(11) Número de Publicação: **PT 2343071 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/485 (2013.01) ***A61K 9/22*** (2013.01)
A61K 9/32 (2013.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2007.08.24**

(30) Prioridade(s): **2006.08.25 US 840244 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.07.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.03.20**
102/2013

(73) Titular(es):
PURDUE PHARMA LP
ONE STAMFORD FORUM 201 TRESSER BOULEVARD STAMFORD CT 06901 **US**

(72) Inventor(es):
RICHARD OWEN MANNION **US**
WILLIAM HENRY MCKENNA **US**
HAIYONG HUGH HUANG **US**
EDWARD P. O'DONNELL **US**

(74) Mandatário:
JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **FORMAS POSOLÓGICAS FARMACÊUTICAS**

(57) Resumo:
A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO FORMAS POSOLÓGICAS FARMACÊUTICAS, POR EXEMPLO, UMA FORMA FARMACÊUTICA RESISTENTE À ADULTERAÇÃO, QUE INCLUI UM ANALGÉSICO OPIÓIDE E TEM POR OBJECTO PROCESSOS DE FABRICO, UTILIZAÇÕES E OS RESPECTIVOS PROCESSOS DE TRATAMENTO.

RESUMO

FORMAS POSOLÓGICAS FARMACÊUTICAS

A presente invenção tem por objecto formas posológicas farmacêuticas, por exemplo, uma forma farmacêutica resistente à adulteração, que inclui um analgésico opióide e tem por objecto processos de fabrico, utilizações e os respectivos processos de tratamento.

DESCRIÇÃO

FORMAS POSOLÓGICAS FARMACÊUTICAS

DOMÍNIO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção tem por objecto formas posológicas farmacêuticas, por exemplo, uma forma farmacêutica resistente à adulteração, incluindo um analgésico opióide e processos de fabrico, usos e processos de tratamento com as mesmas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os produtos farmacêuticos são, algumas vezes, utilizados de forma abusiva. Por exemplo, uma dose específica de agonista de opióide pode ser mais potente quando administrada parentericamente, quando comparada com a mesma dose administrada oralmente. Algumas formulações podem ser adulteradas permitindo o uso ilícito do agonista de opióide contido na mesma. As formulações de agonista de opióide de libertação controlada são algumas vezes moídas ou submetidas a extração com dissolventes (por exemplo, etanol) por abusadores de drogas, para providenciar o opióide contido nas mesmas para libertação imediata mediante administração oral ou parentérica.

As formas farmacêuticas de agonista de opióide de libertação controlada que podem libertar uma porção do opióide mediante exposição a etanol, podem também resultar no recebimento da dose, pelo paciente, de forma mais rápida do que o pretendido, se um paciente não respeitar as instruções de uso e usar álcool concomitantemente com a forma farmacêutica.

Continua a existir uma necessidade na técnica de formas farmacêuticas orais compreendendo um agonista de opióide sem propriedades de libertação de opióide significativamente modificadas quando em contato com álcool e/ou com resistência a trituração.

OBJECTIVOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Constitui um objetivo de alguns enquadramentos da presente invenção providenciar uma forma farmacêutica oral de libertação prolongada compreendendo um agente activo tal como um analgésico de opióide que seja resistente à adulteração.

Constitui um objetivo de alguns enquadramentos da presente invenção providenciar uma forma farmacêutica oral de libertação prolongada compreendendo um agente activo tal como um analgésico de opióide que seja resistente à trituração.

Constitui um objetivo de alguns enquadramentos da presente invenção providenciar uma forma farmacêutica oral de libertação prolongada compreendendo um agente activo tal como um analgésico opióide que seja resistente à extração com álcool e libertação quando usado concomitantemente, ou em contato com álcool.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada na forma de um comprimido ou multipartículas, em que o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos, achatados sem que sejam fracturados, caracterizada pelo facto de que uma espessura

do comprimido ou das multipartículas individuais, após achatamento, corresponderem a não mais que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as multipartículas achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num equipamento USP 1 (cesto) a 100 rpm em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C, caracterizada pelo facto de que a quantidade percentual de agente activo libertado, em 0,5 hora de dissolução não se desvia mais do que aproximadamente 20 pontos percentuais da taxa de dissolução *in vitro* correspondente de um comprimido de referência ou das multipartículas de referência não achatados.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada na forma de um comprimido ou de multipartículas, em que o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser pelo menos achatados sem fractura, caracterizada por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento, correspondente a não mais do que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as multipartículas achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS) compreendendo 40 % de etanol, a 37 °C, caracterizada pela quantidade percentual de agente activo libertado, em 0,5 hora de dissolução, desviar-se não mais do que aproximadamente 20 pontos percentuais da taxa correspondente de dissolução *in vitro*

medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, sem etanol, usando um comprimido de referência achatado ou não achatado ou multipartículas de referência achatadas ou não achatadas, respectivamente.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, a compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos um agente activo; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

De acordo com alguns destes enquadramentos, o agente activo é cloridrato de oxicodona e a composição compreende mais do que aproximadamente 5 % (em peso) de cloridrato de oxicodona.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) pelo menos um agente activo;

(2) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(3) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular menor que 1 000 000.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto um processo de preparação de uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, compreendendo pelo menos as etapas de:

(a) combinar pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000 e
(2) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;
(b) moldar a composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e
(c) curar a referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura que submete a formulação de matriz de libertação prolongada a uma temperatura que seja, pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno durante um período de tempo de pelo menos aproximadamente 1 minuto.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto um processo de preparação de uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, compreendendo pelo menos as etapas de:

(a) combinação de pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000 e
(2) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;
(b) moldar a composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e
(c) curar a referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura em que o referido óxido de polietileno funde pelo menos parcialmente.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo um agente activo sob a forma de um comprimido ou de multipartículas,
em que o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos, achatados sem que sejam fracturados, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento correspondem a não mais do que, aproximadamente, 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as multipartículas achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, caracterizados pela quantidade percentual de agente activo libertado, em 0,5 hora de dissolução, desviar-se não mais do que aproximadamente 20 pontos percentuais da taxa de dissolução *in vitro*

correspondente de um comprimido de referência não achatado ou de multipartículas de referência não achatadas.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo um agente activo sob a forma de um comprimido ou de multipartículas,
em que o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos, achatados sem fractura, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento que correspondem a não mais que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as multipartículas achatadas e o comprimido de referência não achatado ou as multipartículas de referência não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro* que, quando medida em num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, está entre aproximadamente 5 e aproximadamente 40 % (em peso) de agente activo libertado, após 0,5 hora.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo um agente activo sob a forma de um comprimido ou de multipartículas,
em que o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser pelo menos achatados sem que sejam fracturados, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento corresponderem a não mais do que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais

antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as multipartículas achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS) compreendendo 40 % de etanol, a 37°C, caracterizada pela quantidade percentual de agente activo libertado em 0,5 hora de dissolução desviar-se não mais do que aproximadamente 20 pontos percentuais da taxa de dissolução *in vitro* correspondente, medida num aparelho USP 1 (cesto) a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulados sem enzimas (FGS), a 37°C, sem etanol, usando um comprimido de referência achatado e não achatado ou multipartículas de referência achatadas e não achatadas, respectivamente.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo um agente activo sob a forma de um comprimido ou de multipartículas,
em que o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos achatados sem que sejam fracturados, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento correspondente, a não mais do que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou as multipartículas não achatadas providenciam uma taxa de dissolução, *in vitro,* que, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS) compreendendo 40 % ou 0 % de etanol, a 37 °C, está entre aproximadamente 5 e aproximadamente 40 % (em peso) de agente activo libertado, após 0,5 hora.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos um agente activo selecionado entre analgésicos de opióide; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) 10 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 85 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de

libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) 15 mg ou 20 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(2) 40 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 65 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) 60 mg ou 80 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 60 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) 8 mg de cloridrato de hidromorfona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 94 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(2) 12 mg de cloridrato de hidromorfona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 92 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) 32 mg de cloridrato de hidromorfona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 90 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida, de libertação prolongada, compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um agente activo selecionado de analgésicos de opióides;
(2) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(3) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado menor que

1 000 000.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 800 000; e
(2) um agente activo selecionado entre analgésicos opióides; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos um agente activo; e

em que a formulação de matriz de libertação prolongada, quando submetida a um teste de entalhe, tem uma força de fraccionamento de pelo menos aproximadamente 110 N.

Em certos enquadramentos, a presente tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos um agente activo; e

em que a formulação de matriz de libertação prolongada, quando submetida a um teste de entalhe, tem uma "distância de profundidade de penetração até ao fraccionamento" de pelo menos aproximadamente 1,0 mm.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto um processo de tratamento em que uma forma farmacêutica, de acordo com a presente invenção, compreendendo um analgésico opióide é administrada, para o tratamento de dor, a um paciente que dela necessite.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto a utilização de uma forma farmacêutica, de acordo com a presente invenção, compreendendo um analgésico opióide para a fabrico de um medicamento para o tratamento da dor.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto a utilização de óxido de polietileno de alto peso molecular que tem, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000, como material formador da matriz no fabrico de um forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo um agente

activo seleccionado entre opióides para providenciar a forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, resistente à extração com álcool.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto um processo de preparação de uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, compreendendo pelo menos as etapas de:

(a) combinação de

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 1 000 000 e
(2) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;
(b) moldagem da composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e
(c) cura da referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura resultante da submissão da formulação de matriz de libertação prolongada a uma temperatura que seja pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno, durante um período de tempo de pelo menos 5 minutos.

De acordo com certos enquadramentos da presente invenção, a forma farmacêutica sólida de libertação prolongada destina-se a ser utilizada como um supositório.

A expressão "libertação prolongada" define-se, para os objectivos da presente invenção, como referente a produtos que são formulados para tornar o medicamento disponível

durante um período de tempo prolongado após ingestão, permitindo assim uma redução na frequência da administração comparada com um fármaco apresentado como uma forma farmacêutica convencional (por exemplo como uma solução ou uma forma farmacêutica de libertação imediata).

A expressão "libertação imediata" é definida, para os objectivos da presente invenção, como referente a produtos que são formulados para permitir que o fármaco se dissolva no conteúdo gastrintestinal sem intenção de retardar ou prolongar a dissolução ou absorção do fármaco.

A expressão "forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada" refere-se à forma de administração compreendendo uma dose unitária de agente activo na forma de libertação prolongada, tal como uma "formulação de matriz de libertação prolongada" e, opcionalmente, outros adjuvantes ou aditivos convencionais na técnica, tais como um revestimento protector ou uma cápsula e similares e, opcionalmente, quaisquer outras características ou componentes adicionais que sejam usados na forma farmacêutica. A menos que indicado especificamente, a expressão "forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada" refere-se à referida forma farmacêutica na forma intacta, isto é, antes de qualquer adulteração. A forma farmacêutica de libertação prolongada pode ser, por exemplo, um comprimido compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada ou uma cápsula compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada sob a forma de multipartículas. A "forma farmacêutica de libertação prolongada" pode compreender uma porção de agente activo sob a forma de libertação prolongada e uma outra porção de agente activo sob a forma de libertação imediata, por exemplo, como uma camada de libertação imediata de agente

activo envolvendo a forma farmacêutica ou um componente de libertação imediata incluído dentro da forma farmacêutica.

A expressão "formulação de matriz de libertação prolongada" é definida, para os objectivos da presente invenção, como forma sólida moldada de uma composição compreendendo pelo menos um agente activo e pelo menos uma característica de libertação prolongada, tal como um material de matriz de libertação prolongada como, por exemplo, óxido de polietileno de alto peso molecular. A composição pode, opcionalmente, compreender mais do que estes dois compostos, isto é, agentes activos adicionais e retardantes adicionais e/ou outros materiais, incluindo, mas não se limitando a óxidos de polietileno de baixo peso molecular e outros adjuvantes e aditivos convencionais na técnica.

O termo "bioequivalente/bioequivalência" é definido, para os objectivos da presente invenção, em referência a uma forma farmacêutica que providencie valores da média geométrica de C_{max}, ASC_t e ASC_{inf}, para um agente activo, em que os intervalos de confiança de 90 % estimados para a proporção (teste/referência) caem no intervalo de 80,00 % a 125,00 %. Preferivelmente, os valores médios de C_{max}, ASC_t, e ASC_{inf} estão caem no intervalo de 80,00 % a 125,00 %, conforme determinado, tanto no estado de jejum como no estado alimentado.

A expressão "óxido de polietileno" é definida, para os objectivos da presente invenção, como tendo um peso molecular de pelo menos 25.000, medido como é convencional na técnica e, preferivelmente, tendo um peso molecular de pelo menos 100 000. As composições com pesos moleculares

inferiores são usualmente referidas como polietileno-glicóis.

A expressão "óxido de polietileno de alto peso molecular" é definida, para os objectivos da presente invenção, como tendo um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000. Para o objectivo da presente invenção, o peso molecular aproximado é baseado em medições reológicas. O óxido de polietileno é considerado como tendo um peso molecular aproximado de 1 000 000 quando uma solução aquosa a 2 % (em peso) do referido óxido de polietileno mostra um intervalo de viscosidade de 400 a 800 mPa s (cP) usando um viscosímetro Brookfield Modelo RVF, eixo Nº 1, a 10 rpm, a 25 °C. Considera-se que o óxido de polietileno tem um peso molecular aproximado de 2 000 000 quando uma solução aquosa a 2% (em peso) do referido óxido de polietileno mostra um intervalo de viscosidade de 2000 a 4000 mPa s (cP) usando um viscosímetro Brookfield Modelo RVF, eixo Nº 3, a 10 rpm, a 25 °C. Considera-se que o óxido de polietileno tem um peso molecular aproximado de 4 000 000 quando uma solução aquosa a 1 % (em peso) do referido óxido de polietileno mostra um intervalo de viscosidade de 1650 a 5500 mPa s (cP) usando um viscosímetro Brookfield Modelo RVF, eixo Nº 2, a 2 rpm, a 25 °C. Considera-se que o óxido de polietileno é tem um peso molecular aproximado de 5.000.000 quando uma solução aquosa a 1 % (em peso) do referido óxido de polietileno mostra um intervalo de viscosidade de 5500 a 7500 mPa s (cP) usando um viscosímetro Brookfield Modelo RVF, eixo Nº 2, a 2 rpm, a 25 °C. Considera-se que o óxido de polietileno tem um peso molecular aproximado de 7 000 000 quando uma solução aquosa a 1 % (em peso) do referido óxido de polietileno mostra um intervalo de viscosidade de 7500 a 10.000 mPa s (cP) usando um viscosímetro Brookfield Modelo RVF, eixo Nº 2, a 2 rpm, a 25 °C. Considera-se que o

óxido de polietileno tem um peso molecular aproximado de 8 000 000 quando uma solução aquosa a 1 % (em peso) do referido óxido de polietileno mostra um intervalo de viscosidade de 10.000 a 15.000 mPa s (cP), usando um viscosímetro Brookfield Modelo RVF, eixo Nº 2, a 2 rpm, a 25 °C. No que se refere a óxidos de polietileno de baixo peso molecular; considera-se que o óxido de polietileno tem um peso molecular aproximado de 100 000 quando uma solução aquosa a 5 % (em peso) do referido óxido de polietileno mostra um intervalo de viscosidade de 30 a 50 mPa s (cP), usando um viscosímetro Brookfield Modelo RVF, eixo Nº 1, a 50 rpm, a 25 °C e considera-se que o óxido de polietileno tem um peso molecular aproximado de 900 000 quando uma solução aquosa a 5 % (em peso) do referido óxido de polietileno mostra um intervalo de viscosidade de 8 800 a 17 600 mPa s (cP), usando um viscosímetro Brookfield Modelo RVF, eixo Nº 2, a 2 rpm, a 25 °C.

A expressão "óxido de polietileno de baixo peso molecular" é definida, para os objectivos da presente invenção, como tendo um peso molecular aproximado menor que 1 000 000, com base nas medições reológicas descritas antes.

A expressão "compressão directa" é definida, para os objectivos da presente invenção, como referindo-se a um processo de formação de comprimidos em que o comprimido ou qualquer outra forma farmacêutica comprimida é feito por um processo compreendendo as etapas de mistura anidra dos compostos e compressão da mistura anidra para formar a forma farmacêutica, por exemplo, pelo uso de um processo de mistura por difusão e/ou mistura por convecção (por exemplo, "Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate

Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum").

A expressão "leito de comprimidos de fluxo livre" é definida, para os objectivos da presente invenção, como referindo-se a um lote de comprimidos que são mantidos em movimento em relação uns aos outros como, por exemplo, num tanque de revestimento ajustado para uma velocidade de rotação adequada ou num leito fluidizado de comprimidos. O leito de comprimidos de fluxo livre preferivelmente reduz ou impede a aderência dos comprimidos uns aos outros.

O termo "achatamento" e os termos relacionados, conforme usados no contexto de comprimidos achatados ou outras formas farmacêuticas, de acordo com a presente invenção, significa que um comprimido é submetido a uma força aplicada de uma direção praticamente perpendicular ao diâmetro e praticamente alinhada com a espessura, por exemplo, de um comprimido. A força pode ser aplicada com uma prensa de bancada do estilo de entalhe (a menos que expressamente mencionado de forma diferente) na medida necessária para atingir a espessura alvo de achatamento/ reduzida. De acordo com certos enquadramentos da presente invenção, o achatamento não resulta na fractura do comprimido em pedaços, contudo, podem ocorrer fracturas e rachaduras nas bordas. O achatamento é descrito em termos de espessura do comprimido achatado comparado com a espessura do comprimido não achatado expressa em % de espessura, baseada na espessura do comprimido não achatado. Além dos comprimidos, o achatamento pode ser aplicado a qualquer formato de uma forma farmacêutica, em que a força é aplicada numa direção praticamente em linha com o menor diâmetro (isto é, a espessura) do formato quando o formato for diferente de esférico e a partir de qualquer direção

quando o formato inicial for esférico. O achatamento é, então, descrito em termos da espessura/menor diâmetro do formato achatado, comparado com a espessura/menor diâmetro do formato não achatado expresso em % de espessura, baseado na espessura/menor diâmetro do formato não achatado, quando o formato inicial não for esférico ou a % da espessura, baseada no diâmetro não achatado quando o formato inicial for esférico. A espessura é medida usando um medidor de espessura (por exemplo, medidor de espessura digital ou calibrador digital). Nas figuras 4 a 6, mostram-se comprimidos que foram achatados usando uma prensa de banco de entalhe. A forma inicial dos comprimidos está ilustrada nas figuras 1 a 3 no lado esquerdo da fotografia.

Em certos enquadramentos da presente invenção, além de se usar uma prensa de bancada, um martelo pode ser usado para achatar comprimidos/formas farmacêuticas. Neste processo de achatamento, aplicam-se manualmente golpes de martelo de uma direção praticamente em linha com a espessura, por exemplo, do comprimido. O achatamento é então também descrito em termos da espessura/menor diâmetro da forma achatada, comparado com a forma não achatada expresso em % de espessura, baseado na espessura/menor diâmetro da forma não achatada quando o formato inicial não for esférico ou a % de espessura, baseada no diâmetro não achatado, quando o formato for esférico. A espessura é medida usando um medidor de espessura (por exemplo, medidor de espessura digital ou calibrador digital).

Em contraste, quando se faz o teste de resistência à fractura ou à dureza do comprimido, conforme descrito no "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edição, 1990, Capítulo 89 "Oral Solid Dosage Forms", páginas 1633-1655, que é incorporado aqui como referência, usando o aparelho

de Schleuniger, o comprimido/forma farmacêutica é colocado entre um par de placas planas arranjadas em paralelo e pressionado por meio das placas planas, de modo que a força é aplicada numa orientação praticamente perpendicular à espessura e praticamente em linha com o diâmetro do comprimido, portanto reduzindo o diâmetro naquela direção. Este diâmetro reduzido é descrito em termos de % de diâmetro, baseado no diâmetro do comprimido antes de se realizar o teste de resistência à fractura. A resistência à fractura ou a dureza do comprimido é definida como a força à qual o comprimido/forma farmacêutica testado fractura. Os comprimidos/ formas farmacêuticas que não fracturam, mas que são deformados devido à força aplicada, são considerados resistentes à fractura para aquela força específica.

Um teste adicional para quantificar a resistência dos comprimidos/formas farmacêuticas é o teste de entalhe usando um analisador de textura, tal como o analisador de textura TA-XT2 (Texture Technologies Corp, 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). Neste processo, os comprimidos/formas farmacêuticas são colocados na parte superior de uma prancha de aço inoxidável com uma superfície ligeiramente côncava e subsequentemente penetrados pela sonda descendente do analisador de textura, tal como uma sonda esférica de aço inoxidável de 1/8 polegadas de diâmetro TA-8A. Antes de iniciar a medição, os comprimidos são alinhados directamente sob a sonda, de modo que a sonda descendente penetrará no comprimido articuladamente, isto é, no centro do comprimido e de modo que a força da sonda descendente seja aplicada praticamente na direcção perpendicular ao diâmetro e praticamente em linha com a espessura do comprimido. Primeiro, a sonda do analisador de textura começa a mover-se na direção da

amostra de comprimido à velocidade do pré-teste. Quando a sonda contacta com a superfície do comprimido e se atinge a força de disparo, a sonda continua o seu movimento com a velocidade de teste e penetra no comprimido. Para cada profundidade de penetração da sonda, que será doravante referida como "distância", mede-se a força correspondente e recolhem-se os dados. Quando a sonda atinge a profundidade de penetração máxima desejada, muda de direção e move-se à velocidade de pós-teste, enquanto se podem recolher dados adicionais. A força de fracionamento é definida como sendo a força máxima do primeiro local que é atingido no diagrama de força/distância correspondente e é calculada usando, por exemplo, o programa de computador analisador de textura "Texture Expert Exceed, Versão 2.64 Inglês". Sem estar limitado por qualquer teoria, considera-se que, neste ponto, ocorre algum dano estrutural ao comprimido/forma farmacêutica, sob a forma de rachadura. Entretanto, os comprimidos/formas farmacêuticas rachados, de acordo com certos enquadramentos da presente invenção permanecem coesos, conforme evidenciado pela resistência continuada à sonda descendente. A distância correspondente ao primeiro local máximo é, doravante, referida como a distância de "profundidade de penetração até o rompimento".

Para os objectivos de certos enquadramentos da presente invenção, a expressão "resistência à fractura" refere-se à dureza dos comprimidos/formas farmacêuticas, que é medida, preferivelmente, usando o aparelho de Schleuniger, enquanto a expressão "força de fracionamento" reflecte a resistência dos comprimidos/formas farmacêuticas que é medida, preferivelmente, no teste de entalhe usando um analisador de textura.

Um parâmetro adicional das formulações de matriz de libertação prolongada que pode derivar do teste do entalhe, conforme descrito antes, é o força a que a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida num teste de entalhe, conforme descrito antes. O valor do força corresponde ao integral da força em relação à distância.

A expressão "resistente à trituração" é definida, para os objectivos de certos enquadramentos da presente invenção, como referente a certas formas farmacêuticas que podem ser pelo menos achatadas com uma prensa de bancada conforme descrito antes sem fracturar mais do que aproximadamente 60 % da espessura, preferivelmente não mais do que aproximadamente 50 % da espessura, mais preferivelmente, não mais do que aproximadamente 40 % da espessura, ainda mais preferivelmente, não mais do que aproximadamente 30 % da espessura e, mais preferivelmente, não mais do que aproximadamente 20 % da espessura, 10 % da espessura ou 5 % de espessura.

