz resistente ao abuso. Tal microcápsula ou microesfera contendo o antagonista pode ser compreendida de polímeros tais como poliacrilatos, polissacarídeos, contas de amido, contas de poliactato ou lipossomos. Em uma modaldiade adicional, as microesferas e as microcápsulas são planejadas para a liberação em partes específicas do intestino delgado.

Em uma outra modalidade, os dispositivos da presente invenção incluem o antagonista em uma micromatriz com polímeros de complexação de forma que a micromatriz é incorporada na matriz resistente ao abuso. Ainda em uma outra modalidade, o antagonista é incorporado em um polímero que pode ser lentamente hidrolisado ou que pode ser erodido lentamente que é então incorporado na matriz resistente ao abuso.

Em algumas modalidades, o opióide reside na camada mucoadesiva, que fica em contato com a mucosa, enquanto o antagonista reside na camada de reforço, que não é adesiva e sofre erosão ao longo do tempo. Quando presente, uma camada disposta entre a camada mucoadesiva e a camada de reforço pode incluir ainda um antagonista. Isto pode fornecer uma força de controle menor para a absorção do antagonista no espaço transmucosa, enquanto é ainda engolido após a liberação. O antagonista também será liberado prontamente partindo da camada disposta entre a camada mucoadesiva e a camada de reforço, impedindo assim o abuso.

Em uma modalidade, a matriz resistente ao abuso compreende

polímeros solúveis em água, por exemplo, polímeros similares aos descritos para as camadas mucoadesivas e/ou de reforço, mas está associada com o dispositivo de forma que o antagonista não é absorvido pela mucosa até uma extensão significativa. Por exemplo, a matriz pode ser uma terceira camada disposta entre uma camada mucoadesiva e uma camada de reforço.

Em uma modalidade de um exemplo de dispositivo com camadas, o fármaco pode ser colocado na camada mucoadesiva junto com um antagonista que fica quimicamente ligado a um polímero, por exemplo, polímero de troca iônica farmaceuticamente aceitável e/ou que fica fisicamente inserido em uma microcápsula dentro de um revestimento polimérico solúvel em água. Após a extração em água, tanto o fármaco quanto o antagonista são extraídos simultaneamente, eliminando o potencial de abuso do fármaco extraído. Em algumas modalidades, a ligação química entre o polímero, por exemplo, o polímero de troca iônica e o antagonista também pode ser hidrolisada.

Em um exemplo de configuração de dispositivo com três camadas, o fármaco pode ser colocado na camada mucoadesiva, enquanto o antagonista é colocado em uma terceira camada em sanduíche indistinguível em um estado física ou quimicamente ligado como descrito aqui. Novamente, após a extração em água, tanto o fármaco quanto seu antagonista são extraídos reduzindo ou eliminando o potencial de abuso do fármaco extraído.

Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso é uma matriz que pode ser hidrolisada pela água. O termo "matriz que pode ser hidrolisada pela água", como utilizado aqui, se refere a uma matriz de liberação controlada que permite a hidrólise pela água da matriz em uma taxa desejada, realizando assim também a liberação do material dentro da matriz na taxa desejada. Em algumas modalidades, a matriz que pode ser hidrolisada pela água é um polímero de troca iônica. Em algumas modalidades, a matriz que pode ser hidrolisada pela água, por exemplo, o polímero de troca iônica é escolhido de forma que seja erodido em uma taxa mais lenta que a taxa de erosão da camada mucoadesiva. Em outras modalidades, a matriz que pode ser hidrolisada pela água é escolhida de forma que seja erodida em uma

taxa mais lenta que a taxa de erosão da camada mucoadesiva, mas mais rápida que a taxa de erosão da camada de reforço não adesiva. Em algumas modalidades, a taxa de dissociação do antagonista partindo do polímero de troca iônica é mais lenta que a taxa de erosão da camada em que é incorporada.

Em algumas modalidades, a ligação química do antagonista pelos polímeros de troca iônica também pode facilitar o mascaramento do sabor e retardará a liberação do antagonista permitindo que o antagonista seja engolido. Sob a troca iônica ativada induzida por moléculas iônicas (por exemplo, definida pela série de Hofmeister) ou por uma mudança no pH, o fármaco pode ser hidrolisado partindo do polímero iônico.

Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso inclui materiais utilizados para a ligação química, por exemplo, em polímeros de troca iônica. Tais materiais incluem, mas não estão limitados a polianidridos, poli(metacrilato de hidroxietila), ácido poliacrílico, acrilato de sódio, carboximetil celulose de sódio, acetato de poli vinila, álcoois polivinílicos, poli(óxido de etileno), co-polímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, poli(N-vinil pirrolidona), poli(metacrilato de metila), poliacrilamida, poli(acetato de etileno-co-vinila), poli(etileno glicol), poli(ácido metacrílico), gelatina, quitosano, colágeno e derivados, albumina, poliaminoácidos e derivados, polifosfazenos, polissacarídeos e derivados e polímeros comerciais tais como, mas não limitados a noveon AA1 POLYCARBOPHIL®, PROVIDONE®, AMBERLITE® IRP69, DUOLITE® AP143, AMBERLITE® IRP64 e AMBERLITE® IRP88 e quaisquer combinações dos mesmos. Um polímero catiônico tal como AMBERLITE® IR-122 ou uma resina de troca aniônica tal como AMBERLITE® IRA-900 também pode ser utilizada, dependendo do pKa do fármaco. Os grupos funcionais podem incluir, mas não estão limitados a $R\text{-}CH_2N^+(CH_3)_3$, $R\text{-}CH_2N^+(CH_3)_2C_2H_4OH$, $R\text{-}SO_3\text{-}$, $R\text{-}CH_2N^+H(CH_3)_2$, $R\text{-}CH_2COO\text{-}$, $R\text{-}COO\text{-}$ e $R\text{-}CH_2N(CH_2COO)_2$.

A seleção do polímero de troca iônica depende do pKa do antagonista e dos grupos funcionais ligados a porção do fármaco tais como funcionalidades -COOH, -OH ou amina em sua estrutura que poderiam ser utili-

zados para se ligarem a um polímero de troca iônica. A quantidade do fármaco carregada no polímero de troca iônica depende do peso molecular do antagonista de opióide, do tipo de polímero de troca iônica utilizado e de sua proporção estequiométrica iônica. Em algumas modalidades, as proporções do antagonista em relação ao polímero de troca iônica variam de aproximadamente 1:99 até aproximadamente 99:1. Em outras modalidades, as proporções do antagonista em relação ao polímero de troca iônica variam de aproximadamente 1:9 até aproximadamente 9:1. Em outras modalidades, as proporções do antagonista em relação ao polímero de troca iônica variam de aproximadamente 1:3 até aproximadamente 3:1.

Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso é um revestimento em camada, por exemplo, um revestimento que pode ser erodido pela água. Ou seja, a captura física do antagonista no dispositivo, por exemplo, a camada mucoadesiva, pode ser facilitada por uma camada de barreira que é revestida com um polímero solúvel em água que sofre erosão lentamente. Ou seja, os antagonistas podem ser pelo menos parcialmente revestidos ou dispostos dentro do revestimento que pode ser erodido pela água. Os métodos de microencapsulamento e de revestimento de partículas foram definidos na literatura.

Em algumas modalidades, a matriz resistente ao abuso inclui materiais utilizados para a captura física. Tais materiais incluem, mas não estão limitados a alginatos, óxido de polietileno, polietileno glicóis, polilactida, poliglicolida, co-polímeros de lactida-glicolida, poli-epsilon-caprolactona, poliortoésteres, polianidridos e derivados, metil celulose, etil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, hidroxietilmetil celulose, hidroxipropilmetil celulose, ácido poliacrílico e carboximetil celulose de sódio, acetato de polivinila, álcoois poliviníllicos, polietileno glicol, óxido de polietileno, copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, colágeno e derivados, gelatina, albumina, poliaminoácidos e derivados, polifosfazenos, polissacarídeos e derivados, quitina, polímeros bioadesivos de quitosano, ácido poliacrílico, polivinil pirrolidona, carboximetil celulose de sódio e combinações dos mesmos.

Outros exemplos de revestimentos que podem ser erodidos pela água e de matrizes que podem ser hidrolisadas pela água são conhecidos na técnica, por exemplo, nas Patentes U.S. Nºs 6.228.863 e 5.324.351.

Em algumas modalidades, o dispositivo fornece um tempo de residência apropriado para o fornecimento eficiente do analgésico opióide no local de tratamento, fornecido o controle da solubilização em solução aquosa ou em fluidos corporais tal como a saliva e a dissolução natural lenta do filme concomitante ao fornecimento. O tempo de residência também pode ser ajustado para fornecer uma faixa de minutos até horas, dependente do tipo de opióide utilizado e da indicação terapêutica. Em algumas modalidades, os temos de residência entre aproximadamente 20 até 30 minutos e aproximadamente 3 até 4 horas são conseguidos com os dispositivos da presente invenção. Em outras modalidades, os tempos de residência entre aproximadamente 1 hora e aproximadamente 2 horas são conseguidos. O tempo de residência do dispositivo da presente invenção depende da taxa de dissolução dos polímeros solúveis em água utilizados. A taxa de dissolução pode ser ajustada através da mistura de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos quimicamente diferentes ou através da utilização de graus de peso molecular diferentes do mesmo polímero. Tais ajustes são bem-descritos na técnica de liberação controlada.