Para os objectivos de certos enquadramentos da presente invenção, as formas farmacêuticas são consideradas como "resistentes à extração com álcool" quando a forma farmacêutica respectiva providencia uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), compreendendo 40 % de etanol, a 37 °C, caracterizada pela quantidade percentual de agente activo libertada em 0,5 hora, preferivelmente em 0,5 e 0,75 horas, mais preferivelmente em 0,5, 0,75 e 1 hora, ainda mais preferivelmente em 0,5, 0,75, 1 e 1,5 horas e mais preferivelmente em 0,75, 1, 1,5 e 2 horas de dissolução não se desviar mais do que aproximadamente 20 pontos percentuais ou, preferivelmente, não mais do que

aproximadamente 15 pontos percentuais em cada um dos referidos momentos, a partir da taxa de dissolução *in vitro* correspondente, medida num aparelho USP 1 (cesto). a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C, sem etanol.

A expressão "resistente à adulteração", para os objectivos da presente invenção, refere-se a formas farmacêuticas que confiram pelo menos resistência à trituração ou resistência à extração pelo álcool, preferivelmente a ambas, conforme definido antes e podem ter características adicionais de resistência à adulteração.

Para o objectivo da presente invenção, a expressão "agente activo" é definida como uma substância farmaceuticamente activa que inclui, sem limitação, analgésicos opióides.

Para os objectivos da presente invenção, a expressão "analgésico opióide" inclui compostos únicos e composições de compostos selecionados no grupo de opióides e que providenciem um efeito analgésico tal como um único agonista de opióide ou como uma combinação de agonistas de opióide, um agonista/antagonista opióide único misturado ou uma combinação de antagonistas/agonistas de opióide misturados ou um agonista parcial de um único opióide ou uma combinação de agonistas parciais de opióide e combinações de um agonista de opióide, agonista/antagonistas de opióide misturados e agonistas parciais de opióide parciais com um ou mais antagonistas de opióide, os seus estereoisómeros, éteres ou ésteres, sais, hidratos e solvatos, composições de qualquer um dos anteriores e similares.

A presente invenção, aqui descrita engloba, especificamente, o uso de analgésico opióide sob a forma de qualquer sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem, mas não se limitam a sais de ácido inorgânico tais como cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato e similares; sais de ácido orgânico tais como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato e similares; sulfonatos tais como metanossulfonato, benzenossulfonato, p-tolueno-sulfonato e similares; sais de aminoácido tais como arginato, asparginato, glutamato e similares e sais de metal tais como sal de sódio, sal de potássio, sal de césio e similares; de metais alcalinos terrosos tais como sal de cálcio, sal de magnésio e similares; sais de amina orgânica tais como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanol-amina, sal de diciclo-hexilamina, sal de N,N'-dibenziletileno-diamina e similares.

Os opióides usados de acordo com a presente invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e podem dar origem a enantiómeros, diasterómeros ou outras formas estereoisoméricas. A presente invenção também abrange o uso de todas estas formas possíveis, assim como as suas formas racémicas e resolvidas e composições das mesmas. Quando os compostos descritos aqui contêm ligações olefínicas duplas ou outros centros de assimetria geométrica, devem-se incluir ambos os isómeros geométricos E e Z. Todos os tautómeros também são abrangidos pela presente invenção.

Conforme usado aqui, o termo "estereoisómeros" é um termo geral para todos os isómeros de moléculas individuais que diferem apenas na orientação de seus átomos no espaço.

Isto inclui enantiómeros e isómeros de compostos com mais do que um centro quiral que não sejam imagens de espelho um do outro (diasterómeros).

A expressão "centro quiral" refere-se a um átomo de carbono ao qual estão ligados quatro grupos diferentes .

O termo "enantiómero" ou "enantiomérico" refere-se a uma molécula que não pode ser sobreposta à sua imagem de espelho e, dessa maneira, é opticamente activa em que o enantiómero gira no plano de luz polarizada numa direção e a sua imagem de espelho gira no plano de luz polarizada na direção oposta.

O termo "racémico" refere-se a uma mistura de partes iguais de enantiómeros e que é opticamente inactiva.

O termo "resolução" refere-se à separação ou à concentração ou à destruição de uma das duas formas enantioméricas de uma molécula.

Agonistas de opióide, úteis na presente invenção, incluem, mas não se limitam a, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazena, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, di-menoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etilmetil-tiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, di-hidro-etorfina, fentanilo e derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina,

narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, e os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, misturas de qualquer um dos anteriores e similares.

Antagonistas de opióides úteis, em combinação com agonistas de opióides, conforme descrito antes são, por exemplo, naloxona, naltrexona e nalmefeno ou os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, misturas de qualquer um dos anteriores e similares.

Em certos enquadramentos utiliza-se, por exemplo, uma combinação de oxicodona.HCl e naloxona.HCl numa proporção de 2:1.

Em certos enquadramentos, o analgésico de opióide é selecionado entre codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona ou oximorfona ou os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, misturas de qualquer um dos anteriores e similares.

Em certos enquadramentos, o analgésico de opióide é oxicodona, hidromorfona ou oximorfona ou um sal dos mesmos, tal como, por exemplo, o cloridrato. A forma farmacêutica compreende aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de cloridrato de oxicodona, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de cloridrato de hidromorfona ou de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de cloridrato

de oximorfona. Se se utilizam outros sais, derivados ou formas, podem utilizar-se quantidades equimolares de qualquer outro sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico ou derivado ou forma incluindo, mas não se limitando a hidratos e solvatos ou a uma base livre. A forma farmacêutica compreende, por exemplo, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oxicodona ou quantidades equimolares de qualquer outro sal, derivado ou forma, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo, mas não se limitando a hidratos e solvatos ou a uma base livre. A forma farmacêutica compreende, por exemplo, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oximorfona ou quantidades equimolares de qualquer outro sal, derivado ou forma, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo, mas não se limitando a hidratos e solvatos ou a uma base livre. A forma farmacêutica compreende, por exemplo, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ou 64 mg de cloridrato de hidromorfona ou quantidades equimolares de qualquer outro sal, derivado ou forma, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo, mas não se limitando a hidratos e solvatos ou a uma base livre.

As patentes WO 2005/097801 A1, US 7 129 248 B2 e US 2006/0173029 A1, todas aqui incorporadas como referência, descrevem um processo para preparar cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona menor que aproximadamente 25 ppm, preferivelmente menor que aproximadamente 15 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm ou menor que aproximadamente 5 ppm, mais preferivelmente menor que aproximadamente 2 ppm, menor que aproximadamente 1 ppm,

menor que aproximadamente 0,5 ppm ou menor que aproximadamente 0,25 ppm.

O termo "ppm", conforme usado aqui, significa "partes por milhão". Com referência a 14-hidroxicodeinona, "ppm" significa partes por milhão de 14-hidroxicodeinona num produto de amostra específico. O nível de 14-hidroxicodeinona pode ser determinado por qualquer processo conhecido na técnica, preferivelmente por análise por CLAR (cromatografia líquida de alta resolução) usando detecção de UV.

Em certos enquadramentos da presente invenção, em que o agente activo utilizado é cloridrato de oxicodona, cloridrato de oxicodona usa-se com um nível de 14-hidroxicodeinona menor que aproximadamente 25 ppm, preferivelmente menor que aproximadamente 15 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm ou menor que aproximadamente 5 ppm, mais preferivelmente menor que aproximadamente 2 ppm, menor que aproximadamente 1 ppm, menor que aproximadamente 0,5 ppm ou menor que aproximadamente 0,25 ppm.

Noutros enquadramentos diferentes, podem utilizar-se outros agentes terapeuticamente activos, de acordo com a presente invenção, tanto em combinação com os opióides como em vez dos opióides. Exemplos destes agentes terapeuticamente activos incluem anti-histaminas (por exemplo, dimen-hidrinato, difen-hidramina, clorfeniramina e maleato de dexclorfeniramina), agentes anti-inflamatórios não esteroidais (por exemplo, naproxeno, diclofenac, indometacina, ibuprofeno, sulindac, inibidores de Cox-2) e acetaminofeno, anti-eméticos (por exemplo, metoclopramida, metilnaltrezona), anti-epilépticos (por exemplo, fenitoína, meprobamato e nitrazepam), vasodilatadores (por exemplo,

nifedipina, papaverina, diltiazem e nicardipina), agentes anti-tússicos e expectorantes (por exemplo, fosfato de codeína), anti-asmáticos (por exemplo, teofilina), anti-ácidos, anti-espasmódicos (por exemplo, atropina, escopolamina), anti-diabéticos (por exemplo, insulina), diuréticos (por exemplo, ácido etacrínico, bendro-flutiazida), anti-hipotensivos (por exemplo, propranolol, clonidina), anti-hipertensivos (por exemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por exemplo, albuterol), esteróides (por exemplo, hidrocortisona, triancinolona, prednisona), antibióticos (por exemplo, tetraciclina), anti-hemorroidais, hipnóticos, psicotrópicos, anti-diarreicos, mucolíticos, sedativos, descongestionantes (por exemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (incluindo supressores de apetite tais como fenilpropanolamina) e canabinóides, assim como os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto o uso de inibidores de Cox-2 como agentes activos, em combinação com analgésicos opióides ou em vez de analgésicos opióides, por exemplo, o uso de inibidores de Cox-2 tais como meloxicam (4-hidroxi-2-metil-*N*-(5-metil-2-tiazolil)-2*H*-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido), conforme descrito nas patentes norte-americanas com os números de série 10/056 347 e 11/825 938, que são incorporadas aqui como referência, nabumetona (4-(6-metoxi-2-naftil)-2-butanona), conforme descrito nas patentes norte-americanas com o número de série 10/056.348, que é incorporada aqui como referência, celecoxib (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-1-il]benzenos-sulfonamida), conforme descrito nas patentes norte-americanas com o número de série 11/698 394, que é

incorporada aqui como referência, nimesulida (N-(4-nitro-2-fenoxifenil)-metanos-sulfonamida), conforme descrito nas patentes norte-americanas com o número de série 10/057 630, que é incorporada aqui como referência e N-[3-(formil-amino)-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il]metano-sulfonamida (T-614), conforme descrito nas patentes norte-americanas com o número de série 10/057 632, que é incorporada aqui como referência.

A presente invenção também tem por objecto as formas farmacêuticas que utilizam agentes activos tais como, por exemplo, benzodiazepinas, barbitúricos ou anfetaminas. Estes podem ser combinados com os respectivos antagonistas.

O termo "benzodiazepinas" refere-se a benzodiazepinas e fármacos que derivam de benzodiazepina, os quais são capazes de deprimir o sistema nervoso central. As benzodiazepinas incluem, mas não se limitam a alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, cetazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato, assim como os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e as suas misturas. Os antagonistas de benzodiazepina que podem ser usados na presente invenção incluem, mas não se limitam a flumazenilo assim como os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Barbituratos refere-se a fármacos sedativos-hipnóticos derivados de ácido barbitúrico (2,4,6-trioxo-hexa-hidro-pirimidina). Os barbitúricos incluem, mas não se limitam a amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, meto-hexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, seco-barbital e também aos seus sais,

hidratos e solvatos e misturas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Antagonistas de barbitrato que podem ser usados na presente invenção incluem, mas não se limitam a anfetaminas assim como os seus sais, hidratos, e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Estimulantes referem-se a fármacos que estimulam o sistema nervoso central. Os estimulantes incluem, mas não se limitam a anfetaminas, tais como anfetamina, complexo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metil-fenidato, assim como os seus sais, hidratos, solvatos e misturas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Antagonistas de estimulantes que podem ser usados na presente invenção incluem, mas não se limitam a benzodiazepinas, assim como os seus sais, hidratos, e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, conforme descritos aqui.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 é uma fotografia que ilustra uma vista superior (a vista está alinhada com a espessura do comprimido) de comprimidos do exemplo 7.1 antes (lado esquerdo) e após (lado direito) do teste de resistência à fractura usando o aparelho de Schleuniger, modelo 6D.

A figura 2 é uma fotografia que ilustra uma vista superior (a vista está alinhada com a espessura do comprimido) de comprimidos do exemplo 7.2 antes (lado esquerdo) e após (lado direito) do teste de resistência à fractura usando o aparelho de Schleuniger, modelo 6D.

A figura 3 é uma fotografia que ilustra uma vista superior (a vista está alinhada com a espessura do

comprimido) de comprimidos do Exemplo 7.3 antes (lado esquerdo) e após (lado direito) do teste de resistência à fractura usando o aparelho de Schleuniger, modelo 6D.

A figura 4 é uma fotografia que ilustra uma vista superior (a vista está alinhada com a espessura do comprimido) de um comprimido do exemplo 7.1 após achatamento com uma prensa manual de bancada Carver (unidade hidráulica modelo #3912).

A figura 5 é uma fotografia que ilustra uma vista superior (a vista está alinhada com a espessura do comprimido) de um comprimido do exemplo 7.2 após achatamento com uma prensa manual de bancada Carver (unidade hidráulica modelo #3912).

A figura 6 é uma fotografia que ilustra uma vista superior (a vista está alinhada com a espessura do comprimido) de um comprimido do exemplo 7.3 após achatamento com uma prensa manual de bancada Carver (unidade hidráulica modelo #3912).

A figura 7 é uma fotografia que ilustra uma vista superior (a vista está alinhada com a espessura do comprimido) de um comprimido do exemplo 7.1 após 10 golpes de martelo executados manualmente.

A figura 8 é uma fotografia que ilustra uma vista superior (a vista está alinhada com a espessura do comprimido) de um comprimido do exemplo 7.2 após 10 golpes de martelo executados manualmente.

A figura 9 é uma fotografia que ilustra uma vista superior (a vista está alinhada com a espessura do

comprimido) de um comprimido do exemplo 7.3 após 10 golpes de martelo executados manualmente.

A figura 10 é um diagrama que ilustra o perfil de temperatura do processo de cura do exemplo 13.1.

A figura 11 é um diagrama que ilustra o perfil de temperatura do processo de cura do exemplo 13.2

A figura 12 é um diagrama que ilustra o perfil de temperatura do processo de cura do exemplo 13.3.

A figura 13 é um diagrama que ilustra o perfil de temperatura do processo de cura do exemplo 13.4.

A figura 14 é um diagrama que ilustra o perfil de temperatura do processo de cura do exemplo 13.5.

A figura 15 é um diagrama que ilustra o perfil de temperatura do processo de cura do exemplo 14.1.

A figura 16 é um diagrama que ilustra o perfil de temperatura do processo de cura do exemplo 14.2.

A figura 17 é um diagrama que ilustra o perfil de temperatura do processo de cura do exemplo 14.3.

A figura 18 é um diagrama que ilustra o perfil de temperatura do processo de cura do exemplo 14.4.

A figura 19 é um diagrama que ilustra o perfil de temperatura do processo de cura do exemplo 14.5.

A figura 20 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 13.1 (curado durante 30 minutos, não revestido).

A figura 21 é um diagrama de teste de entalhe do Exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 13.2 (curado durante 30 minutos, não revestido).

A figura 22 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 13.3 (curado durante 30 minutos, não revestido).

A figura 23 é um diagrama de teste de entalhe do Exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 13.4 (curado durante 30 minutos, não revestido).

A figura 24 é um diagrama de teste de entalhe do Exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 13.5 (curado durante 30 minutos, não revestido).

A figura 25 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 17.1 (curado durante 15 minutos a 72 °C, revestido).

A figura 26 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 18.2 (curado durante 15 minutos a 72 °C, revestido).

A figura 27 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 14.1 (curado durante 1 hora, revestido).

A figura 28 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 14.2 (curado durante 1 hora, revestido).

A figura 29 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 14.3 (curado durante 1 hora, revestido).

A figura 30 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 14.4 (curado durante 1 hora, revestido).

A figura 31 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 14.5 (curado durante 1 hora, revestido).

A figura 32 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 16.1 (curado durante 15 minutos, revestido).

A figura 33 é um diagrama de teste de entalhe do exemplo 20 executado com um comprimido do exemplo 16.2 (curado durante 15 minutos, revestido).

A figura 34 é um diagrama de testes de entalhe do exemplo 21 executado com um comprimido do exemplo 16.1 (curado durante 15 minutos, revestido) e com um comprimido comercial de OxyContin™ de 60 mg.

A figura 35 é um diagrama de testes de entalhe do exemplo 21 executados com um comprimido do exemplo 16.2 (curado durante 15 minutos, revestido) e com um comprimido comercial de OxyContin™ de 80 mg.

A figura 36 mostra a concentração média de oxicodona no plasma versus o perfil de tempo numa escala linear [População: análise completa (**estado alimentado**)] de acordo com o exemplo 26.

A figura 37 mostra a concentração média de oxicodona no plasma versus o perfil de tempo numa escala linear logarítmica [população: análise completa (**estado alimentado**)] de acordo com o exemplo 26.

A figura 38 mostra a concentração média de oxicodona em relação no plasma versus o perfil de tempo numa escala linear [população: análise completa (**estado de jejum**)] de acordo com o exemplo 26.

A figura 39 mostra a concentração média de oxicodona no plasma versus o perfil de tempo numa escala de linear logarítmica [população: análise completa (**estado de jejum**)] de acordo com o exemplo 26.

A figura 40 mostra imagens representativas de comprimidos de OxyContin™ de 10 mg triturados e do exemplo 7.2 triturados, de acordo com o exemplo 27.

A figura 41 mostra imagens representativas de comprimido do exemplo 7.2 e OxyContin™ de 10 mg triturados antes e após 45 minutos de dissolução, de acordo com o exemplo 27.

A figura 42 mostra os perfis de dissolução de comprimidos do exemplo 7.2 moídos e comprimidos de OxyContin™ de 10 mg moídos, de acordo com o exemplo 27.

A figura 43 mostra gráficos de distribuição do tamanho de partículas de comprimidos moídos (comprimidos de OxyContin™ de 10 mg, exemplo 7.2 e exemplo 14.5), de acordo com o exemplo 27.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto um processo de preparação de uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, compreendendo pelo menos as etapas de:

(a) combinação de pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000, e
(2) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;
(b) moldagem a composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e
(c) cura da referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura de submissão da formulação de matriz de libertação prolongada a uma temperatura que seja pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno durante um período de tempo de pelo menos aproximadamente 1 minuto.

Preferivelmente, a cura é realizada à pressão atmosférica.

Num certo enquadramento, a presente invenção refere-se a um processo de preparação de uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, compreendendo pelo menos as etapas de:

(a) combinação de pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000, e
(2) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;
(b) moldagem a composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e
(c) cura da referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura de submissão da formulação de matriz de libertação prolongada a uma temperatura que seja pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno durante um período de tempo de pelo menos aproximadamente 5 minutos. Preferivelmente, a cura é realizada à pressão atmosférica.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto um processo de preparação de uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, compreendendo pelo menos as etapas de

(a) combinação de pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000, e

(2) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;

(b) moldagem da composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e

(c) cura da referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura em que o referido óxido de polietileno funde pelo menos parcialmente.

Preferivelmente, a cura é realizada à pressão atmosférica.

Em certos enquadramentos, a composição é moldada na etapa b) para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada na forma de um comprimido. Para moldar a formulação de matriz de libertação prolongada sob a forma de comprimido, pode-se utilizar um processo de compressão directa. A compressão directa é um processo eficiente e simples para formar comprimidos que evita etapas de processo tais como granulação húmida. Entretanto, qualquer outro processo para fabricar comprimidos, conforme conhecido da técnica, pode ser usado, tal como granulação húmida e compressão subsequente dos grânulos para formar comprimidos.

Num enquadramento, a cura da formulação de matriz de libertação prolongada na etapa c) compreende pelo menos uma etapa de cura em que o óxido de polietileno de alto peso molecular, na formulação de matriz de libertação prolongada, funde pelo menos parcialmente. Por exemplo, funde pelo menos aproximadamente 20 % ou pelo menos aproximadamente 30 % do óxido de polietileno de alto peso molecular na formulação de matriz de libertação prolongada.

Preferivelmente, funde pelo menos aproximadamente 40 % ou pelo menos aproximadamente 50 %, mais preferivelmente, pelo menos aproximadamente 60 %, pelo menos aproximadamente 75 % ou pelo menos aproximadamente 90 % do óxido de polietileno de alto peso molecular na formulação de matriz de libertação prolongada. Num enquadramento preferido, funde aproximadamente 100 % do óxido de polietileno de alto peso molecular.

Noutros enquadramentos, a cura da formulação de matriz de libertação prolongada na etapa c) compreende pelo menos uma etapa de cura em que a formulação da matriz de libertação prolongada é submetida a uma temperatura elevada durante certo período de tempo. Nestes enquadramentos, a temperatura utilizada na etapa c), isto é, a temperatura de cura, é pelo menos tão elevada quanto a temperatura de amolecimento do óxido de polietileno de alto peso molecular. Sem estar limitado a qualquer teoria, considera-se que a cura a uma temperatura que seja pelo menos tão alta quanto a temperatura de amolecimento do óxido de polietileno de alto peso molecular faz com que as partículas de óxido de polietileno adiram umas às outras ou mesmo fundam-se. De acordo com alguns enquadramentos, a temperatura de cura é de, pelo menos aproximadamente, 60 °C ou pelo menos de aproximadamente 62 °C ou varia de aproximadamente 62 °C a aproximadamente 90 °C ou de aproximadamente 62 °C a aproximadamente 85 °C ou de aproximadamente 62 °C a aproximadamente 80 °C ou de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 90 °C ou de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 85 °C ou de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 80 °C. A temperatura de cura varia, preferivelmente, de aproximadamente 68 °C a aproximadamente 90 °C ou de aproximadamente 68 °C a aproximadamente 85 °C ou de

aproximadamente 68 °C a aproximadamente 80 °C, mais preferivelmente de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C ou de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 85 °C ou de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C, mas preferivelmente de aproximadamente 72 °C a aproximadamente 90 °C ou de aproximadamente 72 °C a aproximadamente 85 °C ou de aproximadamente 72 °C a aproximadamente 80 °C. A temperatura de cura pode ser de pelo menos aproximadamente 60 °C ou de pelo menos aproximadamente 62 °C, mas menor que aproximadamente 90 °C ou menor que aproximadamente 80 °C. Preferivelmente, está no intervalo de aproximadamente 62 °C a aproximadamente 72 °C, em especial de aproximadamente 68 °C a aproximadamente 72 °C. Preferivelmente, a temperatura de cura é pelo menos tão alta quanto o limite inferior do intervalo de temperatura de amolecimento do óxido de polietileno de alto peso molecular ou pelo menos de, aproximadamente, 62 °C ou pelo menos de aproximadamente 68 °C. Mais preferivelmente, a temperatura de cura está dentro do intervalo de temperatura de amolecimento do óxido de polietileno de alto peso molecular ou pelo menos aproximadamente 70 °C. Ainda mais preferivelmente, a temperatura de cura é pelo menos tão alta quanto o limite superior do intervalo de temperatura de amolecimento do óxido de polietileno de alto peso molecular ou pelo menos aproximadamente de 72 °C. Num enquadramento aleternativo, a temperatura de cura é maior do que o limite superior do intervalo de temperatura de amolecimento do óxido de polietileno de alto peso molecular, por exemplo, a temperatura de cura é pelo menos de aproximadamente 75 °C ou pelo menos aproximadamente de 80 °C.