Uma vez que os materiais utilizados nos dispositivos da presente invenção são solúveis em água, os esforços para o uso ilícito para a extração do opióide da camda adesiva para injeção parenteral, são impedidos pela co-extração do antagonista de opióide. A quantidade de antagonista de opióide contida no produto é planejada para bloquear quaisquer efeitos psicofarmacológicos que seriam esperados partindo da administração parenteral do opióide isoladamente.

Em algumas modalidades, após o uso do dispositivo de uma maneira abusiva, o antagonista é geralmente liberado (por exemplo, dissolvido em água ou em algum outro solvente apropriado) substancialmente na mesma taxa que a do fármaco que pode causar dependência. Por exemplo, em algumas modalidades, o antagonista para o fármaco que pode causar

dependência é liberado substancialmente ao mesmo tempo que o opióide quando dissolvido de forma abusiva. Como utilizado aqui, o termo "dissolvido de forma abusiva" se refere à dissolução em um solvente sem ser a saliva, por exemplo, água, etanol ou similar. Em outras modalidades, o antagonista é liberado em uma taxa mais lenta que a do fármaco que pode causar dependência quando dissolvido de forma abusiva. Em tais casos, a quantidade de antagonista liberada seria suficiente para impedir o uso do fármaco que pode causar dependência, por exemplo, produzindo efeitos colaterais indesejados. Em algumas modalidades, a taxa de antagonista liberado em relação ao opióide não é menor que 1:20. Em outras modalidades, a taxa de antagonista liberado em relação ao opióide não é menor que 1:10. Ainda em outras modalidades, a taxa de antagonista liberado em relação ao opióide não é menor que 1:5. Ainda em outras modalidades, a taxa de antagonista liberado em relação ao opióide é de pelo menos aproximadamente 1:10. Ainda em outras modalidades, a taxa de antagonista liberado em relação ao opióide é de pelo menos aproximadamente 1:20. Ainda em outras modalidades, a taxa de antagonista liberado em relação ao opióide é de pelo menos aproximadamente 1:50. É pretendido que quaisquer valores e faixas entre os valores listados sejam abrangidos pela presente invenção.

Se desejado, agentes aromatizantes conhecidos na técnica podem ser adicionados para mascarar o sabor do composto ativo. Agentes intensificadores de penetração também podem ser incluídos na camada adesiva para ajudar a reduzir a resistência da mucosa ao transporte do fármaco. Os agentes intensificadores típicos conhecidos na técnica incluem ácido etilenodiamina tetracético, quitosano etc. Ingredientes para aumentar a solubilidade do fármaco e/ou a estabilidade do fármaco também podem ser adicionados na camada ou nas camadas que contêm o fármaco que pode causar dependência. Os exemplos de agentes de estabilização e de solubilização são as ciclodextrinas.

Em algumas modalidades, os dispositivos e os métodos da presente invenção incluem ainda um ou mais fármacos em adição ao fármaco que pode causar dependência e o antagonista. Em algumas modalidades,

uma combinação de dois fármacos que podem causar dependência pode ser incluída na formulação. Dois tais fármacos podem, por exemplo, ter propriedades diferentes, tais como meia-vida, solubilidade, potência etc. Fármacos adicionais podem fornecer analgesia adicional e incluem, mas não estão limitados a aspirina; acetaminofen; fármacos antiinflamatórios que não são esteróides ("NSAIDS"), antagonistas do receptor de N-metil-D-aspartato, inibidores da ciclooxigenase-II e/ou antagonistas do receptor de glicina. Tais fármacos adicinais podem ou não atuar de forma sinérgica com o analgésico opióide. Os fármacos adicionais incluem compostos antialérgicos, agentes antiangina, agentes analgésicos antiinflamatórios, agentes antiinflamatórios esteróides, antihistaminas, anestésicos locais, bactericidas e disinfetantes, vasoconstritores, hemostáticos, fármacos quimioterapêuticos, antibióticos, ceratolíticos, agentes de cauterização, hormônios, hormônios de crescimento, inibidores de hormônios de crescimento, narcóticos analgésicos e fármacos antivirais.