Nos enquadramentos em que a cura da formulação da matriz de libertação prolongada na etapa c) compreende pelo menos uma etapa de cura em que a formulação da matriz de

libertação prolongada é submetida a uma temperatura elevada durante um certo período de tempo, este período de tempo é, doravante, referido como o tempo de cura. Para a medição do tempo de cura, define-se um ponto de partida e um ponto de término da etapa de cura. Para os objectivos da presente invenção, o ponto de partida da etapa de cura é definido como sendo o momento, no tempo, em que a temperatura de cura é atingida.

Em certos enquadramentos, o perfil de temperatura durante a etapa de cura mostra uma forma do tipo plataforma entre o ponto de partida e o ponto de término da cura. Nesses enquadramentos, o ponto de término da etapa de cura é definido como sendo o momento, no tempo, em que o aquecimento é interrompido ou pelo menos é reduzido, por exemplo, interrompendo ou reduzindo o aquecimento e/ou iniciando uma etapa subsequente de arrefecimento e a temperatura subsequentemente cai abaixo da temperatura de cura em mais do que aproximadamente 10 °C e/ou abaixo do limite inferior do intervalo de temperatura de amolecimento do óxido de polietileno de alto peso molecular, por exemplo, abaixo de aproximadamente 62 °C. Quando a temperatura de cura é atingida e a etapa de cura é, dessa maneira, iniciada, podem ocorrer desvios da temperatura de cura durante a etapa de cura. Estes desvios são tolerados desde que não excedam um valor de aproximadamente ± 10 °C, preferivelmente, aproximadamente ± 6 °C, e mais preferivelmente, aproximadamente ± 3 °C. Por exemplo, se se quer manter uma temperatura de cura de pelo menos aproximadamente 75 °C, a temperatura medida pode aumentar temporariamente para um valor de aproximadamente 85 °C, preferivelmente de aproximadamente 81 °C e mais preferivelmente, de aproximadamente 78 °C e a temperatura medida pode também temporariamente cair até um valor de

aproximadamente 65 °C, preferivelmente de aproximadamente 69 °C e mais preferivelmente de aproximadamente 72 °C. Nos casos de uma diminuição maior da temperatura e/ou no caso da temperatura cair abaixo do limite inferior do intervalo de temperatura de amolecimento do óxido de polietileno de alto peso molecular, por exemplo, abaixo de aproximadamente 62 °C, a etapa de cura é descontinuada, isto é, atinge-se um ponto final. A cura pode ser reiniciada atingindo novamente a temperatura de cura.

Noutros enquadramentos, o perfil de temperatura durante a etapa de cura mostra uma forma parabólica ou triangular entre o ponto de partida e o ponto final da cura. Isto significa que após o ponto de partida, isto é, o momento em que a temperatura de cura é atingida, a temperatura aumenta adicionalmente para atingir um máximo e depois diminui. Nestes enquadramentos, o ponto final da etapa de cura é definido como sendo o momento em que a temperatura cai abaixo da temperatura de cura.

Neste contexto, deve-se notar que consoante o equipamento usado para a cura, que doravante será denominado de dispositivo de cura, podem medir-se diferentes tipos de temperaturas, dentro do dispositivo de cura, para caracterizar a temperatura de cura.

Em certos enquadramentos, a etapa de cura pode ocorrer num forno. Nestes enquadramentos, mede-se a temperatura dentro do forno. Com base nisto, quando a etapa de cura ocorre num forno, a temperatura de cura é definida para ser a temperatura alvo interna do forno e o ponto de partida da etapa de cura é definido como sendo o momento em que a temperatura interna do forno atinge a temperatura de cura. O ponto final da etapa de cura é definido como sendo (1) o

momento em que o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura interna do forno subsequentemente cai abaixo da temperatura de cura em mais do que aproximadamente 10 °C e/ou abaixo do limite inferior do intervalo de temperatura de amolecimento de óxido de polietileno de alto peso molecular, por exemplo, abaixo de aproximadamente 62 °C, num perfil de temperatura do tipo plataforma ou (2) o momento em que a temperatura interna no forno cai abaixo da temperatura de cura num perfil de temperatura parabólico ou triangular. Preferivelmente, a etapa de cura inicia-se quando a temperatura interna do forno atinge uma temperatura de cura de pelo menos aproximadamente 62 °C, pelo menos aproximadamente 68 °C ou pelo menos aproximadamente 70 °C, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 72 °C ou pelo menos aproximadamente 75 °C. Em enquadramentos preferidos, o perfil de temperatura durante a etapa de cura mostra uma forma do tipo plataforma, em que a temperatura de cura, isto é, a temperatura interna do forno, é preferivelmente pelo menos de, aproximadamente, 68 °C, por exemplo, aproximadamente de 70 °C ou de aproximadamente 72 °C ou aproximadamente 73 °C ou está dentro do intervalo de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 75 °C e o tempo de cura está preferivelmente no intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 20 horas, mais preferivelmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 15 horas ou de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas ou de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas. Mais preferivelmente, o tempo de cura está no intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos.

Em certos enquadramentos adicionais, a cura ocorre em dispositivos de cura que são aquecidos por fluxo de ar e compreendem uma carga de ar aquecido (entrada) e uma

descarga, como, por exemplo, um tanque de revestimento ou leito fluidizado. Esses dispositivos de cura serão, doravante, denominados de dispositivos de cura por convecção. Nestes dispositivos de cura é possível medir a temperatura do ar de entrada, isto é, a temperatura do ar aquecido que entra no dispositivo de cura por convecção e/ou a temperatura do ar de descarga, isto é, a temperatura do ar que sai do dispositivo de cura por convecção. É também possível determinar ou pelo menos estimar a temperatura das formulações dentro do dispositivo de cura por convecção durante a etapa de cura, por exemplo, pelo uso de instrumentos de medição de temperatura por infravermelho, tal como uma pistola de IV ou por medição da temperatura usando uma sonda de temperatura que foi colocada dentro do dispositivo de cura, próximo das formulações de matriz de libertação prolongada. Com base nisto, quando a etapa de cura ocorre num dispositivo de cura por convecção, a temperatura de cura pode ser definida e o tempo de cura pode ser medido como se segue.

Num enquadramento em que o tempo de cura é medido de acordo com o processo 1, a temperatura de cura é definida como a temperatura que se pretende para o ar de entrada e o ponto de partida da etapa de cura é definido como sendo o momento em que a temperatura do ar de entrada atinge a temperatura de cura. O ponto de término da etapa de cura é definido como sendo (1) o momento em que o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura do ar de entrada subsequentemente cai abaixo da temperatura de cura em mais do que aproximadamente 10 °C e/ou abaixo do limite inferior do intervalo de temperatura de amolecimento de óxido de polietileno de alto peso molecular, por exemplo, abaixo de aproximadamente 62 °C, num perfil de temperatura do tipo plataforma ou (2) o momento em que a

temperatura do ar de entrada cai abaixo da temperatura de cura em um perfil de temperatura parabólico ou triangular. Preferivelmente, a etapa de cura é iniciada, de acordo com o processo 1, quando a temperatura do ar de entrada atinge uma temperatura de cura de pelo menos aproximadamente 62 °C, pelo menos aproximadamente 68 °C ou pelo menos aproximadamente 70 °C, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 72 °C ou pelo menos aproximadamente 75 °C. Num enquadramento preferido, o perfil de temperatura durante a etapa de cura mostra uma forma do tipo plataforma, em que a temperatura de cura, isto é, a temperatura do ar de entrada é preferivelmente de pelo menos aproximadamente 72 °C, por exemplo, aproximadamente 75 °C e o tempo de cura, que é medido de acordo com o processo 1, está, preferivelmente, no intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, por exemplo, aproximadamente 30 minutos ou aproximadamente 1 hora.

Noutro enquadramento, em que o tempo de cura é medido de acordo com o processo 2, a temperatura de cura é definida como sendo a temperatura do ar de descarga e o ponto de partida da etapa de cura é definido como sendo o momento no qual a temperatura do ar de descarga atinge a temperatura de cura. O ponto de término da etapa de cura é definido como sendo (1) o momento no qual o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura do ar de descarga subsequentemente cai abaixo da temperatura de cura em mais que aproximadamente 10 °C e/ou abaixo do limite inferior do intervalo de temperatura de amolecimento do óxido de polietileno de alto peso molecular, por exemplo, abaixo de aproximadamente 62 °C, num perfil de temperatura do tipo plataforma ou (2) o momento no qual a temperatura do ar de descarga cai abaixo da temperatura de

cura num perfil de temperatura parabólico ou triangular. Preferivelmente, a etapa de cura é iniciada, de acordo com o processo 2, quando a temperatura do ar de descarga atinge uma temperatura de cura de pelo menos aproximadamente 62 °C, pelo menos aproximadamente 68 °C ou pelo menos aproximadamente 70 °C, mais preferivelmente, de pelo menos aproximadamente 72 °C ou pelo menos aproximadamente 75 °C. Em enquadramentos preferidos, o perfil de temperatura durante a etapa de cura mostra uma forma do tipo plataforma, em que a temperatura de cura, isto é, a temperatura do ar de descarga, é preferivelmente de pelo menos aproximadamente 68 °C, pelo menos aproximadamente 70 °C ou pelo menos aproximadamente 72 °C, por exemplo, a temperatura do ar de descarga é de aproximadamente 68 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 72 °C, aproximadamente 75 °C ou aproximadamente 78 °C e o tempo de cura que é medido de acordo com o processo 2 está, preferivelmente no intervalo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas, preferivelmente de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 90 minutos, por exemplo, o tempo de cura é de aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 70 minutos, aproximadamente 75 minutos ou aproximadamente 90 minutos. Em uma configuração mais preferida, o tempo de cura que é medido de acordo como o processo 2 está no intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora.

Num enquadramento adicional, em que o tempo de cura é medido de acordo com o processo 3, a temperatura de cura é definida como sendo a temperatura alvo das formulações de matriz de libertação prolongada e o ponto de partida da etapa de cura é definido como sendo o momento em que a

temperatura das formulações de matriz de libertação prolongada, que pode ser medida, por exemplo, por uma pistola de IV, atinge a temperatura de cura. O ponto de término da etapa de cura é definido como sendo (1) o ponto no tempo em que o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura das formulações da matriz de libertação prolongada subsequentemente cai abaixo da temperatura de cura em mais que aproximadamente 10 °C e/ou abaixo do limite inferior do intervalo de temperatura de amolecimento de óxido de polietileno de alto peso molecular, por exemplo, abaixo de aproximadamente 62 °C, num perfil de temperatura do tipo plataforma ou (2) o ponto no tempo no qual a temperatura das formulações de matriz de libertação prolongada cai abaixo da temperatura de cura num perfil de temperatura parabólico ou triangular. Preferivelmente, a etapa de cura é iniciada, de acordo como o processo 3, quando a temperatura das formulações de matriz de libertação prolongada atinge uma temperatura de cura de pelo menos aproximadamente 62 °C, pelo menos aproximadamente 68 °C ou pelo menos aproximadamente 70 °C, mais preferivelmente, de pelo menos aproximadamente 72 °C ou pelo menos aproximadamente 75 °C.

Ainda numa outra configuração, em que o tempo de cura é medido de acordo com o processo 4, a temperatura de cura é definida como sendo a temperatura alvo medida usando uma sonda de temperatura, tal como um fio termopar, que foi colocado dentro do dispositivo de cura próximo das formulações de matriz de libertação prolongada e o ponto de partida da etapa de cura é definido como sendo o ponto no tempo no qual a temperatura medida usando a sonda de temperatura que foi colocada dentro do dispositivo de cura próxima das formulações de matriz de libertação prolongada atinge a temperatura de cura. O ponto de término da etapa

de cura é definido como sendo (1) o momento em que o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura medida, usando a sonda de temperatura, subsequentemente cai abaixo da temperatura de cura em mais do que aproximadamente 10 °C e/ou abaixo do limite inferior do intervalo de temperatura de amolecimento de óxido de polietileno de alto peso molecular, por exemplo, abaixo de aproximadamente 62 °C, num perfil de temperatura do tipo plataforma ou (2) o momento em que a temperatura, medida usando a sonda de temperatura, cai abaixo da temperatura de cura num perfil de temperatura parabólico ou triangular. Preferivelmente, a etapa de cura é iniciada, de acordo com o processo 4, quando a temperatura medida, usando uma sonda de temperatura que foi colocada dentro do dispositivo de cura próxima das formulações de matriz de libertação prolongada, atinge uma temperatura de cura de pelo menos aproximadamente 62 °C, pelo menos aproximadamente 68 °C ou pelo menos aproximadamente 70 °C, mais preferivelmente, de pelo menos aproximadamente 72 °C ou pelo menos aproximadamente 75 °C. Num enquadramento preferido, o perfil de temperatura durante a etapa de cura mostra uma forma do tipo plataforma, em que a temperatura de cura, isto é, a temperatura alvo medida usando a sonda de temperatura que foi colocada dentro do dispositivo de cura próxima das formulações de matriz de libertação prolongada, é preferivelmente de pelo menos aproximadamente 68 °C, por exemplo, é de aproximadamente 70 °C e o tempo de cura que é medido de acordo com o processo 4 está, preferivelmente, no intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, por exemplo, o tempo de cura é de aproximadamente 60 minutos ou de aproximadamente 90 minutos.

Se a cura ocorrer num dispositivo de cura de convecção, o tempo de cura pode ser medido por qualquer um dos

processos 1, 2, 3 ou 4. Num enquadramento preferido, o tempo de cura é medido de acordo com o processo 2.

Em certos enquadramentos, a temperatura de cura é definida como o intervalo de temperatura alvo, por exemplo, a temperatura de cura é definida como o intervalo de temperatura do ar de entrada ou um intervalo de temperatura do ar de descarga. Nestes enquadramentos, o ponto de partida da etapa de cura é definido como sendo o ponto no qual o limite inferior do intervalo de temperatura alvo é atingido e o ponto de término da etapa de cura é definido como sendo o ponto no tempo no qual o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura subsequentemente cai abaixo do limite inferior do intervalo de temperatura alvo em mais do que aproximadamente 10 °C e/ou abaixo do limite inferior do intervalo de temperatura de amolecimento de óxido de polietileno de alto peso molecular, por exemplo, abaixo de, aproximadamente, 62 °C.

O tempo de cura, isto é, o período de tempo durante o qual a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida à temperatura de cura, que pode, por exemplo, ser medida de acordo com os processos 1, 2, 3 e 4 conforme descrito antes, é de pelo menos aproximadamente 1 minuto ou pelo menos aproximadamente 5 minutos. O tempo de cura pode variar de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas ou de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 20 horas ou de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 15 horas ou de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 10 horas ou de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, dependendo da composição específica e da formulação e da temperatura de cura. O parâmetro da composição, o tempo de cura e a temperatura de cura são escolhidos para atingir a resistência à adulteração conforme descrito aqui.

De acordo com certos enquadramentos, o tempo de cura varia de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos. De acordo com enquadramentos adicionais, em que a temperatura de cura é de pelo menos, aproximadamente, 60 °C ou pelo menos de, aproximadamente, 62 °C, preferivelmente, pelo menos, aproximadamente 68 °C, pelo menos aproximadamente 70 °C, pelo menos aproximadamente 72 °C ou pelo menos aproximadamente 75 °C ou varia de aproximadamente 62 °C a aproximadamente 85 °C ou de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 85 °C, o tempo de cura é, preferivelmente, de pelo menos aproximadamente 15 minutos, pelo menos aproximadamente 30 minutos, pelo menos aproximadamente 60 minutos, pelo menos aproximadamente 75 minutos, pelo menos aproximadamente 90 minutos ou aproximadamente 120 minutos. Em enquadramentos preferidos, em que a temperatura de cura é, por exemplo, pelo menos aproximadamente 62 °C, pelo menos aproximadamente 68 °C ou pelo menos aproximadamente 70 °C, preferivelmente pelo menos aproximadamente 72 °C ou pelo menos aproximadamente 75 °C ou varia de aproximadamente 62°C a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 68 °C a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 80 °C ou de aproximadamente 72 °C a aproximadamente 80 °C, o tempo de cura é, preferivelmente, de pelo menos aproximadamente 1 minuto ou pelo menos aproximadamente 5 minutos. Mais preferivelmente, o tempo de cura é de pelo menos aproximadamente 10 minutos, pelo menos aproximadamente 15 minutos ou pelo menos aproximadamente 30 minutos. Em certos enquadramentos, o tempo de cura pode ser escolhido para ser tão curto quanto possível, embora ainda atingindo a resistência à adulteração desejada. Por exemplo, o tempo de cura preferivelmente não excede aproximadamente 5 horas, mais preferivelmente, não excede aproximadamente 3 horas e,

mais preferivelmente, não excede aproximadamente 2 horas. Preferivelmente, o tempo de cura está no intervalo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas ou de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora. Qualquer combinação das temperaturas de cura e dos tempos de cura, conforme revelados aqui, está dentro do âmbito da presente invenção.

Em certos enquadramentos, a composição é submetida apenas à temperatura de cura até o óxido de polietileno, de alto peso molecular presente na formulação de matriz de libertação prolongada, ter atingido a sua temperatura de amolecimento e/ou pelo menos fundir parcialmente. Em alguns destes enquadramentos, o tempo de cura pode ser menor que aproximadamente 5 minutos, por exemplo, o tempo de cura pode variar de aproximadamente 0 minuto a aproximadamente 3 horas ou de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas ou de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 1 hora. A cura instantânea é possível pela escolha de um dispositivo de cura que permita um aquecimento instantâneo do óxido de polietileno de alto peso molecular na formulação de matriz de libertação prolongada até pelo menos a sua temperatura de amolecimento, de modo que o óxido de polietileno de alto peso molecular seja, pelo menos parcialmente, fundido. Estes dispositivos de cura são, por exemplo, fornos de microondas, dispositivos de ultra-sons, aparelhos de irradiação de luz, tal como equipamento de irradiação de UV, campos de frequência ultra-alta (UHF) ou qualquer processo conhecido pelos especialistas na matéria.

Um especialista na matéria está ciente de que o tamanho da formulação de matriz de libertação prolongada pode determinar o tempo e a temperatura de cura necessários, de modo a atingir a resistência à adulteração desejada. Sem estar limitado por qualquer teoria, considera-se que, no caso de uma formulação de matriz de libertação prolongada grande, tal como um comprimido grande, é necessário um tempo de cura mais longo para levar o calor ao interior da formulação do que no caso de uma formulação correspondente de tamanho menor. Uma temperatura mais elevada aumenta a taxa de conductividade térmica e, portanto, diminui o tempo de cura requerido.

A etapa de cura c) pode ocorrer num forno. Vantajosamente, a etapa de cura c) ocorre num leito formulações de matriz de libertação prolongada, de fluxo livre, como por exemplo, num tanque de revestimento. O tanque de revestimento permite uma etapa de cura eficiente do lote que pode, subsequentemente, ser seguida por uma etapa de revestimento sem a necessidade de transferir as formas farmacêuticas, por exemplo, comprimidos. Este processo pode compreender as etapas de:

(a) combinar pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos aproximadamente 1 000 000 e
(2) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;
(b) moldar a referida composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada na forma de um comprimido, por compressão directa;

(c) curar o referido comprimido por

- submissão de um leito de comprimidos de fluxo livre a uma temperatura de aproximadamente 62 °C a aproximadamente 90 °C, preferivelmente de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C por um período de tempo de pelo menos aproximadamente 1 minuto ou pelo menos aproximadamente 5 minutos, preferivelmente pelo menos aproximadamente 30 minutos, num tanque de revestimento e
- subsequentemente arrefecimento do leito de comprimidos de fluxo livre até a uma temperatura abaixo de aproximadamente 50 °C;

e subsequentemente

(d) revestimento da forma farmacêutica no referido tanque de revestimento.

Em certos enquadramentos, uma etapa de cura adicional pode ocorrer após a etapa d) de revestimento da forma farmacêutica. Uma etapa de cura adicional pode ser realizada conforme descrito para a etapa de cura c). Em alguns destes enquadramentos, a temperatura de cura da etapa de cura adicional é preferivelmente de pelo menos aproximadamente 70 °C, pelo menos aproximadamente 72 °C ou pelo menos aproximadamente 75 °C e o tempo de cura está, preferivelmente, no intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora, por exemplo, aproximadamente 30 minutos.

Em certos enquadramentos, adiciona-se à composição um antioxidante, por exemplo, HTB (hidroxitolueno butilado).

Em certos enquadramentos, a etapa de cura c) leva a uma diminuição da densidade da formulação da matriz de libertação prolongada, de modo que a densidade da formulação da matriz de libertação prolongada curada é menor que a densidade da formulação da matriz de libertação prolongada antes da etapa de cura c). Preferivelmente, a densidade da formulação da matriz de libertação prolongada, curada, em comparação com a densidade da formulação da matriz de libertação prolongada não curada, diminui em pelo menos aproximadamente 0,5 %. Mais preferivelmente, a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada curada, em comparação com a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada não curada, diminui em pelo menos aproximadamente 0,7 %, pelo menos aproximadamente 0,8 %, pelo menos aproximadamente 1,0 %, pelo menos aproximadamente 2,0 % ou pelo menos aproximadamente 2,5 %. Sem pretender estar ligado a qualquer teoria, considera-se que a formulação de matriz de libertação prolongada, devido à ausência de pressão elevada durante a etapa de cura c), expande-se, resultando numa diminuição na densidade.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada na forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, preferivelmente numa forma farmacêutica, contendo oxicodona•HCl como agente activo, é igual ou menor que aproximadamente 1,20 g/cm^3. Preferivelmente, é igual ou menor que aproximadamente 1,19 g/cm^3, igual ou menor que aproximadamente 1,18 g/cm^3, ou igual ou menor que aproximadamente 1,17 g/cm^3. Por exemplo, a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada está no intervalo de aproximadamente 1,10 g/cm^3 a aproximadamente 1,20 g/cm^3, de aproximadamente 1,11 g/cm^3 a aproximadamente 1,20 g/cm^3, ou de aproximadamente 1,11 g/cm^3 a

aproximadamente 1,19 g/cm^3. Preferivelmente, está no intervalo de aproximadamente 1,12 g/cm^3 a aproximadamente 1,19 g/cm^3 ou de aproximadamente 1,13 g/cm^3 a aproximadamente 1,19 g/cm^3, mais preferivelmente de aproximadamente 1,13 g/cm^3 a aproximadamente 1,18 g/cm^3.

A densidade da formulação de matriz de libertação prolongada é preferivelmente determinada pelo princípio de Arquimedes usando um líquido de densidade conhecida (ρ_0). A formulação de matriz de libertação prolongada é primeiramente pesada ao ar e depois é imersa num líquido e pesada. A partir destes dois pesos, a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada ρ pode ser determinada pela equação:

$$\rho = \frac{A}{A-B}\rho_0$$

em que ρ é a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada, A é o peso da formulação de matriz de libertação prolongada ao ar, B é o peso da formulação de matriz de libertação prolongada quando imersa num líquido e ρ_0 é a densidade do líquido a uma temperatura dada. Um líquido adequado de densidade conhecida ρ_0 é, por exemplo, hexano.

Preferivelmente, a densidade de uma formulação de matriz de libertação prolongada é medida usando uma balança "Top-loading Mettler Toledo", Modelo AB 135-S/FACT, número de série 1127430072 e um estojo de determinação de densidade 33360. Preferivelmente, utiliza-se hexano como o líquido de densidade conhecida ρ_0.

Os valores da densidade em todo este documento correspem à densidade da formulação de matriz de libertação prolongada à temperatura ambiente.

A densidade da formulação de matriz de libertação prolongada refere-se, preferivelmente, à densidade da formulação não revestida, por exemplo, à densidade de um núcleo de comprimido. Naqueles enquadramentos, em que a formulação de matriz de libertação prolongada está revestida, por exemplo, em que a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma etapa de revestimento d) após a etapa de cura c), a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada é preferivelmente medida antes da execução da etapa de revestimento ou pela remoção do revestimento de uma formulação de matriz de libertação prolongada revestida e subsequentemente medindo a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada não revestida.

Nos enquadramentos descritos antes, pode-se utilizar óxido de polietileno de alto peso molecular tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 2 000 000 a 15.000.000 ou de 2 000 000 a 8 000 000. Em especial, pode-se utilizar óxidos de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 2 000 000, 4 000 000, 7 000 000 ou 8 000 000. Em especial, pode-se utilizar óxidos de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 4 000 000.

Em enquadramentos em que a composição compreende ainda pelo menos um óxido de polietileno de baixo peso molecular, usa-se óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado menor que 1 000

000, óxidos de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 100 000 a 900 000 podem ser usados. A adição destes óxidos de polietileno de baixo peso molecular pode ser usada para especificamente adequar a taxa de libertação de modo a aumentar a taxa de libertação de uma formulação que, do contrário, providenciaria uma taxa de libertação muito lenta para o objectivo específico. Nestas enquadramentos, pode-se utilizar pelo menos um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 100 000.

Nalguns destes enquadramentos, a composição compreende pelo menos um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000 e pelo menos um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado menor que 1 000 000, em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 10 % (em peso) ou pelo menos aproximadamente 20 % (em peso) do óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado menor que 1 000 000. Nalguns destes enquadramentos, a temperatura de cura é menor que aproximadamente 80 °C ou ainda menor que aproximadamente 77 °C.

Em certos enquadramentos, o teor geral de óxido de polietileno na composição é de pelo menos aproximadamente 80 % (em peso). Sem pretender estar ligado a qualquer teoria, considera-se que altos teores de óxido de polietileno providenciam resistência à adulteração conforme descrito aqui, tal como resistência à fractura e resistência à extração com álcool. De acordo com alguns destes enquadramentos, o agente activo é cloridrato de

oxicodona e a composição compreende mais do que aproximadamente 5 % (em peso) do cloridrato de oxicodona.

Em alguns destes enquadramentos, o teor na composição de pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000, é de pelo menos aproximadamente 80 % (em peso). Em certos enquadramentos, o teor na composição de pelo menos um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000, é pelo menos aproximadamente 85 % ou pelo menos aproximadamente 90 % (em peso). Nestes enquadramentos, pode-se utilizar um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos aproximadamente 4 000 000 ou de pelo menos 7 000 000. Nalguns destes enquadramentos, o agente activo é cloridrato de oxicodona ou cloridrato de hidromorfona, embora outros agentes activos possam também ser usados de acordo com este aspecto da invenção e a composição compreende mais do que aproximadamente 5 % (em peso) de cloridrato de oxicodona ou cloridrato de hidromorfona.

Em certos enquadramentos, em que a quantidade de fármaco na composição é, aproximadamente, de pelo menos 20 % (em peso), o teor de óxido de polietileno pode ser tão baixo quanto aproximadamente 75 % (em peso). Noutro enquadramento, em que a quantidade de medicamento na composição está no intervalo de aproximadamente 25 (em peso) a aproximadamente 35 % (em peso), o teor de óxido de polietileno pode estar no intervalo de aproximadamente 65 % (em peso) a aproximadamente 75 % (em peso). Por exemplo, em enquadramentos em que a quantidade de fármaco na composição

é de aproximadamente 32 % (em peso), o teor de óxido de polietileno pode ser, aproximadamente, de 67 % (em peso).

Em certos enquadramentos da presente invenção, adiciona-se estearato de magnésio durante ou após o processo de cura/etapa de cura de modo a evitar que os comprimidos se aglutinem. Nalguns destes enquadramentos, adiciona-se o estearato de magnésio no final do processo de cura/etapa de cura antes do arrefecimento dos comprimidos ou durante o arrefecimento dos comprimidos. Outros agentes anti-aderentes que podem ser usados são: talco, sílica, sílica fumada, dióxido de sílica coloidal, estearato de cálcio, cera de carnaúba, álcoois e ceras gordos de cadeia longa, tais como ácido esteárico e álcool estearílico, óleo mineral, parafina, celulose microcristalina, glicerina, propileno-glicol e polietileno-glicol. Adicionalmente ou alternativamente, o revestimento pode ser iniciado a alta temperatura.

Em certos enquadramentos, em que a etapa de cura c) é executada num tanque de revestimento, a aderência dos comprimidos pode ser evitada ou os comprimidos aderente podem ser separados pelo aumento da velocidade do tanque durante a etapa de cura ou após a etapa de cura, no último caso, por exemplo, antes ou durante o arrefecimento dos comprimidos. A velocidade do tanque é aumentada até a uma velocidade em que todos os comprimidos são separados ou não ocorre nenhuma aderência.

Em certos enquadramentos da presente invenção, um revestimento inicial de película ou uma fração de um revestimento de película é aplicado antes de executar a etapa de cura c). Este revestimento de película providencia um “sobre-revestimento” para a formulação de matriz de

libertação prolongada ou para os comprimidos, para funcionar como um agente anti-aderente, isto é, de modo a evitar que as formulações ou os comprimidos se colem uns aos outros. Nalguns destes enquadramentos, o revestimento de película que é aplicado antes da etapa de cura é um revestimento de uma película Opadry. Após a etapa de cura c), pode-se realizar uma outra etapa de revestimento com uma película.

A presente invenção engloba também qualquer forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada que possa ser obtida por um processo de acordo com qualquer processo conforme descrito antes.

Independentemente, a presente invenção também tem por objecto as formas farmacêuticas orais sólidas de libertação prolongada.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto formas farmacêuticas orais sólidas de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, que compreende um agente activo sob a forma de um comprimido ou de multipartículas, em que o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos achatados sem fracturar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento, que correspondem a não mais do que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as multipartículas achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, caracterizada pela quantidade percentual de princípio

activo libertado a 0,5 hora ou a 0,5 e 0,75 hora ou a 0,5, 0,75 e 1 hora ou a 0,5, 0,75, 1 e 1,5 horas ou a 0,5, 0,75, 1, 1,5 e 2 horas da dissolução desviar-se não mais do que aproximadamente 20 pontos percentuais em cada um dos referidos momentos, em relação à taxa de dissolução *in vitro* correspondente de um comprimido de referência ou de multipartículas de referência não achatados.

Nalguns destes enquadramentos, o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos achatados sem fracturar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais após o achatamento que corresponde a não mais que aproximadamente 50 % ou não mais que aproximadamente 40 % ou não mais que aproximadamente 30 % ou não mais que aproximadamente 20 % ou não mais que aproximadamente 16 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as multipartículas achatadas providenciam uma taxa de dissolução, *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, caracterizada pela quantidade percentual de princípio activo libertado a 0,5 hora ou a 0,5 e 0,75 hora ou a 0,5, 0,75 e 1 hora ou a 0,5, 0,75, 1 e 1,5 horas ou a 0,5, 0,75, 1, 1,5 e 2 horas da dissolução desviar-se não mais que aproximadamente 20 pontos percentuais ou não mais do que aproximadamente 15 pontos percentuais em cada um dos referidos momentos da taxa de dissolução *in vitro* correspondente de um comprimido de referência ou de multipartículas de referência não achatados.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação

prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, que compreende um agente activo sob a forma de um comprimido ou de multipartículas, em que o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos, achatados sem fractura, caracterizados por uma espessura do comprimido ou de multipartículas individuais, após o achatamento, correspondente a não mais que 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as multipartículas achatados e o comprimido de referência ou as multipartículas de referência não achatados providenciam uma taxa de dissolução, *in vitro*, que quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C, está entre aproximadamente 5 e aproximadamente 40 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 hora.

Nalguns destes enquadramentos, o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser pelo menos achatados sem fracturar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais após o achatamento que correspondem a não mais que aproximadamente 50 % ou não mais que aproximadamente 40 % ou não mais que aproximadamente 30 % ou não mais que aproximadamente 20 % ou não mais que aproximadamente 16 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou das multipartículas individuais e o comprimido de referência não achatado ou as multipartículas de referência não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro* que, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, está entre aproximadamente 5 e aproximadamente 40 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 hora ou está

entre aproximadamente 5 e aproximadamente 30 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 hora ou está entre aproximadamente 5 e aproximadamente 20 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 hora ou está entre aproximadamente 10 e aproximadamente 18 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 hora.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, que compreende um agente activo sob a forma de um comprimido ou de multipartículas, em que o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos, achatados sem fracturar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as multipartículas achatados ou não achatados providenciam uma taxa de dissolução, *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS) compreendendo 40 % de etanol, a 37 °C, caracterizada pela quantidade percentual do agente activo libertado a 0,5 hora ou a 0,5 e 0,75 hora ou a 0,5, 0,75 e 1 hora ou a 0,5, 0,75, 1 e 1,5 horas ou a 0,5, 0,75, 1, 1,5 e 2 horas de dissolução que se desvia não mais que aproximadamente 20 pontos percentuais, em cada momento, da taxa de dissolução *in vitro* correspondente, medida em num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C, sem etanol, usando um comprimido de referência achatado e não achatado ou multipartículas de referência achatadas ou não achatadas, respectivamente.

Nalguns destes enquadramentos, o comprimido ou as multipartículas podem ser, pelo menos, achatadas sem fracturar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais após o achatamento que corresponde a não mais que 60 % ou não mais que aproximadamente 50 % ou não mais que aproximadamente 40 % ou não mais que aproximadamente 30 % ou não mais que aproximadamente 20 % ou não mais que aproximadamente 16 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as multipartículas individuais achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro* correspondente, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS) compreendendo 40 % de etanol, a 37°C, caracterizada pela quantidade percentual de agente activo libertado a 0,5 hora ou a 0,5 e 0,75 hora ou a 0,5, 0,75 e 1 hora ou a 0,5, 0,75, 1 e 1,5 horas ou a 0,5, 0,75, 1, 1,5 e 2 horas de dissolução que se desvia não mais que aproximadamente 20 pontos percentuais ou não mais que aproximadamente 15 pontos percentuais em cada um dos referidos momentos, da taxa de dissolução *in vitro* correspondente, medida em num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C, sem etanol, usando um comprimido de referência achatado e não achatado ou multipartículas de referência achatadas ou não achatadas, respectivamente.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, que compreende um agente activo sob a forma de um comprimido ou de multipartículas,

em que o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos, achatados sem fracturar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento, correspondente a não mais que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as multipartículas achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução, *in vitro*, que, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), compreendendo 40% ou 0% de etanol, a 37°C, está entre aproximadamente 5 e aproximadamente 40 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 hora.

Nalguns destes enquadramentos, o comprimido ou as multi-partículas individuais podem ser pelo menos achatados sem fracturar, caracterizados pela espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento, corresponder a não mais que aproximadamente 50 % ou não mais que aproximadamente 40 % ou não mais que aproximadamente 30 % ou não mais que aproximadamente 20 % ou não mais que aproximadamente 16 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as multipartículas individuais achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução, *in vitro*, que, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), compreendendo 40 % ou 0 % de etanol, a 37°C, está entre aproximadamente 5 e aproximadamente 40 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 hora ou está entre aproximadamente 5 e aproximadamente 30 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 hora ou está entre aproximadamente entre 5 e aproximadamente 20 % (em peso) de

agente activo libertado após 0,5 hora ou está entre aproximadamente 10 e aproximadamente 18 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 hora.

Estas formas farmacêuticas podem ser preparadas conforme descrito antes.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, em que a formulação de matriz de libertação prolongada compreende uma composição que compreende pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos um agente activo, preferivelmente selecionado de analgésicos opióides; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de polietileno. A composição pode também compreender pelo menos aproximadamente 85 ou 90 % (em peso) de óxido de polietileno. De acordo com alguns destes enquadramentos em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de polietileno, o agente activo é cloridrato de oxicodona ou cloridrato de hidromorfona e a composição compreende mais do que aproximadamente 5 % (em peso) do cloridrato de oxicodona ou do cloridrato de hidromorfona.

Em alguns destes enquadramentos a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de

polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição que compreende pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) 10 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 85 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, em que a formulação de matriz de libertação prolongada compreende uma composição que compreende pelo menos:

(1) óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) 15 mg ou 20 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição que compreende pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(2) 40 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 65 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada uma composição que compreende pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(2) 60 ou 80 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 60 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz

de libertação prolongada uma composição que compreende pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(2) 8 mg de cloridrato de hidromorfona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 94 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição que compreende pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(2) 12 mg de cloridrato de hidromorfona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 92 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição que compreende pelo menos

(1) um óxido de polietileno tendo, baseado em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(2) 32 mg de cloridrato de hidromorfona; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 90 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição que compreende pelo menos:

(1) um agente activo, preferivelmente seleccionado entre analgésicos opióides;

(2) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(3) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado menor que 1 000 000.

Em alguns destes enquadramentos a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de polietileno. A composição pode compreender também pelo menos aproximadamente 85 ou 90 % (em peso) de óxido de polietileno. De acordo com alguns destes enquadramentos, em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de polietileno, o agente activo é cloridrato de oxicodona ou cloridrato de hidromorfona e a composição compreende mais do que aproximadamente 5 % (em peso) do cloridrato de oxicodona ou do cloridrato de

hidromorfona. A composição pode compreender, também, 15 a 30 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 1 000 000; e 65 a 80 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular menor que 1 000 000, ou a composição pode compreender pelo menos aproximadamente 20 % (em peso) ou pelo menos aproximadamente 30 % (em peso) ou pelo menos aproximadamente 50 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 1 000 000.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada uma composição que compreende pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 800.000 ou pelo menos 900 000; e
(2) um agente activo seleccionado entre analgésicos opióides; e

em que a composição compreende pelo menos aproximadamente 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a matriz de libertação prolongada tem uma densidade que é igual ou menor que aproximadamente 1,20 g/cm^3. Em alguns destes enquadramentos, a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada é igual ou menor que aproximadamente 1,19 g/cm^3, preferivelmente igual ou menor que

aproximadamente 1,18 g/cm^3 ou igual ou menor que aproximadamente 1,17 g/cm^3. Por exemplo, a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada está no intervalo de aproximadamente 1,10 g/cm^3 a aproximadamente 1,20 g/cm^3, de aproximadamente 1,11 g/cm^3 a aproximadamente 1,20 g/cm^3, ou de aproximadamente 1,11 g/cm^3 a aproximadamente 1,19 g/cm^3. Preferivelmente, está no intervalo de aproximadamente 1,12 g/cm^3 a aproximadamente 1,19 g/cm^3 ou de aproximadamente 1,13 g/cm^3 a aproximadamente 1,19 g/cm^3, mais preferivelmente de aproximadamente 1,13 g/cm^3 a aproximadamente 1,18 g/cm^3. Preferivelmente, a densidade é determinada pelo princípio de Arquimedes, conforme descrito antes.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada uma composição que compreende pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) um agente activo; e

em que a formulação de matriz de libertação prolongada, quando submetida a um teste de entalhe tem uma força de fracionamento de pelo menos aproximadamente 110 N.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a formulação de matriz de libertação prolongada tem uma força de fracionamento de pelo menos aproximadamente 110 N, preferivelmente de pelo menos aproximadamente 120 N, pelo

menos aproximadamente 130 N ou pelo menos aproximadamente 140 N, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 150 N, pelo menos aproximadamente 160 N ou pelo menos aproximadamente 170 N, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 180 N, pelo menos aproximadamente 190 N ou pelo menos aproximadamente 200 N.

Em certos enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada uma composição que compreende pelo menos:

(1) um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos um agente activo; e

em que a formulação de matriz de libertação prolongada, quando submetida a um teste de entalhe, tem uma distância de "profundidade de penetração até o rompimento" de pelo menos aproximadamente 1,0 mm.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a formulação de matriz de libertação prolongada tem uma distância "de profundidade de penetração até o rompimento" de pelo menos aproximadamente 1,0 mm ou pelo menos aproximadamente 1,2 mm, preferivelmente de pelo menos aproximadamente 1,4 mm, pelo menos aproximadamente 1,5 mm ou pelo menos aproximadamente 1,6 mm, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 1,8 mm, pelo menos aproximadamente 1,9 mm ou pelo menos aproximadamente 2,0 mm, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 2,2

mm, pelo menos aproximadamente 2,4 mm ou pelo menos aproximadamente 2,6 mm.

Em alguns destes enquadramentos da presente invenção, a formulação de matriz de libertação prolongada tem uma força de fracionamento de pelo menos aproximadamente 110 N, preferivelmente de pelo menos aproximadamente 120 N, pelo menos aproximadamente 130 N ou pelo menos aproximadamente 140 N, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 150 N, pelo menos aproximadamente 160 N ou pelo menos aproximadamente 170 N, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 180 N, pelo menos aproximadamente 190 N ou pelo menos aproximadamente 200 N, e/ou uma distância de "profundidade de penetração até ao rompimento" de pelo menos aproximadamente 1,0 mm ou pelo menos aproximadamente 1,2 mm, preferivelmente de pelo menos aproximadamente 1,4 mm, pelo menos de aproximadamente 1,5 mm ou pelo menos aproximadamente 1,6 mm, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 1,8 mm, pelo menos aproximadamente 1,9 mm ou pelo menos aproximadamente 2,0 mm, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 2,2 mm, pelo menos aproximadamente 2,4 mm ou pelo menos aproximadamente 2,6 mm. Uma combinação de qualquer um dos valores mencionados antes, de força de fracionamento e distância de "profundidade de penetração até o rompimento", está incluída no âmbito da presente invenção.

Nalguns destes enquadramentos, a formulação de matriz de libertação prolongada, quando submetida a um teste de entalhe, resiste a uma força de força de pelo menos aproximadamente 0,06 J ou pelo menos aproximadamente 0,08 J, preferivelmente de pelo menos aproximadamente 0,09 J, pelo menos aproximadamente 0,11 J ou pelo menos aproximadamente 0,13 J, mais preferivelmente de pelo menos

aproximadamente 0,15 J, pelo menos aproximadamente 0,17 J ou pelo menos aproximadamente 0,19 J, mais preferivelmente de pelo menos aproximadamente 0,21 J, pelo menos aproximadamente 0,23 J ou pelo menos aproximadamente 0,25 J, sem fracturar.

Os parâmetros "força de fraccionamento", "distância de profundidade de penetração até o rompimento" e "força" são determinados num teste de entalhe conforme descrito antes, usando um Analisador de Textura tal como o "TA-XT2 Texture Analyzer" (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). A força de fracionamento e/ou a "distância de profundidade de penetração até o rompimento" podem ser determinadas usando uma formulação de matriz de libertação prolongada, não revestida ou revestida. Preferivelmente, a força de fracionamento e/ou a distância de "profundidade de penetração até o rompimento" são determinadas na formulação de matriz de libertação prolongada não revestida. Sem pretender estar ligado a qualquer teoria, considera-se que um revestimento, tal como o revestimento aplicado na etapa d) do processo de fabrico da forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, conforme descrito antes, não contribui significativamente para a força de fracionamento e/ou distância de "profundidade de penetração até o rompimento". Portanto, não se espera que a força de fracionamento e/ou a distância de "profundidade de penetração até o rompimento" determinadas para uma formulação de matriz de libertação prolongada revestida específica variem substancialmente dos valores determinados para a formulação de matriz de libertação prolongada não revestida correspondente.

Em certos enquadramentos a formulação de matriz de libertação prolongada está sob a forma de um comprimido ou

de multipartículas e o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser pelo menos achatados sem fracturar caracterizando-se por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento correspondente, a não mais do que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, antes do achatamento. Preferivelmente, o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos, achatados sem fracturar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento correspondente, a não mais que aproximadamente 50 % ou não mais que aproximadamente 40 % ou não mais que aproximadamente 30 % ou não mais que aproximadamente 20 % ou não mais que aproximadamente 16 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, antes do achatamento.

Preferivelmente, o achatamento dos comprimidos ou das multipartículas individuais é feito com uma prensa de bancada, tal como uma prensa de bancado do tipo de entalhe ou com um martelo, conforme descrito antes.

Em alguns destes enquadramentos a formulação de matriz de libertação prolongada está sob a forma de um comprimido ou de multipartículas e o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos, achatados sem fracturar, caracterizados pela espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento corresponderem a não mais que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as multipartículas achatadas providenciarem uma taxa de dissolução, *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico

simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, caracterizada por uma quantidade percentual do agente activo libertado a 0,5 hora ou a 0,5 e 0,75 horas ou a 0,5, 0,75 e 1 hora ou a 0,5, 0,75, 1 e 1,5 horas ou a 0,5, 0,75, 1, 1,5 e 2 horas de dissolução desviar-se não mais que aproximadamente 20 pontos percentuais em cada um dos referidos momentos da taxa de dissolução *in vitro* correspondente de um comprimido de referência ou multipartículas de referência não achatados. Preferivelmente, o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos, achatados sem fractura, caracterizados pela espessura do comprimido ou do multiparticulado individual, após o achatamento, corresponder a não mais que aproximadamente 50 % ou não mais que aproximadamente 40 % ou não mais que aproximadamente 30 % ou não mais que aproximadamente 20 % ou não mais que aproximadamente 16 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as multipartículas achatados providenciarem uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, caracterizada pela quantidade percentual de agente activo libertado a 0,5 hora ou a 0,5 e 0,75 horas ou a 0,5, 0,75 e 1 hora ou a 0,5, 0,75, 1 e 1,5 horas ou a 0,5, 0,75, 1, 1,5 e 2 horas de dissolução desviar-se, não mais que aproximadamente 20 pontos percentuais ou não mais que aproximadamente 15 pontos percentuais em cada um dos referidos momentos, da taxa de dissolução *in vitro* correspondente de um comprimido de referência ou de multipartículas de referência não achatados.

Em certos enquadramentos a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação

prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, em que a formulação de matriz de libertação prolongada está na forma de um comprimido ou de multipartículas e o comprimido ou as multipartículas individuais podem ser, pelo menos, achatados sem fracturar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais que aproximadamente 60 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as multipartículas achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução, *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), compreendendo 40 % de etanol, a 37°C, caracterizada pela quantidade percentual de agente activo libertado a 0,5 hora ou a 0,5 e 0,75 horas ou a 0,5, 0,75 e 1 hora ou a 0,5, 0,75, 1 e 1,5 horas ou a 0,5, 0,75, 1, 1,5 e 2 horas de dissolução desviar-se, não mais que aproximadamente 20 pontos percentuais em cada um dos referidos momentos, da taxa de dissolução *in vitro* correspondente, medida num aparelho USP 1 (cesto). a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, sem etanol, usando um comprimido de referência achatado e não achatado ou multipartículas de referência achatadas e não achatadas, respectivamente. Preferivelmente, o comprimido ou as multipartículas podem ser pelo menos achatados sem fracturar, caracterizados por terem uma espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais que aproximadamente 60 % ou não mais que aproximadamente 50 % ou não mais que aproximadamente 40 % ou não mais que aproximadamente 30 % ou não mais que aproximadamente 20 % ou não mais que aproximadamente 16 % da espessura do comprimido ou das multipartículas individuais, antes do

achatamento e em que o comprimido ou as multipartículas individuais achatados ou não achatados providenciam uma taxa de dissolução, *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), compreendendo 40 % de etanol, a 37°C, caracterizada pela quantidade percentual de agente activo libertado após 0,5 hora ou 0,5 e 0,75 horas ou 0,5, 0,75 e 1 hora ou 0,5, 0,75, 1 e 1,5 horas ou 0,5, 0,75, 1, 1,5 e 2 horas de dissolução, desviar-se não mais do que aproximadamente 20 pontos percentuais ou não mais do que aproximadamente 15 pontos percentuais, em cada um dos referidos momentos, da taxa de dissolução *in vitro* correspondente, medida em num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C sem etanol, usando um comprimido de referência achatado e não achatado ou multipartículas de referência achatadas e não achatadas, respectivamente.