Em um aspecto, a presente invenção inclui métodos para o tratamento de dor em um indivíduo. O método pode incluir a administração de qualquer dos dispositivos descritos aqui de forma que a dor seja tratada.

O dispositivo de fornecimento farmacêutico da presente invenção pode ser preparado através de vários métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, em uma modalidade, os componentes são dissolvidos no solvente apropriado ou em uma combinação de solventes para a preparação de uma solução. Os solventes para uso na presente invenção podem compreender água, metanol, etanol ou álcoois alquílicos inferiores tal como o álcool isopropílico, acetona, acetato de etila, tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido ou diclorometano ou qualquer combinação dos mesmos. O conteúdo de solvente residual no filme com várias camadas seco pode atuar como um agente de plastificação, um agente de modificação da taxa de erosão ou de dissolução ou pode fornecer algum benefício farmacêutico. O solvente residual desejado pode residir em qualquer uma ou em ambas as camadas.

Cada solução é então revestida sobre um substrato. Cada solução é moldada e processada em um filme fino através de técnicas conheci-

das na técnica, tal como o revestimento com filme, a moldagem com filme, o revestimento ou a borrifação giratória utilizando o substrato apropriado. O filme fino é então seco. A etapa de secagem pode ser realizada em qualquer tipo de forno. Entretanto, o solvente residual depende do procedimento de secagem. As camadas de filme podem ser formadas independentemente e então laminadas juntas ou podem ser formadas uma na superfície da outra. O filme obtido após as camadas terem sido laminadas juntas ou revestidas na superfície de cada outra pode ser cortado em qualquer tipo de formato, para a aplicação no tecido de mucosa. Alguns formatos incluem discos, elipses, quadrados, retângulos e paralelepípedos.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Efeito da Naloxona sobre a Eficiência de Fentanila

A finalidade deste estudo é determinar a faixa de doses ao longo da qual a naloxona IV administrada em combinação com fentanila IV, precipitaria os sinais e os sintomas de eliminação do opióide e atenuaria quaisquer efeitos prazeirosos provenientes da injeção intravenosa em indivíduos com um nível moderado de dependência a opióides. Acredita-se que a adição desta proporção de naloxona em relação a uma formulação transmucosa de fentanila impediria ou preveniria o abuso.

O teste era um estudo cruzado entre indivíduos controlado por placebo duplo cego aleatório em voluntários dependentes de opióides. Os indivíduos foram mantidos sob metadona antes da admissão com internação e ao longo do período de estudo de 9 dias. Os indivíduos receberam cada uma das 5 doses do estudo e os efeitos psicofarmacológicos de cada um foram avaliados.

Os indivíduos incluíam homens ou mulheres que não estavam grávidas e não lactantes; com 18 até 55 anos de idade; isentos de quaisquer anormalidades clínicas significativas com base no histórico médico e no exame físico, testes de ECG e de seleção em laboratório; pesando pelo menos 50 kg (110 lbs); com uma amostra de urina positiva para opióide (> 300 ng/mL) e uma amostra de hálito isenta de álcool (< 0,002%).

Os indivíduos não estavam qualificados para o estudo se exibis-

sem certas indicações ou doenças. Por exemplo, os indivíduos com certa doença psiquiátrica, doença neurológica, doença cardiovascular, doença pulmonar, doença sistêmica, não estavam qualificados. Adicionalmente, indivíduos com abuso e/ou dependência de álcool ou de sedativos, indivíduos que eram cognitivamente prejudicados, indivíduos sendo tratados concorrentemente para dependência de opióides com metadona, buprenorfina, LAAM ou naltrexona, indivíduos sob qualquer medicamento sem ser contraceptivos orais ou de depósito e indivíduos com uma fobia de injeção foram excluídos do estudo. Além disso, as candidatas que estavam grávidas, lactantes ou ativas heterossexualmente não utilizando medidas de controle natal aprovadas pela medicina não estavam qualificadas.

Foram recrutados homens e mulheres dependentes de opióides, com idades de 18 até 55 anos. Os voluntários não estavam concorrentemente buscando tratamento para seu uso de fármaco e estavam dispostos a participar de um estudo em curto prazo envolvendo a manutenção com metadona e a desentoxicação e uma estadia com internação de 8 noites (9 dias) consecutivos com sessões experimentais envolvendo administrações intravenosas do fármaco. Cada indivíduo que estava qualificado para participar do estudo recebeu um número do estudo.