Nalguns destes enquadramentos, a formulação de matriz de libertação prolongada, quando submetida a uma força máxima de aproximadamente 196 N ou aproximadamente 439 N num teste de dureza de comprimido, não fractura.

Preferivelmente, o teste de dureza do comprimido para determinar a resistência à fractura da formulação de matriz de libertação prolongada é executado em num aparelho de Schleuniger, conforme descrito antes. Por exemplo, a resistência à fractura é determinada usando um aparelho de Schleuniger 2E/106 e aplicando uma força de, no máximo, aproximadamente 196 N ou um equipamento de Schleuniger Modelo 6D e aplicando uma força, no máximo, de aproximadamente 439 N.

Também se observou que as formulações da presente invenção são estáveis durante a armazenagem, em que a formulação de matriz de libertação prolongada, após ter sido armazenada a 25 °C e 60% de humidade relativa (HR) ou a 40 °C e 75 % de humidade relativa (HR), durante pelo menos 1 mês, mais preferivelmente durante pelo menos 2 meses, durante pelo menos 3 meses ou durante pelo menos 6 meses, providencia uma taxa de dissolução, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, se caracteriza pela quantidade percentual do agente activo libertada após 1 hora ou 1 e 2 horas, ou 1 e 4 horas ou 1, 2 e 4 horas ou 1, 4 e 12 horas ou 1, 2, 4 e 8 horas ou 1, 2, 4, 8 e 12 horas de dissolução, desvia-se, não mais que aproximadamente 15 pontos percentuais, preferivelmente não mais que aproximadamente 12 pontos percentuais ou não mais que aproximadamente 10 pontos percentuais, mais preferivelmente não mais que aproximadamente 8 pontos percentuais ou não mais que aproximadamente 6 pontos percentuais, mais preferivelmente não mais que aproximadamente 5 pontos percentuais, em cada um dos referidos momentos, da taxa de dissolução *in vitro* correspondente a uma formulação de referência, antes da armazenagem. Preferivelmente, a formulação de matriz de libertação prolongada é armazenada em frascos de contagem, tais como frascos de contagem 100. Qualquer combinação dos tempos de armazenagem mencionados antes, tempos de dissolução e limites de desvio mencionados antes, está dentro do âmbito da presente invenção.

De acordo com um aspecto adicional de estabilidade na armazenagem, a formulação de matriz de libertação prolongada, após ter sido armazenada a 25 °C e 60 % de humidade relativa (HR) ou a 40 °C e 8 5% de humidade

relativa (HR), durante pelo menos 1 mês, mais preferivelmente durante pelo menos 2 meses, durante pelo menos 3 meses ou durante pelo menos 6 meses, contém uma quantidade % (em peso) de pelo menos um agente activo, em relação ao valor declarado no rótulo do agente activo para a formulação de matriz de libertação prolongada, que se desvia não mais do que aproximadamente 10 pontos percentuais, preferivelmente não mais do que aproximadamente 8 pontos percentuais ou não mais do que aproximadamente 6 pontos percentuais, mais preferivelmente não mais do que aproximadamente 5 pontos percentuais ou não mais do que aproximadamente 4 pontos percentuais ou não mais do que aproximadamente 3 pontos percentuais da quantidade correspondente de agente activo em % (em peso), em relação ao valor declarado no rótulo do agente activo para a formulação de matriz de libertação prolongada de uma formulação de referência antes da armazenagem. Preferivelmente, a formulação de matriz de libertação prolongada é armazenada em frascos de contagem, tais como frascos de contagem 100. Qualquer combinação dos tempos de armazenagem e limites de desvio mencionados antes está dentro do âmbito da presente invenção.

De acordo com alguns destes enquadramentos, o agente activo é cloridrato de oxicodona.

Preferencialmente, a quantidade de pelo menos um dos agentes activos, em % (em peso), em relação ao valor declarado no rótulo do agente activo, para a formulação de matriz de libertação prolongada, é determinada pela extração de pelo menos um dos agentes activos da formulação de matriz de libertação prolongada e pela análise subsequente usando cromatografia líquida de alta resolução. Em certos enquadramentos, em que pelo menos um dos agentes

activos é cloridrato de oxicodona, preferivelmente, a quantidade de cloridrato de oxicodona, em % (em peso), em relação ao valor declarado no rótulo de cloridrato de oxicodona para a formulação de matriz de libertação prolongada, é determinada pela extração do cloridrato de oxicodona da formulação de matriz de libertação prolongada com uma mistura, a 1:2, de acetonitrilo e fluido gástrico simulado sem enzima (FGS), sob agitação magnética constante, até a formulação de matriz de libertação prolongada estar completamente dispersa ou durante uma noite e por análise subsequente usando cromatografia líquida de alta resolução, preferivelmente cromatografia líquida de alta resolução de fase inversa. Em alguns destes enquadramentos, em que a formulação de matriz de libertação prolongada está sob a forma de comprimidos, preferivelmente, a quantidade de cloridrato de oxicodona em % (em peso), em relação ao valor declarado no rótulo de cloridrato de oxicodona para os comprimidos, é determinada pela extracção de cloridrato de oxicodona, de dois conjuntos de dez comprimidos, cada um com 900 ml de uma mistura a 1:2 de acetonitrilo e fluido gástrico simulado sem enzima (FGS), sob agitação magnética constante, até os comprimidos estarem completamente dispersos ou durante uma noite e análise subsequente usando cromatografia líquida de alta resolução, preferivelmente cromatografia líquida de alta resolução de fase inversa. Preferivelmente, os resultados do ensaio são valores médios de duas medições.

Em certos enquadramentos a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, em que a forma farmacêutica providencia uma taxa de dissolução que, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, está entre 12,5 e 55 % (em peso)

de agente activo libertado após 1 hora, entre 25 e 65 % (em peso) de agente activo libertado após 2 horas, entre 45 % e 85 % (em peso) de agente activo libertado após 4 horas e entre 55 e 95 % (em peso) de agente activo libertado após 6 horas e, opcionalmente, entre 75 e 100 % (em peso) de agente activo libertado após 8 horas. Preferivelmente, a forma farmacêutica providencia uma taxa de dissolução, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, está entre 15 e 45 % (em peso) de agente activo libertado após 1 hora, está entre 30 e 60 % (em peso) de agente activo libertado após 2 horas, entre 50 e 80 % (em peso) de agente activo libertado após 4 horas e entre 60 e 90 % (em peso) de agente activo libertado após 6 horas e, opcionalmente, entre 80 e 100 % (em peso) de agente activo libertado após 8 horas. Mais preferivelmente, a forma farmacêutica providencia uma taxa de dissolução, que quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, está entre 17,5 e 35 % (em peso) de agente activo libertado após 1 hora, entre 35 e 55 % (em peso) de agente activo libertado após 2 horas, entre 55 e 75 % (em peso) de agente activo libertado após 4 horas e entre 65 e 85 % (em peso) de agente activo libertado após 6 horas e, opcionalmente, entre 85 e 100% (em peso) de agente activo libertado após 8 horas.

Nalguns destes enquadramentos, o agente activo é cloridrato de oxicodona ou cloridrato de hidromorfona.

Estas formas farmacêuticas podem ser preparadas pelo processo conforme descrito aqui.

Em enquadramentos como os descritos antes o comprimido pode ser formado por compressão directa da composição e cura pelo menos pela submissão do referido comprimido a uma temperatura de pelo menos aproximadamente 60 °C, pelo menos aproximadamente 62 °C, pelo menos aproximadamente 68 °C, pelo menos aproximadamente 70 °C, pelo menos aproximadamente 72 °C ou pelo menos aproximadamente 75 °C durante um período de tempo de pelo menos aproximadamente 1 minuto, pelo menos aproximadamente 5 minutos ou pelo menos aproximadamente 15 minutos.

Em certos enquadramentos da presente invenção, o comprimido, conforme descrito antes, pode ser revestido novamente com uma camada de pó de óxido de polietileno pela aplicação ao comprimido, curado ou não curado, de uma camada de pó de óxido de polietileno envolvendo o núcleo e cura do comprimido coberto pela camada em pó, conforme descrito antes. Esta camada externa de óxido de polietileno providencia um intervalo de tempo, antes de se iniciar a libertação do agente activo e/ou uma taxa de libertação geral mais lenta.

Em certos enquadramentos da presente invenção fabrica-se um comprimido de duas ou mais camadas sobrepostas, em que pelo menos uma das camadas contém uma formulação de libertação prolongada conforme descrito antes e pelo menos uma das outras camadas contém uma formulação de libertação imediata do agente activo contido na formulação de libertação prolongada ou um segundo agente activo diferente. Nalguns desses enquadramentos o comprimido é um comprimido de camada dupla com uma camada de formulação de libertação prolongada conforme descrito aqui e uma camada de formulação de libertação imediata. Nalguns destes enquadramentos, em especial nos comprimidos de camada

dupla, os analgésicos opióides estão contidos na camada de libertação prolongada e, adicionalmente, analgésicos não opióides estão contidos na camada de libertação imediata. Os analgésicos não opióides podem ser agentes anti-inflamatórios não esteróides, mas também analgésicos não opióides tais como acetaminofeno. O acetaminofeno pode ser usado, por exemplo, em combinação com hidrocodona como analgésico opióide. Esses comprimidos podem ser preparados por técnicas específicas de compressão de comprimido que permitem a compressão de pelo menos duas composições para formar comprimidos com pelo menos duas camadas distintas sobrepostas, cada uma compreendendo pelo menos uma das duas composições. Por exemplo, esses comprimidos podem ser produzidos numa prensa de comprimido pelo enchimento da ferramenta de compressão com a primeira composição e compressão da referida primeira composição e, subsequentemente, pelo enchimento da parte superior da primeira composição comprimida com a segunda composição e compressão subsequente das duas composições para formar o comprimido final em camadas. A composição de libertação imediata pode ser qualquer composição conforme conhecido na técnica.

A presente invenção também abrange o uso de óxido de polietileno de alto peso molecular que tem, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000, como material formador da matriz no fabrico de uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada compreendendo um agente activo seleccionado de opióides para providenciar, à forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, resistência à extracção com álcool. O uso pode ser efectuado conforme descrito aqui em relação ao processo descrito ou às formulações descritas

ou a qualquer outra maneira conforme é convencional na técnica.

Observou-se que as formulações da presente invenção compreendendo óxido de polietileno de alto peso molecular podem ser achatadas até a uma espessura entre aproximadamente 15 e aproximadamente 18 % da espessura não achatada e que o comprimido achatado reassume parcialmente ou reassume substancialmente o seu formato não achatado inicial durante a dissolução, não considerando o aumento de volume que também ocorre durante a dissolução, isto é, a espessura do comprimido aumenta e o diâmetro diminui consideravelmente durante a dissolução. Sem pretender estar ligado a qualquer teoria, considera-se que o óxido de polietileno de alto peso molecular tem uma memória de forma e a capacidade para recuperar a forma inicial após deformação, por exemplo, após achatamento, num ambiente que permita a recuperação, tal como um ambiente aquoso usado nos ensaios de dissolução. Considera-se que esta capacidade contribui para a resistência à adulteração, em especial a resistência ao álcool das formas farmacêuticas da presente invenção.

A presente invenção também abrange o processo de tratamento em que uma forma farmacêutica é administrada para o tratamento de uma doença ou de algum estado clínico de um paciente que requeira tratamento, em especial dor e o uso de uma forma farmacêutica de acordo com a presente invenção para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença ou de algum estado clínico de um paciente que requer tratamento, em especial contra dor.

Num aspecto da presente invenção, providencia-se uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada,

duas vezes por dia, a qual providencia um t_{max} média de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas ou de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5,5 horas ou de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 horas após administração no estado estacionário ou de uma dose única a indivíduos humanos. A forma farmacêutica pode compreender oxicodona ou um sal da mesma ou hidromorfona ou um sal da mesma.

Num aspecto da presente invenção, providencia-se uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, uma vez ao dia, a qual providencia um t_{max} médio de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 horas ou de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 horas ou de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 horas após a administração, no estado estacionário ou de uma dose única a indivíduos humanos. A forma farmacêutica pode compreender oxicodona ou um sal da mesma ou hidromorfona ou um sal da mesma.

Num aspecto adicional da presente invenção, providencia-se uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, duas vezes por dia, em que a forma farmacêutica compreende oxicodona ou um sal da mesma, numa quantidade de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 160 mg e em que a forma farmacêutica providencia uma concentração plasmática média máxima (C_{max}) de oxicodona de até aproximadamente 240 ng/mL ou de aproximadamente 6 ng/mL até aproximadamente 240 ng/mL após a administração em estado estacionário ou de uma dose única a indivíduos humanos.

Num aspecto adicional da presente invenção, providencia-se uma forma farmacêutica oral sólida de

libertação prolongada, em que a forma farmacêutica pode compreender oxicodona ou um sal da mesma, numa quantidade de aproximadamente 10 mg até aproximadamente 40 mg e em que a forma farmacêutica providencia uma concentração plasmática média máxima (C_{max}) de oxicodona de aproximadamente 6 ng/mL até aproximadamente 60 ng/mL após a administração em estado estacionário ou de uma dose única a indivíduos humanos.

Num aspecto adicional da presente invenção, providencia-se uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, a qual é bioequivalente ao produto comercial OxyContin™.

Num aspecto adicional da presente invenção, providencia-se uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, a qual é bioequivalente ao produto comercial Palladone™ conforme comercializado nos Estados Unidos da América em 2005.

Num aspecto adicional da presente invenção, providencia-se uma forma farmacêutica oral sólida de libertação prolongada, em que o agente activo é cloridrato de oxicodona e
em que a forma farmacêutica, compreendendo 10 mg de cloridrato de oxicodona, quando analisada num estudo clínico comparativo, é bioequivalente a um comprimido de referência contendo 10 mg de cloridrato de oxicodona numa formulação de matriz contendo:

a) Cloridrato de oxicodona: 10,0 mg/comprimido
b) Lactose (seca por pulverização): 69,25 mg/comprimido
c) Povidona: 5,0 mg/comprimido
d) Eudragit® RS 30D (sólidos): 10,0 mg/comprimido

e) Triacetin®: 2,0 mg/comprimido
f) Álcool estearílico: 25,0 mg/comprimido
g) Talco: 2,5 mg/comprimido
h) Estearato de magnésio: 1,25 mg/comprimido.

e em que o comprimido de referência é preparado pela etapas a seguir:

1. Combina-se Eudragit® RS 30D e Triacetin® fazendo-os passar através de uma peneira de malha 60 e mistura-se sob baixo cisalhamento durante aproximadamente 5 minutos ou até se observar uma dispersão uniforme.
2. Coloca-se oxicodona HCl, lactose e povidona num granulador/secador de leito fluidizado (SLF), e a suspensão é pulverizada no pó do leito fluidizado.
3. Após pulverização, faz-se passar a granulação através de uma peneira #12, se necessário, para reduzir aglutinações.
4. Coloca-se a granulação anidra num misturador.
5. Enquanto isso, a quantidade requerida de álcool estearílico é fundida a uma temperatura de aproximadamente 70 °C.
6. O álcool estearílico fundido é incorporado na granulação enquanto se mistura.
7. A granulação encerada é transferida para um granulador/secador de leito fluidizado ou bandejas e deixa-se arrefecer para a temperatura ambiente ou abaixo da temperatura ambiente.
8. Faz-se então passar a granulação arrefecida por uma peneira #12.
9. A granulação encerada é colocada num misturador e lubrificada com as quantidades requeridas de talco e estearato de magnésio durante aproximadamente 3 minutos.

10. O granulado é prensado em comprimidos de 125 mg numa máquina formadora de comprimidos adequada.

Podem obter-se parâmetros farmacocinéticos tais como C_{max} e t_{max}, ASC_t, ASC_{inf} etc. descrevendo a curva do plasma do sangue em ensaios clínicos, primeiramente por administração de uma dose única do agente activo, por exemplo oxicodona, a uma série de indivíduos do ensaio, tais como indivíduos humanos saudáveis. Faz-se então a média dos valores individuais no plasma sanguíneo, dos indivíduos do ensaio, por exemplo, obtém-se um valor médio de ASC, C_{max} e t_{max}. No contexto da presente invenção, parâmetros farmacocinéticos tais como ASC, C_{max} e t_{max} referem-se a valores médios. Adicionalmente, no contexto da presente invenção, parâmetros *in vivo* tais como valores para ASC, C_{max}, t_{max} ou eficácia analgésica referem-se a parâmetros ou valores obtidos após a administração em um estado estacionário ou de uma dose única, a pacientes humanos.

O valor de C_{max} indica a concentração máxima do agente activo no plasma sanguíneo. O valor t_{max} indica o momento em que se atinge o valor C_{max}. Por outras palavras, t_{max} é o tempo ao fim do qual se observa a concentração máxima no plasma.

O valor de ASC (Área Sob a Curva) corresponde à área da curva de concentração. O valor de AUC é proporcional à quantidade de agente activo absorvida na circulação sanguínea no total e é, dessa maneira, uma media da biodisponibilidade.

O valor de ASC_t corresponde à área sob a curva de tempo-concentração no plasma a partir do momento da

administração até à última concentração plasmática mensurável e é calculado pela regra trapezoidal linear logarítmica de cima para baixo.

ASC_{inf} é a área sob a curva de tempo-concentração plasmática extrapolada até o infinito e é calculada usando a fórmula:

$$AUC_{inf} = AUC_t + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

em que C_t é a última concentração plasmática mensurável e λ_z é a constante da taxa de fase terminal aparente.

λ_z é a constante da taxa da fase terminal aparente, em que λ_z representa o valor da inclinação da regressão linear da concentração logarítmica em função do perfil de tempo durante a fase terminal.

$t_{1/2z}$ é o semi-período de vida da fase terminal plasmática aparente e é normalente determinada como $t_{1/2z} = (\ln 2)/\lambda_z$.

O intervalo de tempo t_{lag} é estimado como o momento no tempo imediatamente anterior ao primeiro valor de concentração plasmática mensurável.

O termo indivíduo humano "saudável" refere-se a um indivíduo do género masculino ou feminino com valores médios de altura, peso e parâmetros fisiológicos, tais como pressão arterial etc. Indivíduos humanos saudáveis, para os objectivos da presente invenção, são seleccionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão que são baseados e estão de acordo com recomendações da Conferência Internacional para a Harmonização de Ensaios Clínicos (ICH)

("International Conference for Harmonization of Clinical Trials").

Dessa maneira, os critérios de inclusão compreendem indivíduos do género masculino e feminino com idades entre 18 e 50 anos, inclusive, um peso corporal variando de 50 a 100 kg (110 a 220 lbs) e um Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 18 e ≤ 34 (kg/m^2), os quais são saudáveis e isentos de achados anormais significativos conforme determinado pela história clínica, exame físico, sinais vitais e eletrocardiograma, as mulheres em idade fértil devem estar a usar um processo de contracepção adequado e confiável, tal como uma barreira com espuma ou gel espermicida adicional, um dispositivo intra-uterino, contracepção hormonal (apenas contraceptivo hormonal não é aceitável), que os indivíduos do género feminino que estejam na pós-menopausa estejam na pós-menopausa há um 1 ano ou mais e que tenham a hormona de estimulação de folículo (FSH) sérico elevada e que os indivíduos queiram ingerir todo o alimento fornecido durante o estudo.

Um outro critério de inclusão pode ser os indivíduos restringirem exercícios extenuantes durante todo o período do estudo e não iniciarem um novo programa de exercícios nem participem em exercícios físicos extenuantes não usuais.

Os critérios de exclusão compreendem mulheres grávidas (ensaio positivo de gonadotropina coriónica humana beta) ou em período de lactação, qualquer histórico de abuso de drogas ou de álcool nos últimos cinco anos, um histórico de quaisquer estados clínicos atuais que possam interferir na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção do fármaco, uso de uma medicação contendo opióide nos últimos trinta

(30) dias, um histórico de sensibilidade conhecida a oxicodona, naltrexona ou compostos relacionados, qualquer histórico de náusea ou emese frequentes independente de etiologia, qualquer histórico de tontura ou trauma craniano com sequela actual, participação num estudo clínico de fármacos nos trinta (30) dias anteriores à dose inicial neste estudo, qualquer doença significativa durante os trinta (30) dias anteriores à dose inicial neste estudo, o uso de qualquer medicamento incluindo terapia de susbtituição de hormona da tiróide (contraceptivo hormonal é permitido), suplementos vitamínicos, fitoterapêuticos e/ou minerais, durante os 7 dias anteriores à dose inicial, recusa em se abster de alimento nas 10 horas anteriores e nas 4 horas posteriores à administração ou nas 4 horas após a administração dos fármacos em estudo e de se abster completamente de cafeína ou de xantina durante cada tempo de confinamento, consumo de bebidas alcoólicas dentro de quarenta e oito (48) horas desde a administração inicial do fármaco em estudo (dia 1) ou em qualquer momento após a administração inicial do fármaco em estudo, histórico de tabagismo ou de uso de produtos com nicotina dentro de 45 dias da administração do fármaco em estudo ou uma análise positiva de cotinina na urina, sangue ou produtos do sangue verificada 30 dias antes da administração dos fármacos em estudo ou em qualquer momento durante o estudo, excepto conforme requerido pelo protocolo do estudo clínico, resultados positivos de drogas na urina (soro), álcool na verificação de cada período e antigénio de superfície de hepatite B (AgsHB), anticorpo de superfície de hepatite B, AcsHB (a menos que imunizado), anticorpo de hepatite C (Anti-HCV), uma análise positiva à inoculação de naloxona•HCl, presença de síndrome de Gilbert ou quaisquer anormalidades hepatobiliares conhecidas e que o

investigador acredite que o indivíduo seja inadequado por razões não especificamente indicadas antes.

Os indivíduos que cumpram todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão entrarão de forma aleatória no estudo.

A população inscrita é o grupo de indivíduos que dá o seu consentimento livre e esclarecido.

A população aleatória de segurança é o grupo de indivíduos considerado de forma aleatória, que recebe o fármaco em estudo e tem pelo menos uma avaliação de segurança após a administração.

A população total da análise para métricas de farmacocinética (FC) será o grupo aleatório de indivíduos que recebe o fármaco em estudo e tem pelo menos uma medição FC válida. Os indivíduos que experimentam emese no prazo de 12 horas após a administração podem ser incluídos com base na inspeção visual dos perfis FC antes do fecho da base de dados. Os indivíduos e perfis/medições excluídos do conjunto da análise serão documentados no plano de análise estatística.

Para o ensaio de inoculação de naloxona•HCl, obtêm-se os sinais vitais e a oximetria da pulsação (SPO_2) antes do ensaio de inoculação de naloxona•HCl. A inoculação de naloxona•HCl pode ser feita intravenosamente ou subcutaneamente. Para a via intravenosa, a agulha ou a cânula deve permanecer no braço durante a administração. Administra-se 0,2 mg de naloxona•HCl (0,5 mL) por injeção intravenosa. O indivíduo é observado durante 30 segundos quanto a evidências de sinais ou de sintomas de

abstinência. Depois administra-se 0,6 mg de naloxona•HCl (1,5 mL) por injeção intravenosa. O indivíduo é observado durante 20 minutos quanto a sinais e sintomas de abstinência. Para a via subcutânea, administra-se 0,8 mg de naloxona•HCl (2,0 mL) e o indivíduo é observado durante 20 minutos quanto a sinais e sintomas de abstinência. Após a observação de 20 minutos, obtêm-se os sinais vitais pós-ensaio de inoculação de naloxona•HCl e SPO_2.

Os sinais vitais incluem pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pulso, frequência respiratória e temperatura oral.

Para o questionário "Como se sente?", os indivíduos serão inquiridos com uma pergunta não condutora sobre como se sentem tal como "Ocorreram algumas alterações no seu estado de saúde desde a triagem/desde a última vez que respondeu a esta pergunta?" em cada medição de sinal vital. A resposta do indivíduo será avaliada para determinar se um evento adverso deve ser relatado. Os indivíduos serão também encorajados a relatar voluntariamente eventos adversos que ocorram em qualquer outro momento durante o estudo.

Cada indivíduo que recebe tratamento alimentar consumirá uma refeição padrão com alto teor de gordura de acordo com o "Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies" (US Department of Health and Human Services, Food and Drugs Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Dezembro de 2002). A refeição será fornecida 30 minutos antes da administração da dose e será ingerida a uma velocidade estável durante um período de 25 minutos, de modo que esteja completa 5 minutos antes da administração.

As avaliações laboratoriais clínicas executadas no decurso dos estudos clínicos incluem bioquímica (com um jejum de pelo menos 10 horas), hematologia, sorologia, análise de urina, rastreio de abuso de drogas e ensaios adicionais.

As avaliações da bioquímica (com um jejum de pelo menos 10 horas) incluem determinação de albumina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase (alanina transaminase, ALT), aspartato aminotransferase (aspartato transaminase, AST), cálcio, cloreto, creatinina, glicose, fosfato inorgânico, potássio, sódio, bilirrubina total, proteína total, ureia, lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina directa e CO_2.

As avaliações de hematologia incluem determinação de hematócrito, hemoglobina, contagem de plaquetas, contagem de eritrócitos, contagem de leucócitos, diferencial de leucócitos (% e absoluto): basófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos e neutrófilos.

As avaliações de sorologia incluem determinação de antigénio de superfície de hepatite B (AgsHB), anticorpo de superfície de hepatite B (AcsHB) e anticorpo de hepatite C (anti-HCV).

As avaliações da análise de urina incluem determinação da cor, aparência, pH, glicose, cetonas, urobilinogénio, nitrito, sangue oculto, proteína, leucócito esterase, avaliações microscópica e macroscópica, densidade.

O despiste de drogas de abuso incluem rastreio da urina em relação a opióides, anfetaminas, canabinóides, benzodiazepinas, cocaína, cotinina, barbitúricos,

fenciclidina, metadona e propoxifeno e ensaios de dosagem alcoólica, tais como álcool no sangue e ensaio de álcool na respiração.

Ensaios adicionais para mulheres incluem apenas o ensaio sérico de gravidez, análise de gravidez na urina e análise da hormona de estimulação de folículo (FSH) no soro (apenas para mulheres que relataram estar na pós-menopausa).

DESCRIÇÃO DETALHADA DOS ENQUADRAMENTOS PREFERIDOS

A presente invenção será agora, descrita de forma mais completa com referência aos exemplos em anexo. Deve ser entendido, entretanto, que a descrição que se segue é apenas ilustrativa e não deve ser considerada, de maneira alguma, como uma restrição à invenção.

EXEMPLO 1

No exemplo 1 preparou-se um comprimido de 200 mg incluindo 10 mg de oxicodona•HCl usando óxido de polietileno de elevado peso molecular, em combinação com hidroxipropil-celulose.

Composição:

Ingrediente	**Mg/unidade**	**%**
Oxicodona•HCl	10	5
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR-301)	160	80
Hidroxipropil-celulose (Klucel™ HXF)	30	15
Total	200	100

Processo de fabrico: as etapas de processamento para fabricar comprimidos foram as seguintes:

1. Misturou-se, a seco, oxicodona•HCl, óxido de polietileno e hidroxipropil-celulose num misturador de lâmina dupla "Black & Decker Handy Chopper" de baixo/elevado corte, com uma capacidade de copo de 1,5.
2. Comprimiu-se a mistura da etapa 1 para atingir o peso alvo numa prensa de comprimido Manesty do tipo F3 de posto único.
3. Os comprimidos da etapa 2 foram espalhados numa bandeja e colocados num forno Hotpack modelo 435304, a 70°C, durante aproximadamente 14,5 horas para curar os comprimidos.

Os ensaios *in vitro,* incluindo o ensaio de resistência à adulteração (ensaio de resistência à fractura e ao martelo) e de resistência à extracção com álcool, foram executados como se segue.

Os comprimidos foram ensaiados *in vitro* usando o aparelho USP 2 (pá), a 50 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, usando um espectrómetro lambda 20 UV/VIS da Perkin Elmer, UV a 230 nM. Os resultados são apresentados no quadro 1.1.

Fizeram-se os ensaios dos comprimidos não curados, dos comprimidos curados e dos comprimidos curados adulterados, isto é, achatados. Os comprimidos curados foram achatados com um martelo usando 7 golpes de martelo aplicados manualmente para se obter uma deformação física. Avaliaram-se as dimensões do comprimido antes e após o achatamento e os perfis de dissolução foram avaliados em amostras separadas. Os resultados são apresentados no quadro 1.1.

Como um ensaio adicional de resistência à adulteração, os comprimidos curados foram submetidos a um ensaio de

resistência à fractura aplicando uma força de um máximo de 196 N usando um aparelho de Schleuniger 2E/106 para avaliar a resistência à fractura. Os resultados são também apresentados no quadro 1.1.

Adicionalmente, fez-se o ensaio dos comprimidos curados *in vitro* usando meio de etanol/FGS em concentrações de etanol de 0 %, 20 % e 40 % para avaliar a capacidade de extracção com álcool. O ensaio foi executado usando o aparelho USP 2 (pá), a 50 rpm, em 500 ml de meio, a 37°C, usando um espectrómetro lambda 20 UV/VIS da Perkin Elmer, UV a 220 nM. Os momentos no tempo da amostra incluem 0,5 e 1 hora. Os resultados são também apresentados no quadro 1.2.

Quadro 1.1

			Curado	
		Total não curado	**Total**	**Achatado por 7 golpes de martelo**
Dimensões do comprimido	Espessura (mm)	4,51[1]	4,39[1]	2,23[2]
	Diâmetro (mm)	-	7,56[1]	10,27[2]
	Resistência à fractura (N)	-	196+[3]	-
	Diâmetro (mm) após ensaio de resistência à fractura	-	7,33[1]	-
Dissolução (% libertada) (n=3 comprimidos por recipiente)	0,5 h	13	34	33
	1 h	18	46	45
	2 h	28	63	62
	4 h	43	81	83
	8 h	65	86	87
	17 h	85	86	87

[1]n = média de 3 medições

[2]n = média de 5 medições

[3] 196+ significa que submetidos à força máxima de 196 Newtons os comprimidos não fracturaram, n = média de 3 medições.

Quadro 1.2

Dissolução (% libertada) (n = 2 comprimidos por recipiente)						
Tempo	**0 % de concentração de etanol em FGS**		**20 % de concentração de etanol em FGS**		**40 % de concentração de etanol em FGS**	
	Não curado	Curado	Não crado	Curado	Não curado	Curado
0,5	13	37	13	32	11	33
1	22	50	21	46	22	43

EXEMPLO 2

No exemplo 2, prepararam-se três comprimidos diferentes, de 100 mg, incluindo 10 e 20 mg de oxicodona•HCl, usando óxido de polietileno de elevado peso molecular e, opcionalmente, hidroxi-propil-celulose.

Composições:

	Exemplo 2.1	**Exemplo 2.2**	**Exemplo 2.3**
Ingrediente	**Mg/unidade**	**Mg/unidade**	**Mg/unidade**
Oxicodona•HCl	10	20	10
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR-301)	90	80	85
Hidroxipropil-celulose (Klucel™ HXF)	0	0	5
Total	100	100	100

Processo de fabrico: as etapas de processamento para fabricar comprimidos foram as seguintes:

1. Misturou-se, a seco, oxicodona•HCl, óxido de polietileno e hidroxipropil-celulose num misturador de lâmina dupla "Black & Decker Handy Chopper" de baixo/elevado corte, com uma capacidade de copo de 1,5.
2. A mistura da etapa 1 foi comprimida para atingir o peso alvo numa prensa de comprimido Manesty do tipo F3 de posto único.
3. Os comprimidos da etapa 2 foram espalhados numa bandeja e colocados num forno Hotpack modelo 435304, a

70-75 °C, durante aproximadamente 6 a 9 horas, para curar os comprimidos.

O ensaio *in vitro*, incluindo o ensaio de resistência à adulteração (ensaio de resistência à fractura em prensa de bancada), foi executado como se segue.

Os comprimidos curados foram ensaiados *in vitro* usando o aparelho USP 2 (pá), a 50 rpm, em 500 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, usando um espectrómetro lambda 20 UV/VIS da Perkin Elmer, UV a 220 nM. Fez-se o ensaio dos comprimidos curados e dos comprimidos curados e achatados. Os comprimidos foram achatados usando 2500 psi com um prensa de bancada do estilo de entalhe para originar uma adulteração física. Os resultados são apresentados na quadro 2.

Como ensaio adicional de resistência à adulteração, os comprimidos curados foram submetidos a um ensaio de resistência à fractura aplicando uma força de um máximo de 196 Newton usando um aparelho de Schleuniger 2E/106 para avaliar a resistência à fractura. Os resultados são apresentados na quadro 2.

Quadro 2

		Exemplo 2.1		**Exemplo 2.2**		**Exemplo 2.3**	
		Integral (n=6)	**Achatado por prensa de bancada**	**Integral (n=2)**	**Achatado por prensa de bancada**	**Integral (n=5)**	**Achatado por prensa de bancada**
Dimen-sões do compri mido	Espessura (mm)	3,36	0,58	3,14	0,84	3,48	0,49
	Diâmetro (mm)	6,48	12,80	6,58	13,44	6,46	12,86
	Espessura (%)	-	17,3	-	26,8	-	14,0
	Resistência à fractura (N)	196+[1]	n/a	196+[1]	n/a	196+[1]	n/a

Disso-lução (% liber-tada) (n=1)	0,5 h	34	46	42	50	40	56
	1 h	50	62	57	71	55	72
	2 h	72	78	78	91	77	89
	4 h	81	82	95	93	93	100
	8 h	82	82	95	93	94	100
	12 h	83	82	96	94	95	101
[1] 196+ significa que submetidos à força máxima de 196 Newtons os comprimidos não fracturaram.							

EXEMPLO 3

No exemplo 3, prepararam-se comprimidos de 200 mg incluindo 10 mg de oxicodona•HCl e óxido de polietileno de elevado peso molecular.

Composição:

Ingrediente	**Mg/unidade**	**%**
Oxicodona HCl	10	5
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR-301)	188	94
Estearato de magnésio	2	1
Total	200	100

Processo de fabrico: as etapas de processamento para fabricar comprimidos foram as seguintes:

1. Misturou-se, a seco, oxicodona•HCl, óxido de polietileno e estearato de magnésio num misturador de lâmina dupla "Black & Decker Handy Chopper" de baixo/elevado corte, com uma capacidade de copo de 1,5.
2. A mistura da etapa 1 foi comprimida para atingir o peso alvo numa prensa de comprimido Manesty do tipo F3, de posto único.
3. Os comprimidos da etapa 2 foram espalhados numa bandeja e colocados num forno Hotpack modelo 435304, a 70 °C, durante 1 a 14 horas, para curar os comprimidos.

O ensaio *in vitro*, incluindo o ensaio de resistência à adulteração (ensaio de resistência à fractura), foi executado como se segue.

Os comprimidos foram ensaiados *in vitro* usando o aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, usando um espectrómetro lambda 20 UV/VIS da Perkin Elmer, UV a 220 nM, após terem sido submetidos à cura durante 2, 3, 4, 8 e 14 horas. As dimensões dos comprimidos não curados e curados e os resultados de dissolução são apresentados na quadro 3.

Como um ensaio adicional de resistência à adulteração, os comprimidos curados e não curados foram submetidos a um ensaio de resistência à fractura pela aplicação de uma força máxima de 196 Newton, usando um aparelho de Schleuniger 2E/106 para avaliar a resistência à fractura. Os resultados são apresentados na quadro 3.

Quadro 3

		Não curado[2]	**Tempo de cura (horas)**				
			1[1]	**2[1]**	**4[1]**	**8[1]**	**14[2]**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	208	208	209	209	208	210
	Espessura (mm)	4,74	5,17	5,25	5,17	5,17	4,85
	Diâmetro (mm)	7,93	7,85	7,80	7,75	7,69	7,64
	Resistência à fractura (N)	176	196+[3]	196+[3]	196+[3]	196+[3]	196+[3]

Dissolução (% libertada) (n=2)	0,5 h	Não ensaiado	Não ensaia-do	16	11	15	33
	1 h			23	18	23	50
	2 h			34	28	36	69
	4 h			54	45	58	87
	8 h			81	69	83	93
	12 h			96	83	92	94

[1] Dimensões do Comprimido n = 4

[2] Dimensões do Comprimido n = 10

[3] 196+ significa que submetidos à força máxima de 196 Newtons os comprimidos não fracturaram.

EXEMPLO 4

No exemplo 4, prepararam-se seis comprimidos diferentes de 100 mg (Exemplos **4.1** a **4.6**) incluindo 10 mg de oxicodona•HCl variando a quantidade e o peso molecular dos óxidos de polietileno usados.

Composições:

	4.1	**4.2**	**4.3**	**4.4**	**4.5**	**4.6**
Ingrediente	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Oxicodona•HCl	10	10	10	10	10	10
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR-301)	89,5	79,5	69,5	89,0	0	0
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 100 000; Polyox™ N10)	0	10	20	0	0	0
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 2 000 000; Polyox™ N-60K)	0	0	0	0	0	89,5
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 7 000 000; Polyox™ WSR-303)	0	0	0	0	89,5	0
Hidroxitolueno Butilado (HTB)	0	0	0	0,5	0	0
Estearato de magnésio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100
Tamanho da Mistura (g)	125	125	125	125	157,5	155,5
Tamanho total do Lote (g) (quantidade produzida)	250	250	250	250	157,5	155,5

As etapas de processamento para fabricar comprimidos foram as que se seguem:

1. Misturou-se, a seco oxicodona•HCl e óxido de polietileno (e HTB, se requerido), durante 30 segundos, num misturador de lâmina dupla "Black & Decker Handy Chopper" de baixo/elevado corte.
2. Adicionou-se estearato de magnésio à mistura da etapa 1 e misturou-se durante mais 30 segundos.
3. A mistura da etapa 2 foi comprimida para atingir o peso alvo numa estação única de prensa de comprimidos Manesty do tipo F3 usando uma ferramenta padrão côncava redonda (0,2656 polegada).
3. Os comprimidos da etapa 2 foram carregados num tanque de revestimento de 15 polegadas (LCDS Vector Laboratory Development Coating System), a 38 rpm e equipado com um deflector. Colocou-se uma sonda de temperatura (fio termopar) dentro do tanque de revestimento próxima do leito de comprimidos para monitorizar a temperatura do leito. O leito dos comprimidos foi aquecido a uma temperatura de aproximadamente 70 a aproximadamente 80 °C (a temperatura pode ser retirada dos quadros 4.1 a 4.6 para cada exemplo) durante um mínimo de 30 minutos e um máximo de 2 horas. O leito dos comprimidos foi, então, arrefecido e descarregado.

O ensaio *in vitro,* incluindo o ensaio de resistência à adulteração (ensaio de martelo e de resistência à fractura), foi realizado como se segue.

Os comprimidos não curados e curados com 0,5, 1, 1,5 e 2 horas de cura foram ensaiados *in vitro* usando o aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico

simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, usando um espectrómetro lambda 20 UV/VIS da Perkin Elmer, comprimento de onda UV a 220 nM. As dimensões do comprimido e os resultados de dissolução correspondentes aos respectivos tempo e temperatura de cura são apresentados nos quadros 4.1 a 4.6.

Como um ensaio adicional de resistência à adulteração, os comprimidos curados e não curados foram submetidos a um ensaio de resistência à fractura aplicando uma força máxima de 196 Newton usando um aparelho de Schleuniger 2E/106 para avaliar a resistência à fractura. Os resultados são dados nos quadros 4.1 a 4.6.

Adicionalmente, os comprimidos foram achatados com um martelo aplicando 10 golpes de martelo executados manualmente para conseguir a adulteração física (ensaio do martelo).

Quadro 4.1

			Exemplo 4.1			
		Não curado (n = 10)	**Tempo de cura (horas) (n = 5)**			
			0,5	**1,0**	**1,5**	**2,0**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	108	109	108	107	107
	Espessura (mm)	3,64	3,93	3,94	3,90	3,83
	Diâmetro (mm)	6,74	6,62	6,57	6,55	6,52
	Resistência à fractura (N)	94	196+[2]	196+[2]	196+[2]	196+[2]
	Diâmetro (mm) após ensaio de resistência à fractura (medido directamente após o ensaio)	Amassado[1]	5,15	5,38	5,23	5,44
Processo de cura	0 min.		19,7	-	-	-
Temp. do leito do comprimido °C (sonda de temperatura dentro do tanque)	10 min.	-	66,2	-	-	-

	20 min.	-	68,6	-	-	-
	30 min.	-	73,5	-	-	-
	40 min.	-	-	76,9	-	-
	60 min.	-	-	78,9	-	-
	90 min.	-	-	-	79,8	-
	120 min.	-	-	-	-	80,2
	n=	3	3	2	2	2

Dissolução (% libertada)	0,5 h	19	21	18	18	19
	1 h	30	32	30	29	31
	2 h	47	49	46	46	50
	4 h	71	76	70	69	75
	8 h	93	96	91	89	93
	12 h	99	99	96	93	96
n =				1	1	1

Ensaio Pós-Martelo[3] (10 golpes aplicados manualmente) Espessura (mm)	n/a	1,70	2,18	2,37	2,09
			2,31	2,06	2,26
			2,39	2,66	2,28

[1] Comprimidos amassados e esmigalhados durante o ensaio de resistência à fractura

[2] 196+ significa que submetidos à força máxima de 196 Newtons os comprimidos não fracturaram.

[3] Aplicados 10 golpes de martelo, os comprimidos achataram, mas não se dividiram, os golpes causaram algumas fracturas nas bordas.

Quadro 4.2

			Exemplo 4.2			
		Não curado (n = 10)	**Tempo de cura (Horas) (n = 5)**			
			0,5	**1,0**	**1,5**	**2,0**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	108	109	109	109	107
	Espessura (mm)	3,65	3,90	3,92	3,87	3,74
	Diâmetro (mm)	6,74	6,61	6,54	6,52	6,46
	Resistência à fractura (N)	93	196+[3]	196+[3]	196+[3]	196+[3]
	Diâmetro (mm) após ensaio de resistência à fractura (medido directamente após o ensaio)	Amassado[2]	5,40	5,37	5,36	5,61

	Diâmetro relaxado (mm) após ensaio res. à fractura (NLT 15 min.período relaxa-mento)	-	5,60	5,52	5,48	5,73
Processo de cura Temp. de leito do comprimido °C (temperatura da sonda dentro do tanque)	0 min.		20,2	-	-	-
	10 min.	-	71,6	-	-	-
	20 min.	-	74,9	-	-	-
	30 min.	-	76,1	-	-	-
	40 min.	-	-	79,8	-	-
	60 min.	-	-	80,2	-	-
	90 min.	-	-	-	76,4	-
	120 min.	-	-	-	-	77,5
Dissolução (% libertada) (n=3)	0,5 h	-	20	20	-	29
	1 h	-	30	31	-	44
	2 h	-	47	47	-	66
	4 h	-	70	70	-	90
	8 h	-	89	91	-	95
	12 h	-	92	94	-	94
n =			1	1	1	1
Ensaio pós-martelo (10 golpes aplicados manualmente) Espessura (mm)		n/a	1,98	2,00	1,80	1,62
			1,96	1,76	2,06	1,95
			1,99	1,79	1,98	1,53

[2] Comprimidos amassados e esmigalhados durante o ensaio de resistência à fractura

[3] 196+ significa que submetidos à força máxima de 196 Newtons os comprimidos não fracturaram.

Quadro 4.3

			Exemplo 4.3			
		Não curado (n = 10)	**Tempo de cura (horas) (n = 5)**			
			0,5	**1,0**	**1,5**	**2,0**
	Peso (mg)	108	107	108	108	107
	Espessura (mm)	3,63	3,85	3,82	3,78	3,72
	Diâmetro (mm)	6,74	6,61	6,55	6,48	6,46
	Resistência à fractura (N)	91	196+[3]	196+[3]	196+[3]	196+[3]

	Diâmetro (mm) após ensaio de resistência à fractura (medido directamente após o ensaio)	Amassado[2]	5,58	5,60	5,56	5,72
	Diâmetro relaxado (mm) após ensaio res. à fractura (NLT 15 min.período relaxa-mento)	-	5,77	5,75	5,68	5,82

(continuação)

Processo de Cura Temp. de Leito do Comprimido °C (temperatura da sonda dentro do tanque)	0 min.		20,3	-	-	-
	10 min.	-	71,0	-	-	-
	20 min.	-	74,1	-	-	-
	30 min.	-	75,9	-	-	-
	40 min.	-	-	76,5	-	-
	60 min.	-	-	77,8	-	-
	90 min.	-	-	-	76,0	-
	120 min.	-	-	-	-	80,2
	n=		3	3		2
Dissolução (% libertada)	0,5 h	-	22	23	-	33
	1 h	-	32	35	-	52
	2 h	-	49	54	-	76
	4 h	-	70	80	-	93
	8 h	-	94	95	-	96
	12 h	-	96	96	-	96
n =			1	1	1	1
Ensaio Pós-Martelo (10 golpes aplicados manualmente) Espessura (mm)		n/a	2,16	1,95	1,43	1,53
			1,96	1,85	1,67	1,66
			1,91	2,03	1,65	2,08

[2] Comprimidos amassados e esmigalhados durante o ensaio de resistência à fractura
[3] 196+ significa que submetidos à força máxima de 196 Newtons os comprimidos não fracturaram.