Foi obtido um histórico médico e de fármacos completo e um exame físico completo foi realizado em cada indivíduo, incluindo uma medida da altura e do peso. A taxa respiratória, a saturação de oxigênio, a taxa cardíaca e a pressão sangüínea foram medidas durante todas as sessões de teste utilizando um Monitor de Pacientes Não Invasivo de Welch Allyn. Os sinais vitais incluindo a taxa respiratória, a taxa cardíaca, a pressão sangüínea sistólica e diastólica e a saturação de oxigênio foram medidos antes de cada dose e em 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos após cada dose. A saturação de oxihemoglobina de cada indivíduo foi rigorosamente monitorada. Se a saturação de oxihemoblobina do indivíduo permanecesse abaixo de 90% durante mais de 1 minuto, o oxigênio era administrado ao indivíduo através de uma cânula nasal, um evento adverso era documentado e o indivíduo era monitorado. Os indivíduos que requeriam administração de oxigênio eram

excluídos da participação adicional do estudo. Um eletrocardiograma com 12 sondas foi obtido para cada indivíduo na seleção. As mulheres com potencial de ficarem grávidas tinham um teste de gravidez por urina realizado de acordo com o plano do estudo. Um resultado positivo em qualquer momento durante o estudo excluía o indivíduo da participação do teste. Todos os eventos adversos foram registrados.

Os testes de laboratório listados na tabela a seguir foram obtidos de acordo com o plano do estudo para cada indivíduo. Todos os valores anormais de laboratório clinicamente significativos foram especificamente anotados.

HEMATOLOGIA	QUÍMICA DO SANGUE	OUTRO
Hemoglobina	Sódio	Urinálise
Hematócrito	Potássio	Seleção de fármacos na urina
Contagem de Plaquetas	Cloreto	beta-HCG na urina (somente nas mulheres)
Contagem de RBC	Bicarbonato	
Células Brancas do Sangue Contagem Diferencial, incluindo:	Cálcio	
Neutrófilos	Fósforo (inorgânico)	
Linfócitos	Glicose	
Monócitos	Nitrogênio da Uréia	
Eosinófilos	Creatinina	
Basófilos	Ácido Úrico	
	Colesterol	
	Bilirrubina (total)	
	Proteína (total)	
	Albumina	
	SGOT (AST)	
	SGPT (ALT)	
	Fosfatase Alcalina	

Um teste de pele para tuberculose Mantoux/PPD foi determinado na epiderme da porção interna do antebraço dos indivíduos e o local da injeção foi marcado. Quarenta e oito até 72 horas após o teste ter sido administrado, os resultados do teste foram lidos para determinar se o local do teste sofreu aumento e parecia rígido ao toque. Os indivíduos com um teste de PPD positivo foram submetidos ao programa de saúde da comunidade (CHP) para fazerem um raio X do peito. Se o raio X fosse positivo (definição do fato de possuir tuberculose), o indivíduo era informado e submetido ao tratamento.

Foi pedido que os indivíduos completassem certos questionários, por exemplo, um Questionário sobre Fobia de Injeção, questões referentes à Shipley Institute of Living Scale (utilizada para a obtenção de IQ), um Questionário de Sintomas de Opióides, uma classificação de escala análoga visual (VAS) do efeito subjetivo de fármacos, questões referentes a um valor de reforço de fármacos (por exemplo, para fazer escolhas independentes entre fármaco e dinheiro) e uma avaliação da eliminação classificada pelo observador.

Tratamento

Todas as doses experimentais foram fornecidas através de injeção intravenosa de uma maneira duplo cega. A dose de fentanila IV inicial era de 0,6 mg (600 µg) em combinação com 0,15, 0,3 e 0,6 mg de naloxona. Esta dose de fentanila correspondia a uma formulação transmucosa de quantidade intermediária de fentanila, fornecendo assim um teste razoável de uma dose que pode potencialmente causar abuso. Dependendo dos resultados iniciais, a fentanila foi ajustada para mais (até um máximo de 0,8 mg) ou para menos (até um mínimo de 0,2 mg). Se forem feitos ajustes de dose, a dose de naloxona era ajustada de acordo com as proporções a seguir: (1) placebo, (2) fentanila ≤ 0,8 mg + placebo naloxona, (3) fentanila ≤ 0,8 mg + naloxona a 25% da dose de fentanila, (4) fentanila ≤ 0,8 mg + naloxona a 50% da dose de fentanila e (5) fentanila ≤ 0,8 mg + naloxona a 100% da dose de fentanila.

Os indivíduos foram mantidos sob uma dose-alvo de metadona

durante 10 dias antes da primeira sessão experimental. Os indivíduos também receberam uma manutenção de metadona (50 mg diários) nos dias sem procedimentos experimentais.