Quadro 4.4

			Exemplo 4.4			
		Não curado (n = 10)	Tempo de Cura (Horas) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Dimensões do Comprimido	Peso (mg)	101	101	101	101	101
	Espessura (mm)	3,49	3,75	3,71	3,69	3,70
	Diâmetro (mm)	6,75	6,59	6,55	6,55	6,52
	Resistência à fractura (N)	81	196+[3]	196+[3]	196+[3]	196+[3]
	Diâmetro (mm) após ensaio de resistência à fractura (medido directamente após o ensaio)	Amassado[2]	5,39	5,39	5,39	5,47
	Diâmetro relaxado (mm) após ensaio res. à fractura (NLT 15 min.período relaxa-mento)	-	5,58	5,59	5,58	5,63
Processo de Cura Temp. do leito do comprimido °C (temperatura da sonda dentro do tanque)	0 min.		37,3	-	-	-
	5 min.		67,0			
	10 min.	-	71,8	-	-	-
	20 min.	-	74,6	-	-	-
	30 min.	-	76,2	-	-	-
	40 min.	-	-	77,0	-	-
	60 min.	-	-	78,7	-	-
	90 min.	-	-	-	80,3	-
	120 min.	-	-	-	-	79,3
Dissolução (% libertada) (n=3)	0,5 h	-	17	16	-	-
	1 h	-	26	25	-	-
	2 h	-	41	40	-	-
	4 h	-	63	59	-	-
	8 h	-	79	75	-	-
	12 h	-	82	80	-	-
n =			1	1	1	1

Ensaio Pós-Martelo (10 golpes aplicados manualmente) Espessura (mm)	-	2,11	2,42	2,14	2,18
		2,29	2,25	2,28	2,09
		2,32	2,13	2,07	2,36

[2] Comprimidos amassados e esmigalhados durante o ensaio de resistência à fractura

[3] 196+ significa que submetidos à força máxima de 196 Newtons os comprimidos não fracturaram.

Quadro 4.5

			Exemplo 4.5			
		Não curado (n = 10)	Tempo de cura (horas) (n = 5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	108	108	107	107	107
	Espessura (mm)	3,61	3,87	3,84	3,84	3,84
	Diâmetro (mm)	6,74	6,69	6,63	6,61	6,59
	Resistência à fractura (N)	116	196+[3]	196+[3]	196+[3]	196+[3]
	Diâmetro (mm) após ensaio de resistência à fractura (medido directamente após o ensaio)	Amassado[2]	5,49	5,59	5,51	5,54
	Diâmetro (mm) após ensaio res. à fractura (NLT 15 min.período relaxa-mento)	-	5,67	5,76	5,67	5,68

Processo de Cura	0 min.		19,8	-	-	-
	5 min.		56,8			
Temp. do leito do comprimido °C	10 min.	-	70,0	-	-	-
	20 min.	-	74,6	-	-	-
	30 min.	-	76,2	-	-	-
(temperatura da sonda dentro do tanque)	40 min.	-		77,0	-	-
	60 min.	-	-	78,2	-	-
	90 min.	-	-	-	80,2	-
	120 min.	-	-	-	-	80,3

Dissolução (% libertada) (n=3)	0,5 h	-	21	20	-	-
	1 h	-	33	32	-	-
	2 h	-	51	51	-	-

	4 h	-	75	76	-	-
	8 h	-	96	96	-	-
	12 h	-	100	100	-	-
n =			1	1	1	1
Ensaio Pós-Martelo (10 golpes aplicados manualmente)		-	2,19	2,31	2,36	2,45
Espessura (mm)			2,15	2,48	2,42	2,08
			2,10	2,28	2,19	2,28

[2] Comprimidos amassados e esmigalhados durante o ensaio de resistência à fractura

[3] 196+ significa que submetidos à força máxima de 196 Newtons os comprimidos não fracturaram.

Quadro 4.6

		Exemplo 4.6						
			Tempo de cura (n = 5)					
		Não curado (n = 6)	**10 min.**	**20 min.**	**0,5 h**	**1,0 h**	**1,5 h**	**2,0 h**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	110	108	108	109	108	109	109
	Espessura (mm)	3,65	3,93	3,89	3,89	3,87	3,85	3,85
	Diâmetro (mm)	6,73	6,71	6,63	6,61	6,57	6,55	6,53
	Resistência à fractura (N)	128	196+[2]					
	Diâmetro (mm) após ensaio de resistência à fractura (medido directamente após o ensaio)	Amassado[1]	5,27	5,47	5,51	5,51	5,56	5,63
	Diâmetro (mm) após ensaio res. à fractura (NLT 15 min.período relaxamento)	-	5,48	5,60	5,67	5,66	5,69	5,76
Processo de Cura Temp. de Leito do Comprimido °C (temperatura da sonda dentro do tanque)	0 min.		30,8					
	5 min.	-	70,5	-	-	-	-	-
	10 min.	-	79,5	-	-	-	-	-
	20 min.	-	-	79,9	-	-	-	-
	30 min.	-	-	-	79,6	-	-	-
	40 min.	-	-	-	-	80,0	-	-
	60 min.	-	-	-	-	79,8	-	-
	90 min.	-	-	-	-	-	80,2	-
	120 min.	-	-	-	-	-	-	80,4
Dissolução (% libertada) (n = 3)	0,5 h	-	-	-	19	20	-	-
	1 h	-	-	-	30	30	-	-
	2 h	-	-	-	48	51	-	-

	4 h	-	-	-	73	78	-	-
	8 h	-	-	-	99	99	-	-
	12 h	-	-	-	99	102	-	-
	n =		1	1	1	1	1	1
Ensaio pós-partelo[3] (10 golpes aplicados manualmente) Espessura (mm)		-	1,46	2,18	2,45	2,23	2,38	2,42
			1,19	2,20	2,34	2,39	2,26	2,40
			1,24	2,18	2,03	2,52	2,50	2,16

[1] Comprimidos amassados e esmigalhados durante o ensaio de resistência à fractura

[2] 196+ significa que submetidos à força máxima de 196 Newtons os comprimidos não fracturaram.

[3] Os comprimidos achataram, mas não fracturaram, os golpes de martelo causaram algumas fracturas nas bordas.

EXEMPLO 5

No exemplo 5 foram preparados outros três comprimidos incluindo 10 % (em peso) de oxicodona•HCl.

Composições:

	Exemplo 5.1	**Exemplo 5.2**	**Exemplo 5.3**
Comprimido	**mg/unidade (%)**	**mg/unidade (%)**	**mg/unidade (%)**
Oxicodona•HCl	12 (10)	20 (10)	12 (10)
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™WSR 301)	106,8 (89)	178 (89)	82,8 (69)
Óxido de polietileno (1PM: aproximadamente 100 000; Polyox™ N10)	0	0	24 (20)
Estearato de magnésio	1,2 (1)	2,0 (1)	1,2 (1)
Total	120	200	120
Tamanho total do lote (kg) (quantidade fabricada)	100	100	100
Revestimento	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Película branca de Opadry Concentrado de revestimento fórmula Y-5-18024-A	3,6 (3)	6,0 (3)	3, (3)

As etapas de processamento para o fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Fez-se passar o óxido de polietileno por um peneiro Sweco equipado com uma tela de 20 mesh, em recipientes separados e adequados.

2. Carregou-se um misturador Gemco "V" (com a barra I) - 10 pés cúbicos na seguinte ordem:

Aproximadamente 1/2 do óxido de polietileno WSR 301

Cloridrato de oxicodona

Óxido de polietileno N10 (somente exemplo 5.3)

Remanescente do óxido de polietileno WSR 301

3. Misturaram-se os materiais da etapa 2, durante 10 minutos (exemplo 5.1) ou 20 minutos (exemplo 5.2) e 15 minutos (exemplo 5.3) com a barra I ligada.

4. Carregou-se estearato de magnésio no misturador Gemco "V".

5. Misturaram-se os materiais da etapa 4 durante 3 minutos com a barra I desligada.

6. Carregou-se a mistura da etapa 5 nos recipientes limpos, tarados, de aço inoxidável.

7. Comprimiu-se a mistura da etapa 5 até o peso desejado numa prensa de comprimidos com 40 postos em velocidade de 135.000 tph usando uma ferramenta côncava (lisa), redondo padrão de 9/32 polegadas.

8. Carregaram-se os comprimidos da etapa 7 num tanque de revestimento Accela-Coat de 48 polegadas a 7 rpm carregado com 98,6 kg (exemplo 5.1), 92,2 kg (exemplo 5.2) e 96,9 kg (exemplo 5.3) e o leito de comprimidos foi aquecido usando a temperatura do ar de descarga para alcançar aproximadamente 80 °C (exemplo 5.2 e 5.3) e 75 °C (exemplo 5.1) de temperatura de entrada, curado durante 1 hora à temperatura de entrada desejada.

9. A velocidade do tanque prosseguiu a 7 a 10 rpm e o leito de comprimidos foi arrefecido usando a temperatura do ar de descarga para obter uma temperatura de entrada de 25 °C até a temperatura do leito alcançar 30 - 34 °C.

10. O leito de comprimidos foi aquecido usando uma temperatura do ar de descarga para alcançar a temperatura de entrada de 55 °C. O revestimento de película iniciou-se logo que a temperatura de descarga se aproximou de 39 °C, continuando até que o ganho de peso desejado de 3 % foi alcançado.

11. Após o término do revestimento, a velocidade do tanque foi ajustada para 1,5 rpm e a temperatura de descarga foi ajustada para 27 °C, sendo o fluxo de ar mantido no valor fixado e o sistema foi arrefecido até uma temperatura de descarga de 27 - 30 °C.

12. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro* incluíram ensaios de resistência à adulteração (resistência ao rompimento e ensaio do martelo), sendo a resistência à extracção de álcool feita como se segue:

Os comprimidos, que curaram em 0,5 hora e outros comprimidos que curaram em 1,0 hora, revestidos, foram ensaiados *in vitro* usando o aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, usando um espectrómetro Agilent UV/VIS, modelo HP8453, com comprimento de onda UV em 220 nM. Os resultados da dissolução e das dimensões dos comprimidos correspondentes aos respectivos tempos de cura e temperatura são apresentados nos quadros 5.1 a 5.3.

Os comprimidos curados em 1,0 hora e revestidos foram ensaiados *in vitro* usando meio de etanol/FGS numa concentração de 40 % de etanol para avaliar a capacidade de extracção com álcool. Os ensaios foram feitos usando o aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, usando um espectrómetro Agilent UV/VIS, modelo HP8453, com comprimento de onda UV de 230 nM. Os resultados da dissolução dos comprimidos são apresentados no quadro 5.3.

Como outro ensaio de resistência à adulteração, os comprimidos curados e os comprimidos não curados foram submetidos a um ensaio de resistência à fractura aplicando uma força máxima de 439 Newton usando um aparelho de Schleuniger, modelo 6D, para avaliar a resistência à fractura. Os resultados estão ilustrados nos quadros 5.1 a 5.3.

Além disso, os comprimidos foram achatados com um martelo por meio de 10 golpes de martelo manuais para proporcionar inviolabilidade física (ensaio do martelo).

Quadro 5.1

		Exemplo 5.1		
		Não curado	cura de 30 min (n = 10)	1 hora de cura /revestimento (n = 10)
Dimensões dos comprimidos	Peso (mg)	119,71	120	122
	Espessura (mm)	3,632	3,91	3,88
	Diâmetro (mm)	-	7,03	7,02
	Resistência ao rompimento (N)	543	4394	4384
	diâmetro (mm) resistência pós-rompimento	-	4,18	4,26
Processo de cura Temperatura de entrada °C	10 min	-	75,8	75,8
	20 min	-	75,1	75,1
	30 min	-	76,0	76,0
	40 min	-	-	74,5
	50 min	-	-	73,5
	60 min	-	-	75,6
Dissolução (% libertada) (n = 3)	0,5 h	-	19	19
	1 h	-	31	33
	2 h	-	47	50
	4 h	-	71	76
	8 h	-	93	97
	12 h	-	99	102

Ensaio do martelo (10 golpes aplicados manualmente) Espessura do comprimido medida (mm) pré e pós ensaio (n=3)		pré	pós	pré	pós
	-	3,90	1,77	3,87	2,09

[1] Foram recolhidas catorze amostras em processo (40 comprimidos de cada amostra) e feita a média de cada amostra. O valor comunicado é a média das médias.
[2] n = 39
[3] n = 130
[4] n = 10; Os comprimidos não romperam ao serem submetidos a uma força máxima de 438 N/ 439 N.

Quadro 5.2

		Exemplo 5.2		
		Não curado	**cura de 30 min (n = 10)**	**1 hora de cura / revestimento (n = 10)**
Dimensões dos comprimidos	Peso (mg)	200,4[1]	201	206
	Espessura (mm)	5,50[2]	5,92	5,86
	Diâmetro (mm)	-	7,03	7,01
	Resistência à fractura (N)	85[3]	439[4]	439[4]
	diâmetro (mm) resistência pós-fractura	-	5,52	5,72

(continuação)

Processo de cura Temperatura de entrada °C	10 min	-	79,7	79,7
	20 min	-	80,3	80,3
	30 min	-	79,3	79,3
	40 min	-	-	79,5
	50 min	-	-	80,9
	60 min	-	-	81,0

Dissolução (% libertada) (n = 3)	0,5 h	-	14	15
	1 h	-	23	24
	2 h	-	36	38
	4 h	-	57	60
	8 h	-	83	85
	12 h	-	94	95

Ensaio do martelo (10 golpes aplicados manualmente) Espessura do comprimido medida (mm) pré e pós ensaio (n=3)	-	pré	pós	pré	pós
		5,92	2,97	5,91	2,84

[1] Foram recolhidas nove amostras em processo (40 comprimidos de cada amostra) e feita a média de cada amostra. O valor comunicado é a média das médias.

[2] n = 27

[3] n = 90

[4] n = 10; Os comprimidos não romperam ao serem submetidos a uma força máxima de 438 N/ 439 N.

Quadro 5.3

		Exemplo 5.3		
		Não curado	**cura de 30 min (n = 10)**	**1 hora de cura/ revestimento (n = 10)**
Dimensões dos comprimidos	Peso (mg)	120,5[1]	122	125
	Espessura (mm)	3,64[2]	3,85	3,77
	Diâmetro (mm)	-	7,03	7,01
	Resistência à frctura (N)	56[3]	438[4]	439[4]
	diâmetro (mm) resistência pós-fractura	-	3,96	4,28

Processo de cura Temperatura de entrada °C	10 min	-	80,0	80,0
	20 min	-	82,3	82,3
	30 min	-	78,9	78,9
	40 min	-	-	79,5
	50 min	-	-	79,5
	60 min	-	-	80,7
			FGS	FGS 40 % EtOH

Dissolução (% libertada) (n = 3)	0,5 h	-	20	23	21
	1 h	-	31	37	31
	2 h	-	50	58	50
	4 h	-	76	86	76
	8 h	-	95	100	99
	12 h	-	98	100	104

Ensaio do martelo (10 golpes aplicados manualmente) Espessura do comprimido medida (mm) pré e pós ensaio (n=3)	-	pré	pós	pré	pós
		3,81	1,63	3,79	1,62

[1] Foram recolhidas doze amostras em processo (40 comprimidos de cada amostra) e feita a média de cada amostra. O valor comunicado é a média das médias.

[2] n = 33

[3] n = 130

[4] n = 10; Os comprimidos não fracturaram ao serem submetidos a uma força máxima de 438 N/ 439 N.

EXEMPLO 6

No exemplo 6 preparam-se comprimidos compreendendo naltrexona•HCl.

Composições:

Comprimido	**mg/unidade**
Naltrexona HCl	10
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR 301)	89,0
Estearato de magnésio	1,0
Total	100

Tamanho total do lote (kg) (quantidade fabricada)	20

Revestimento	mg/unidade
Revestimento base de película vermelho de Opadry concentração da fórmula Y-5-1-15139	3,0
Efeitos especiais do revestimento de Opadry FX-prata de fórmula 62W28547	3,0

Os comprimidos foram preparados como mencionado no exemplo 5, sendo usados um misturador Gemco "V" (com barra I) - 2 pés cúbicos, uma prensa rotativa de comprimidos com 8 postos ajustada para uma velocidade de 24.000 tph com uma ferramenta padrão côncava redonda (abaulada em cima/plana em baixo) de 9/32 polegadas e um revestidor Compu-Lab de 24 polegadas. O tempo de mistura da etapa 2 foi de 8 minutos, a carga do tanque foi de 9,2 kg e o tempo de cura de 2 horas.

Exemplo 7

Foram fabricados e ensaiados três outros exemplos compreendendo cada um 10 mg de cloridrato de oxicodona.

Composições:

	Exemplo 7.1	Exemplo 7.2	Exemplo 7.3
Comprimido	**mg/unidade (%)**	**mg/unidade (%)**	**mg/unidade (%)**
Oxicodona HCl	10(5)	10(6,67)	10(10)
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR 301)	188(94)	138,5(92,3)	69(69)
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 100 000; Polyox™ N10)	0	0	20(20)
Estearato de magnésio	2(1)	1,5(1)	1(1)
Total	200	150	100
Tamanho total do lote (kg) (quantidade fabricada)	100	100	100

Revestimento	mg/unidade	mg/unidade	mg/unidade
Película branca de Opadry concentrado de fórmula Y-5-18024-A	6	4,5	3

As etapas de processamento para a fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Fez-se passar o estearato de magnésio por uma peneira Sweco equipada com uma tela de 20 mesh, para recipientes adequados em separado.

2. Carregou-se um misturador Gemco "V" (com barra I) - 10 pés cúbicos na seguinte ordem:

Aproximadamente ½ do óxido de polietileno WSR 301

Cloridrato de oxicodona

Óxido de polietileno N10 (só no exemplo 7.3)

Remanescente do óxido de polietileno WSR 301

3. Misturaram-se os materiais da etapa 2 durante 10 minutos com a barra I ligada.

4. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador Gemco "V".

5. Misturaram-se os materiais da etapa 4 durante 3 minutos com a barra I desligada.

6. Carregou-se a mistura da etapa 5 em recipientes limpos, tarados e de aço inoxidável.

7. Comprimiu-se a mistura da etapa 5 até ao peso desejado numa prensa de comprimidos com 40 postos com

velocidade de 135 000 tph usando uma ferramenta padrão côncava (lisa), redonda de 9/32 polegadas (exemplo 7.1 e 7.2) e usando uma ferramenta padrão (lisa) côncava, redonda de ¼ de polegada (exemplo 7.3).

8. Carregaram-se os comprimidos da etapa 8 num tanque de revestimento Accela-Coat com 48 polegadas, carregado com 97,388 kg (exemplo 7.1), 91,051 kg (exemplo 7.2) e 89,527 kg (exemplo 7.3).

9. A velocidade do tanque foi fixada em 7 rpm e aqueceu-se o leito de comprimidos ajustando a temperatura do ar de descarga para obter uma temperatura de entrada de aproximadamente 75 °C. Os comprimidos foram curados na temperatura de entrada desejada durante 1 hora (exemplo 7.1 e 7.2) e durante 30 minutos (exemplo 7.3).

10. A velocidade do tanque prosseguiu a 6 a 8 rpm e o leito de comprimidos foi arrefecido usando uma temperatura do ar de descarga para obter uma temperatura de entrada de 25 °C até a temperatura de descarga alcançar 30 - 34 °C.

11. O leito de comprimidos foi aquecido usando a temperatura do ar de descarga até à temperatura de entrada desejada de 55 °C. Foi iniciado o revestimento com película quando a temperatura de descarga se aproximou de 39 °C, continuando até que o ganho de peso desejado de 3 % fosse alcançado.

12. Após o término do revestimento, a velocidade do tanque foi ajustada para 1,5 rpm e a temperatura de descarga foi ajustada para 27 °C, sendo o fluxo de ar mantido no presente ajuste e o sistema arrefecido até a uma temperatura de descarga de 27 - 30 °C.

13. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro* incluíram ensaios de resistência à adulteração (resistência ao rompimento, ensaio do martelo e comprimidos achatados), sendo a resistência à extracção de álcool, assim como os ensaios de estabilidade feitos como se segue:

Os comprimidos curados e revestidos (inteiros e achatados) foram ensaiados *in vitro* usando o aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta resolução de fase inversa (CLAR) em coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 150 mm, 3µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio não básico (pH 3,0) com detecção UV a 230 nm. Os momentos de amostragem ao logo do tempo incluem 0,5; 0,75; 1,0; 1,5 e 2,0 horas. Além disso, os momentos de amostragem ao longo do tempo de incluem 1,0; 4,0 e 12 horas.

Os comprimidos curados e revestidos (inteiros e achatados) foram ensaiados *in vitro* usando meio de etanol/FGS em concentrações de 0 % e 40 % para avaliar a capacidade de extracção com álcool. Os ensaios foram feitos usando o aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta resolução de fase inversa (CLAR) em coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 150 mm, 3µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio não básico (pH 3,0) com detecção UV a 230 nm. Os momentos de amostragem ao longo do tempo de incluem à 0,5; 0,75; 1,0, 1,5 e 2,0 horas.

Os comprimidos curados foram submetidos ao ensaio de resistência ao rompimento aplicando uma força máxima de 439 Newton, usando um aparelho de Schleuniger, modelo 6D, para avaliar a resistência do comprimido à fractura.

Os comprimidos curados foram submetidos a alta pressão usando uma prensa de bancada manual Carver (unidade hidráulica modelo #3912) para proporcionar inviolabilidade física achatando os comprimidos.

Os comprimidos curados foram submetidos a novo ensaio de resistência ao rompimento por meio da aplicação manual de 10 golpes de martelo para proporcionar inviolabilidade física.

Os comprimidos curados e revestidos foram submetidos a um ensaio de estabilidade por meio de sua armazenagem em 100 frascos de contagem em diferentes condições de armazenagem (25 °C/60 % de humidade relativa ou 40 °C/75 % de humidade relativa) por um determinado período de tempo e posteriormente ensaiando os comprimidos *in vitro* como descrito antes. Os momentos de amostragem ao longo do tempo referentes à armazenagem incluem a amostra inicial (isto é, antes da armazenagem), um mês, dois meses, três meses e seis meses de armazenagem e os momentos ao longo do tempo de amostragem referentes ao ensaio de dissolução incluindo 1,0; 4,0 e 12,0 horas.

Os comprimidos curados e revestidos foram submetidos a outro ensaio de estabilidade por meio da sua armazenagem em 100 frascos de contagem em diferentes condições de armazenagem (25 °C/60 % de humidade relativa ou 40 °C/75 % de humidade relativa) por um determinado período de tempo e posteriormente ensaiando os comprimidos num ensaio para

determinar o teor de oxicodona•HCl nas amostras dos comprimidos, percentual em relação ao valor declarado no rótulo. Os momentos de amostragem ao longo do tempo referentes à armazenagem incluem a amostra inicial (isto é, antes da armazenagem), um mês, dois meses, três meses e seis meses de armazenagem. No teste do ensaio, o cloridrato de oxicodona foi extraído de dois conjuntos de dez comprimidos, cada um com 900 mL de uma mistura a 1:2 de acetonitrilo e fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS) em constante agitação magnética num frasco volumétrico de 1000 mL até que todos os comprimidos estejam totalmente dispersos ou durante uma noite. As soluções de amostras foram diluídas e analisadas por cromatografia líquida de alta resolução de fase inversa (CLAR) em coluna Waters Atlantis dC_{18} 3,0 x 250 mm, 5 μm, mantida a 60 °C, usando uma fase móvel que consiste em acetonitrilo e tampão monobásico de fosfato de potássio, a pH 3,0 com detecção de UV a 280 nm.