Começando no primeiro dia do período de estudo e continuando a cada dia, os indivíduos receberam um dos 5 tratamentos do estudo através de injeção intravenosa ao mesmo tempo a cada dia. A linha de tempo abaixo indica os tempos em que o fármaco foi administrado e as análises que foram realizadas.

Tempo ->	-30 min (0930)	0 min (1000)	+5 min (1005)	+15 min (1015)	+30 min (1030)	+45 min (1045)	+60 min (1100)
Fármaco IV		x					
Observador	x		x	x	x		
Sinais Vitais	x		x	x	x	x	x
VAS	x		x	x	x	x	x
OSQ	x		x	x	x	x	x
MCP							x

Antes da liberação dos indivíduos no último dia, uma avaliação dos eventos adversos, um exame físico completo, testes de laboratório e a administração da primeira dose de desentoxicação de metadona são todos realizados.

Os resultados dos indivíduos iniciais são mostrados na figura 1. Como pode ser observado na figura 1, não havia efeitos positivos ou negativos provenientes do placebo, havia apenas um efeito positivo proveniente da fentanila isoladamente, não havia efeito positivo e havia alguns efeitos negativos significativos com fentanila mais 25% de naloxona e havia efeitos negativos principais com fentanila mais 50% de naloxona.

Exemplo 2: Extração de Fentanila e de Naloxona em Água e Etanol

Um disco transmucosa bicamada de 3,11 cm^2 foi colocado em 100 mL de HCl a 0,1 N e NaOH a 0,1 N. Foi permitido que o disco se dissolvesse ao longo de um período de 30 minutos e a quantidade de naloxona foi medida utilizando uma cromatografia líquida de alto desempenho. Em 30 minutos, 100% de naloxona e 100% de fentanila foram extraídos sob condições ácidas, enquanto 15% de naloxona e 2% de fentanila foram medidos em um pH de 12. Era esperado que a quantidade remanescente assentasse

no fundo do frasco com outros excipientes insolúveis. Um disco transmucosa bicamada de 3,11 cm^2 como descrito aqui foi colocado em 100 mL de etanol. Os resultados da HPLC mostram tanto naloxona quanto fentanila presentes.

Exemplo 3: Extração de Buprenorfina e de Naloxona em um Solvente Aquoso

Um disco de 2,3 cm^2 contendo buprenorfina na camada mucoadesiva e naloxona na camada de reforço foi preparado e colocado em solução tamponada com fosfato com pH 7,4 em um aparato de dissolução Van Henkel USP a 50 RPM. O resultado do experimento de dissolução é mostrado na tabela abaixo.

Número de Minutos em Solvente Aquoso	Buprenorfina	Naloxona
5	18,0%	20,3%
15	38,5%	48,0%
30	60,5%	72,1%
45	84,1%	83,2%
60	100,2%	86,2%
75	106,7%	86,2%
120	108,9%	85,8%
180	109,4%	87,4%

Como pode ser observado na tabela, a naloxona e a buprenorfina são extraídas simultaneamente em até 180 minutos. Assim, não podem ser extraídas separadamente através de dissolução.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de fornecimento de fármaco bioerodível resistente ao abuso que compreende:

uma composição de fornecimento transmucosa que compreende um fármaco que pode causar dependência; e

uma matriz resistente ao abuso que compreende um antagonista para o fármaco que pode causar dependência.

2. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 1, em que o antagonista é substancialmente indisponível de forma transmucosa.

3. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 1, em que o dispositivo é substancialmente isento de agentes de inativação.

4. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 1, em que o dispositivo é um dispositivo mucoadesivo de fornecimento de fármaco.

5. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 1, em que o dispositivo é um dispositivo de fornecimento bucal.

6. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 1, em que o dispositivo é um dispositivo de fornecimento sublingual.

7. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a matriz resistente ao abuso é um revestimento ou uma camada pelo menos parcialmente disposta entorno do antagonista.

8. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o dispositivo está em uma forma selecionada do grupo que consiste em um comprimido, uma pastilha, um filme, um disco, uma cápsula ou uma mistura de polímeros.

9. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 7, em que o revestimento ou a camada é um revestimento ou uma camada que pode ser erodida pela água.

10. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a matriz resistente ao abuso é uma

matriz que pode ser hidrolisada pela água, que pode ser erodida pela água ou solúvel em água.

11. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 10, em que a matriz é um polímero de troca iônica.

12. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que compreende uma camada mucoadesiva.

13. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 12, em que qualquer um ou tanto o fármaco que pode causar dependência quanto a matriz resistente ao abuso são incorporados na camada mucoadesiva.

14. Dispositivo de fornecimento de fármaco de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que compreende uma camada mucoadesiva e uma camada de reforço não adesiva.

15. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 14, em que o fármaco que pode causar dependência é incorporado em uma terceira camada disposta entre a camada mucoadesiva e a camada de reforço.

16. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 14, em que a matriz resistente ao abuso é incorporada em uma terceira camada disposta entre a camada mucoadesiva e a camada de reforço.

17. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 14, em que a matriz resistente ao abuso é uma terceira camada disposta entre a camada mucoadesiva e a camada de reforço.

18. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 14, em que a matriz resistente ao abuso é incorporada na camada mucoadesiva e/ou na camada de reforço.

19. Dispositivo de fornecimento de acordo com a reivindicação 14, em que o fármaco que pode causar dependência é incorporado na camada mucoadesiva e a matriz resistente ao abuso é incorporada na camada de reforço.

20. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 19, em que a matriz resistente ao abuso é erodida a

uma taxa mais lenta que a camada de reforço, a camada mucoadesiva, a terceira camada ou qualquer combinação das mesmas.

21. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o fármaco que pode causar dependência é selecionado do grupo que consiste em opiatos e opióides.

22. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o dispositivo compreende pelo menos um fármaco que pode causar dependência selecionado do grupo que consiste em: alfentanila, alilprodina, alfaprodina, apomorfina, anileridina, apocodeína, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclorfan, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, eptazocina, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, fentanila, fencamfamina, fenetilina, hidrocodona, hidromorfona, hidroximetilmorfinan, hidroxipetidina, isometadona, levometadona, levofenacilmorfan, levorfanol, lofentanila, mazindol, meperidina, metazocina, metadona, metilmorfina, modafinila, morfina, nalbufeno, necomorfina, normetadona, normorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, folcodina, profadol remifentanila, sufentanila, tramadol, derivados correspondentes, compostos, sais e bases fisiologicamente aceitáveis.

23. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o antagonista compreende pelo menos um antagonista de opiato ou de opióide selecionado do grupo que consiste em naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina, nalufina, ciclazocina, levalorfan e sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

24. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a matriz resistente ao abuso compreende pelo menos um material selecionado do grupo que consiste em ácido poliacrílico parcialmente reticulado, polycarbophil®, providone®, carboximetilcelulose de sódio reticulada, gelatina, quitosano, Amberlite® IRP69, Duolite® AP143, AMBERLITE® IRP64, AMBERLITE® IRP88 e combinações dos mesmos.

25. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a matriz resistente ao abuso compreende pelo menos um material selecionado do grupo que consiste em alginatos, óxido de polietileno, polietileno glicóis, polilactida, poliglicolida, co-polímeros de lactida-glicolida, poliépsilon-caprolactona, poliortoésteres, polianidridos e derivados, metil celulose, etil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, hidroxietilmetil celulose, hidroxipropilmetil celulose, ácido poliacrílico e carboximetil celulose de sódio, acetato de polivinila, álcoois polivinílicos, polietileno glicol, óxido de polietileno, co-polímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, colágeno e derivados, gelatina, albumina, poliaminoácidos e derivados, polifosfazenos, polissacarídeos e derivados, quitina ou polímeros bioadesivos de quitosano, ácido poliacrílico, polivinil pirrolidona, carboximetil celulose de sódio e combinações dos mesmos.

26. Dispositivo de fornecimento de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que menos de 30% da eficácia do fármaco que pode causar dependência é mantido quando utilizado de uma maneira abusiva.

27. Dispositivo de fornecimento de fármaco resistente ao abuso de acordo com a reivindicação 1, em que o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são liberados substancialmente na mesma taxa quando dissolvidos de forma abusiva.

28. Dispositivo de fornecimento de fármaco resistente ao abuso de acordo com a reivindicação 1, em que o antagonista e o fármaco que pode causar dependência são liberados substancialmente na mesma taxa quando dissolvidos em água.

29. Dispositivo de fornecimento de fármaco resistente ao abuso de acordo com as reivindicações 27 e 28, em que a proporção de antagonista liberado em relação ao fármaco que pode causar dependência liberado não é menor que aproximadamente 1:20.

30. Processo para o tratamento de dor em um indivíduo que compreende a administração de um dispositivo como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores, de forma que a dor é tratada.

31. Processo de acordo com a reivindicação 30, em que a extensão da absorção na circulação sistêmica do antagonista pelo indivíduo é menor que aproximadamente 15% em peso.

32. Processo de acordo com a reivindicação 30 ou 31, em que a dosagem do fármaco que pode causar dependência fica entre aproximadamente 50 μg e aproximadamente 10 mg.

33. Dispositivo de fornecimento de fármaco resistente ao abuso bioerodível que compreende:

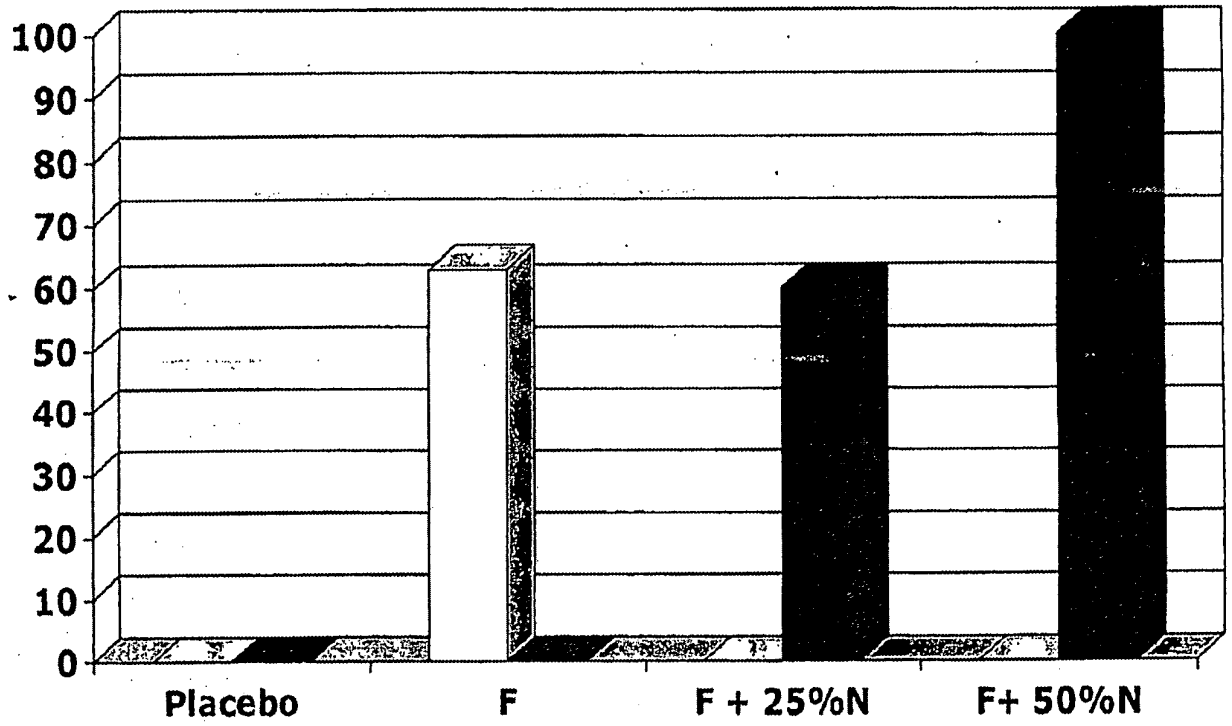
um filme em camadas que possui

pelo menos uma camada mucoadesiva bioerodível que será colocada em contato com uma superfície de mucosa e

pelo menos uma camada de reforço não adesiva bioerodível,

em que pelo menos um fármaco que pode causar dependência é incorporado em pelo menos uma camada mucoadesiva e uma matriz resistente ao abuso que compreende um antagonista para o fármaco que pode causar dependência é incorporada em qualquer uma ou em todas as camadas.

Fig. 1: Fentanila IV + Naloxona IV



Efeito positivo

Efeito negativo

F = fentanila
N = naloxona

PI0619806-6

RESUMO

Patente de Invenção: **"DISPOSITIVO PARA FORNECIMENTO DE FÁRMACOS TRANSMUCOSAL RESISTENTE AO ABUSO".**

A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem farmacêutica para o fornecimento de fármaco que pode causar dependência com menor potencial de abuso ilícito. A forma de dosagem é apresentada na forma de um dispositivo de fornecimento transmucosa bioerodível que inclui um fármaco que pode causar dependência e um antagonista para o fármaco que pode causar dependência associados com uma matriz resistente ao abuso. Os dispositivos da invenção podem estar na forma de um filme em camadas ou de um comprimido. Após a aplicação de uma maneira não abusiva, o dispositivo se adere à superfície da mucosa, fornecendo a distribuição do fármaco