Os comprimidos curados e revestidos foram submetidos a outro teste de estabilidade armazenando-os em 100 frascos de contagem em diferentes condições de armazenagem (25 °C/60 % de humidade relativa ou 40 °C/7 5% de humidade relativa) por um determinado período de tempo e posteriormente submetendo os comprimidos ao ensaio de oxicodona-N-óxido (ONO) para determinar o teor do produto de degradação oxicodona-N-óxido em percentagem relativamente ao valor declarado no rótulo de oxicodona•HCl. Os momentos de amostragem ao longo do tempo, referentes à armazenagem, incluem a amostra inicial (isto é, antes da armazenagem), e amostras com um mês, dois meses, três meses e seis meses de armazenagem. No ensaio ONO, o cloridrato de oxicodona e os produtos resultantes da sua degradação foram extraídos de um conjunto de dez

comprimidos com 900 mL de uma mistura a 1:2 de acetonitrilo e fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), sob constante agitação magnética, num frasco volumétrico de 1000 mL, até a dispersão completa de todos os comprimidos ou durante uma noite. As soluções das amostras foram diluídas e analisadas por cromatografia líquida de alta resolução de fase inversa (CLAR) em coluna Waters Atlantis dC_{18} 3,0 x 250 mm, 5 µm, mantida a 60 °C, usando uma fase móvel que consiste em acetonitrilo e tampão monobásico de fosfato de potássio, a pH 3,0, com detecção de UV a 206 nm.

Os resultados são apresentados nos quadros 7.1 a 7.3

Quadro 7.1.1

		Exemplo 7.1		
		Total (n=10)	**Achatado (n=3) (aplicadas 15 000 libras)**	
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	205	207	204
	Espessura (mm)	5,95	1,01[1]	0,96[1]
	% Espessura		17,0	16,1
	Diâmetro (mm)	7,02	17,13[2]	17,35[2]
	Resistência à fractura (N)	≥ 438[3]		
	Diâmetro (mm) resistência pós-fractura	5,84		

Ensaio do martelo pré e pós a medição da espessura do comprimido (mm)	pré	pós
	6,04	2,96
	5,95	3,10
	6,03	3,32

		Total FGS	Total 40 % EtOH	Achatado FGS	Achatado 40% EtOH
Dissolução (% libertada) (n=3)	0,5 h	11	9	17	13
	0,75 h	15	12	23	18
	1,0 h	20	16	28	21
	1,5 h	27	21	36	29
	2,0 h	34	27	44	35

		Total
Dissolução (% libertada) (n=6)	0,5 h	-
	1 h	22
	2 h	-
	4 h	57
	8 h	-
	12 h	97

[1] 3 medições por comprimido

[2] 2 medições por comprimido

[3] Os comprimidos não fracturaram quando submetidos à força máxima de 438 Newton.

Quadro 7.1.2

		Ensaios de estabilidade exemplo 7.1				
		Condições de armazenagem (°C/% UR) e tempo de armazenagem[1]				
		Inicial	1 M	2 M	3 M	3 M
			40/75	40/75	25/60	40/75
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	22	21	21	20	21
	4 h	57	57	58	56	58
	12 h	97	98	98	97	97
Ensaio ensaio (% oxicodona HCl)[2]	Ensaio 1	96,6	96,2	97,3	97,1	95,0
	Ensaio 2	95,3	97,2	95,7	98,7	96,0
	Média	96,0	96,7	96,5	97,9	95,5
Teste ONO (% de N-óxido de oxicodona)[2]		0,02	0,06	0,06	0,04	0,05

[1] [M = mês(es)]; [2] relativo ao valor declarado no rótulo de oxicodona•HCl.

Quadro 7.2.1

		Exemplo 7.2		
		Total (n=10)	Achatado (n=3) (aplicadas 20 000 libras)	
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	154	154	153
	Espessura (mm)	4,68	0,75[1]	0,77[1]
	% Espessura		16,0	16,5
	Diâmetro (mm)	7,02	17,14[2]	16,90[2]
	Resistência ao rompimento (N)	438[3]		
	Diâmetro (mm) Resistência pós-rompimento	4,93		

Ensaio do martelo pré e pós a medição da espessura do comprimido (mm)		pré	pós		
		4,73	2,65		
		4,64	2,95		
		4,67	2,60		
		Total FGS	Total 40%EtOH	Achatado FGS	Achatado 40 % de EtOH
Dissolução (% libertada) (n=3)	0,5 h	14	10	21	15
	0,75 h	19	14	27	20
	1,0 h	24	17	33	26
	1,5 h	33	23	44	36
	2,0 h	40	29	53	43
Total					

Dissolução (% libertada) (n=6)	0,5 h	-
	1 h	26
	2 h	-
	4 h	67
	8 h	-
	12 h	98
[1] 3 medições por comprimido [2] 2 medições por comprimido [3] os comprimidos não fracturaram quando submetidos à força máxima de 438 Newtons.		

Quadro 7.2.2

Ensaios de estabilidade exemplo 7.2								
		Condições de armazenagem (°C/% HR) e tempo de armazenagem[1]						
		Inicial	1 M 40/75	2 M 40/75	3 M 25/60	3 M 40/75	6 M 25/60	6 M 40/75
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	26	24	22	23	24	25	25
	4 h	67	66	61	65	64	64	69
	12 h	98	101	97	98	99	99	97
Teste do ensaio (% oxicodona•HCl)[2]	Ensaio 1	97,1	97,7	96,4	98,4	97,3	96,3	94,1
	Ensaio 2	96,6	96,6	96,2	98,0	96,9	96,3	94,2
	Média	96,9	97,1	96,3	98,2	97,1	96,3	94,2
Ensaio ONO (% N-óxido de oxicodona)[2]		0,02	0,08	0,04	0,03	0,04	0,06	0,26
[1][M = mês(es)];[2] relativo ao valor declarado no rótulo de oxicodona•HCl.								

Quadro 7.3.1

		Exemplo 7.3		
		Total (n=10)	**Achatado (n=3) (aplicadas 15 000 libras)**	
	Peso (mg)	103	102	104
Dimensões do comprimido				

	Espessura (mm)	3,92	0,61[1] (15,6)	0,66[1] (16,8)
	Diâmetro (mm)	6,25	15,36[2]	15,24[2]
	Resistência ao rompimento (N)	439[3]		
	Diâmetro (mm) pós-resistência ao fraccionamento	3,80		

Ensaio do martelo pré e pós a medição da espessura do comprimido (mm)	Pré	Pós
	3,90	1,66
	3,89	1,97
	3,91	1,56

		Total FGS	Total 40 % de EtOH	Achatado FGS	Achatado 40 % de EtOH
Dissolução (% libertada) (n=3)	0,5 h	19	15	26	19
	0,75 h	25	20	34	25
	1,0 h	30	25	40	31
	1,5 h	41	33	51	41
	2,0 h	50	41	60	50

		Total
Dissolução (% libertada) (n=6)	0,5 h	
	1 h	32
	2 h	-
	4 h	83
	8 h	-
	12 h	101

[1] 3 medições por comprimido

[2] 2 medições por comprimido

[3] Os comprimidos não fracturaram quando submetidos à força máxima de 439 Newton.

Quadro 7.3.2

Ensaios de estabilidade exemplo 7.3					
		Condições de armazenagem (°C/% HR) e tempo de armazenagem[1]			
		Inicial	1 Mês 40/75	2 Mês 40/75	3 Mês 25/60
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	32	29	30	31
	4 h	83	76	77	78
	12 h	101	103	102	103
Ensaio (% oxicodona HCl)[1]	Ensaio 1	99,4	99,4	97,3	101,0
	Ensaio 2	98,8	98,9	100,0	101,0

	Média	99,1	99,1	98,6	101,0
Ensaio ONO (% de N-óxido de oxicodona)[2]		0,05	0,01	0,01	0,02
[1][M = mês(es)]; [2] relativo ao valor declarado no rótulo de oxicodona HCl.					

EXEMPLO 8

Foram fabricados dois outros comprimidos de 160 mg de cloridrato de oxicodona (exemplos 8.1 e 8.2).

Composições:

	Exemplo 8.1		**Exemplo 8.2**	
Princípio activo	**mg/unidade**	**%**	**mg/unidade**	**%**
Cloridrato de oxicodona	160	25	160	25
Óxido de polietileno (elevado PM, grau 301)	476,8	74,5	284,8	44,5
Óxido de polietileno (baixo PM, grau N10)	0	0	192	30
Estearato de magnésio	3,2	0,5	3,2	0,5
Total	640	100	640	100

As etapas de processamento para a fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. O oxicodona•HCl e o óxido de polietileno foram misturados a seco num misturador de lâmina dupla Black & Decker Handy Chopper de alta/baixa força cortante com uma capacidade de copo de 1,5 durante 30 segundos.

2. Adicionou-se estearato de magnésio e misturou-se à mistura da etapa 1 durante mais 30 segundos.

3. Comprimiu-se a mistura da etapa 2 até a o peso desejado numa prensa Manesty do tipo F 3 de um posto único para comprimidos usando uma ferramenta

formatadora de cápsulas (7,937 x 14,290 mm).

4. Colocaram-se os comprimidos da etapa 2 numa bandeja num forno Hotpack do modelo 435304, a 73 °C, durante 3 horas, para a cura dos comprimidos.

Os ensaios *in vitro*, incluindo os ensaios de resistência à adulteração (ensaio de resistência à fractura) foram feitos como se segue:

Os comprimidos foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C, usando um espectrómetro Agilent UV/VIS, modelo HP8453, com um comprimento de onda UV a 280 nM, após terem sido submetidos à cura durante 3 horas. As dimensões dos comprimidos não curados e dos comprimidos curados e os resultados da dissolução estão ilustrados no quadro 8.

Como outro ensaio de resistência à adulteração, os comprimidos curados e não curados foram submetidos a um ensaio de resistência à fractura aplicando uma força máxima de 196 Newton e usando um aparelho de Schleuniger 2E/106 para avaliar a resistência à fractura. Os resultados estão apresentados no quadro 8.

Além disso, os comprimidos foram achatados com um martelo usando 10 golpes de martelo aplicados manualmente para proporcionar inviolabilidade física (teste do martelo). Os resultados estão apresentados no quadro 8.

Quadro 8

		Exemplo 8.1		Exemplo 8.2	
		Não curado (n = 12)	**3 h de cura (n = 5)**	**Não curado (n = 12)**	**3 h de cura (n = 10)**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	648	648	643	643
	Espessura (mm)	7,07	7,42	7,01	7,20
	Largura (mm)	7,96	7,97	7,96	7,91
	Resistência à fractura (N)	196+[1] (n = 2)	196+ [1] (n = 1)	196+[1] (n = 2)	196+[1] (n = 2)
Dissolução (% libertada)	0,5 h	Não ensaiado	9	Não ensaiado	13
	1 h		15		21
	2 h		23		35
	4 h		38		59
	8 h		60		89
	12 h		76		92
Ensaio pós-martelo (10 golpes aplicados manualmente) Espessura (mm)		Imediatamente partido	-	Imediatamente partido	3,80

[1] O medidor de dureza teria um máximo em 20+ Kp equivalente a 196+ Newtons (1 Kp = 9,807 Newtons), os comprimidos não romperam quando submetidos à força máxima de 196 N.

EXEMPLO 9

Fabricaram-se e ensaiaram-se três exemplos compreendendo cada um 12 mg de cloridrato de hidromorfona.

Composições:

	Exemplo 9.1	Exemplo 9.2	Exemplo 9.3
Comprimido	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Hidromorfona•HCl	12	12	12
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 7 000 000; Polyox™ WSR 303)	483	681	829,5
Estearato de Magnésio	5	7	8,5
Total	500	700	850
Tamanho total do lote (kg) (quantidade fabricada)	100	100	100
Revestimento de Película	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**

Estearato de Magnésio	0,100	0,142	0,170
Película branca de Opadry concentrado de revestimento fórmula Y-5-18024-A	15	21	25,5

Tamanho do lote de revestimento (kg)	80	79	80

As etapas para o procedimento de fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Fez-se passar hidromorfona•HCl e estearato de magnésio por um peneiro Sweco equipado com uma tela de 20 mesh, para recipientes adequados, em separado.

2. Um misturador Gemco "V" (com barra I) – 10 pés cúbicos foi carregado da seguinte ordem:

Aproximadamente 25 kg de óxido de polietileno WSR 303.

Cloridrato de hidromorfona.

Aproximadamente 25 kg de óxido de polietileno WSR 303.

3. Misturaram-se os materiais da etapa 2 durante 10 minutos com a barra I ligada.

4. O óxido de polietileno WSR 303 remanescente foi carregado no misturador Gemco "V".

5. Misturaram-se os materiais da etapa 4 durante 10 minutos com a barra I ligada.

6. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador Gemco "V".

7. Misturaram-se os materiais da etapa 6 durante 3 minutos com a barra I desligada.

8. Carregou-se a mistura da etapa 7 em recipientes limpos, tarados e de aço inoxidável.

9. Comprimiu-se a mistura da etapa 8 até ao peso desejado numa prensa de comprimidos com 40 postos a 133 000 tph de velocidade usando ferramentas padrão de 1/2 polegada (planas) redondas, côncavas.

10. Carregaram-se os comprimidos da etapa 9 num tanque de revestimento Accela-Coat com 48 polegadas com carga de 80 kg (exemplo 9.1 e 9.3) e 79 kg (exemplo 9.2).

11. A velocidade do tanque foi ajustada para 2 rpm e o leito de comprimidos foi aquecido ajustando-se a temperatura do ar de descarga para alcançar a temperatura desejada de entrada de aproximadamente 75 °C. Os comprimidos foram curados durante 1 hora e 15 minutos no intervalo de temperatura de entrada de 75 - 87 °C (exemplo 9.1), de 75 - 89 °C (Exemplo 9.2) e de 75 - 86 °C (exemplo 9.3).

12. No início do arrefecimento, a velocidade do tanque foi aumentada para 7 rpm e o leito de comprimidos foi arrefecido usando a temperatura do ar de descarga para obter a temperatura de entrada de 25 °C até que a temperatura de descarga alcançasse 30 - 34 °C. Durante o processo de arrefecimento, adicionou-se estearato de magnésio ao leito de comprimidos para reduzir a adesão entre os comprimidos.

13. O leito de comprimidos foi aquecido usando a temperatura do ar de descarga até à temperatura de

entrada desejada de 55 °C. Iniciou-se o revestimento com a película quando a temperatura de descarga se aproximou de 39 °C e continuou-se até se obter o ganho de peso desejado de 3 %.

14. Depois do revestimento estar completo, a velocidade do tanque foi ajustada para 1,5 rpm e a temperatura de descarga foi ajustada para 27 °C, sendo o fluxo de ar mantido no valor inicial e arrefeceu-se o sistema até à temperatura de descarga de 27 - 30 °C.

15. Os comprimidos foram descarregados.

EXEMPLO 10

Preparou-se outro comprimido de cloridrato de hidromorfona de 12 mg.

Composição:

	Exemplo 10
Comprimido	**mg/unidade**
Hidromorfona•HCl	12
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 7 000 000; Polyox™ WSR 303)	483
Estearato de magnésio	5
Total	500
Tamanho total do lote (kg) (quantidade fabricada)	119,98

As etapas para o procedimento de fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Fez-se passar hidromorfona•HCl e estearato de

magnésio por um peneiro Sweco equipado com uma tela de 20 mesh, para recipientes separados adequados.

2. Um misturador Gemco "V" (com barra I) - 10 pés cúbicos foi carregado na seguinte ordem:

Aproximadamente 60 kg do óxido de polietileno WSR 303

Cloridrato de hidromorfona

3. Misturaram-se os materiais da etapa 2, durante 10 minutos, com a barra I ligada.

4. Carregou-se o óxido de polietileno WSR 303 remanescente no misturador Gemco "V".

5. Misturaram-se os materiais da etapa 4 durante 10 minutos com a barra I ligada.

6. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador Gemco "V".

7. Misturaram-se os materiais da etapa 6 durante 3 minutos com a barra I ligada.

8. Carregou-se a mistura da etapa 7 em recipientes limpos, tarados e de aço inoxidável.

9. Comprimiu-se a mistura da etapa 8 até ao peso desejado, numa prensa de comprimidos com 40 postos, a 150 000 tph de velocidade, usando uma ferramenta padrão de 1/2 polegada (plana), redonda, côncava.

10. Carregaram-se os comprimidos da etapa 9 num tanque de revestimento Accela-Coat, de 48 polegadas, carregado com 92,887 kg.

11. A velocidade do tanque foi ajustada para 1,9 rpm e o leito de comprimidos foi aquecido ajustando a temperatura do ar de descarga para se obter a temperatura de entrada desejada de aproximadamente 80 °C. Os comprimidos foram curados durante 2 horas no intervalo de temperatura de entrada seguinte 80 - 85 °C.

12. No final da cura e no início do arrefecimento, o leito de comprimidos começou a aglomerar (os comprimidos começaram a aderir entre si). A velocidade do tanque foi aumentada até 2,8 rpm, mas o leito de comprimidos aglomerou completamente e não foi recuperável para revestimento.

Assume-se que a aglomeração dos comprimidos pode ser evitada, por exemplo, reduzindo a temperatura de cura, aumentando a velocidade do tanque, por meio do uso do estearato de magnésio como agente anti-aderente ou aplicando um sub-revestimento antes da cura.

Contudo, fizeram-se amostras de alguns comprimidos antes do arrefecimento para os ensaios *in vitro*, que foram realizados como se segue:

Os comprimidos curados foram ensaiados *in vitro* usando o aparelho USP 2 (pá), a 75 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C usando um Waters Alliance System equipado com uma coluna Waters Novapak C_{18} de 3,9 mm x 150 mm, usando uma fase móvel que

consiste numa mistura de acetonitrilo, SDS e tampão de fosfato de sódio monobásico (pH 2,9). A detecção foi feita por um detector de PDA. Os momentos de amostragem ao longo do tempo incluem 1, 2, 4, 8, 12, 18 e 22 horas.

Quadro 10

		Aparelho USP 2
Dissolução (% libertada) (n=6)	1 h	19
	2 h	30
	4 h	48
	8 h	77
	12 h	95
	18 h	103
	22 h	104

EXEMPLO 11

Preparou-se outro comprimido de 12 mg de cloridrato de hidromorfona.

Composição:

Comprimido	**mg/unidade**
Hidromorfona•HCl	12
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 7 000 000; Polyox™ WSR 303)	681
Estearato de Magnésio	7
Total	700

Tamanho total do lote (kg)(quantidade fabricada)	122,53

Revestimento de Película	**mg/unidade**
Película branca de Opadry concentrado de revestimento de fórmula Y-5-18024-A	21
Tamanho do lote de revestimento (kg)	80

As etapas de processamento para a fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Fez-se passar hidromorfona•HCl e estearato de magnésio por um peneiro Sweco equipado com uma tela de 20 mesh, para recipientes adequados, em separado.

2. Um misturador Gemco "V" (com barra I) - 10 pés cúbicos foi carregado na seguinte ordem:

   Aproximadamente 60 kg do óxido de polietileno WSR 303.

   Cloridrato de hidromorfona.

3. Carregou-se o óxido de polietileno WSR 303 remanescente no misturador Gemco "V".

4. Misturaram-se os materiais da etapa 3 foram misturados durante 10 minutos com a barra I ligada.

5. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador Gemco "V".

6. Misturaram-se os materiais da etapa 5 durante 3 minutos com a barra I desligada.

7. Carregou-se a mistura da etapa 6 em recipientes limpos, tarados e de aço inoxidável.

8. Comprimiu-se a mistura da etapa 7 até ao peso desejado numa prensa de comprimidos com 40 postos a 150 000 tph de velocidade usando uma ferramenta padrão de 1/2 polegada (plana) redonda, côncava.

9. Carregaram-se os comprimidos da etapa 8 num tanque de revestimento Accela-Coat de 48 polegadas com carga de 80 000 kg.

10. A velocidade do tanque foi ajustada para 1,8 rpm e o leito de comprimidos foi aquecido ajustando-se a temperatura do ar de descarga para obter uma temperatura de entrada desejada de aproximadamente 80 °C. Os comprimidos foram curados durante 1,25 horas no intervalo de temperatura de entrada seguinte: 75 - 85 °C.

11. No final da cura e no início do arrefecimento, o leito de comprimidos começou a aglomerar (os comprimidos começaram a aderir entre si). Aumentou-se a velocidade do tanque até 10 rpm e os comprimidos separaram-se.

12. A velocidade do tanque continuou a aproximadamente 10 rpm e o leito de comprimidos foi arrefecido usando uma temperatura do ar de descarga para se obter uma temperatura de entrada de 25 °C até a temperatura de descarga alcançar 30 - 34 °C.

13. O leito de comprimidos foi aquecido usando uma temperatura do ar de descarga até à temperatura de entrada desejada de 55 °C. O revestimento de película foi iniciado quando a temperatura de descarga se aproximou de 39 °C e continuou até se obter o ganho de

peso desejado de 3 %.

14. Após o término do revestimento, a velocidade do tanque foi ajustada para 1,5 rpm e a temperatura de descarga foi ajustada para 27 °C, sendo o fluxo de ar mantido no valor ajustado e o sistema foi arrefecido até à temperatura de descarga de 27 - 30 °C.

15. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro* foram realizados como se segue:

Os comprimidos revestidos foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 2 (pá), a 75 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C, usando um Waters Alliance System equipado com uma coluna Waters Novapak C_{18} de 3,9 mm x 150 mm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo, SDS e tampão de fosfato de sódio monobásico (pH 2,9). A detecção foi feita com um detector de PDA. Os momentos de amostragem, ao longo do tempo incluem 1, 2, 4, 8, 12, 18, 22 e 24 horas. Os resultados estão apresentados no quadro 11.

Quadro 11

		Aparelho **USP 2**
Dissolução (% libertada) (média n=6)	1 h	12
	2 h	19
	4 h	29
	8 h	46
	12 h	60
	18 h	76
	22 h	84
	24 h	88

EXEMPLO 12

Foram fabricados dois outros exemplos compreendendo 10 mg de cloridrato de oxicodona que incluem núcleos de comprimidos como apresentados no exemplo 2.3 e foram revestidos com óxido de polietileno para proporcionar um atraso da libertação.

Composição: Núcleo do comprimido

Princípio activo	**mg/unidade**
Oxicodona•HCl	10
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR 301)	85
Hidróxipropil-celulose (Klucel™ HXF)	5
Núcleo do Comprimido Total	100

Composição: Revestimento de compressão sobre o núcleo do comprimido.

	Exemplo 12.1	**Exemplo 12.2**
Princípio activo	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR 301)	200	100
Núcleo do Comprimido	100	100
Peso Total do Comprimido	300	200

Processo de fabrico:

As etapas para o procedimento da fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. O comprimido do exemplo 2.3 foi usado como núcleo do comprimido.

2. Uma prensa de comprimidos Manesty do tipo F 3 de posto simples foi equipada com uma ferramenta padrão, plana, côncava, redonda de 0,3125 polegada.

3. Para o exemplo 12.1, colocou-se aproximadamente 100 mg de óxido de polietileno no molde, o núcleo do comprimido foi manualmente centrado no molde (na parte superior do leito do pó), sendo colocado outros 100 mg de óxido de polietileno na parte superior do comprimido no molde.

4. Os materiais foram manualmente comprimidos girando a roda de compressão.

5. No exemplo 12.2, colocou-se aproximadamente 50 mg de óxido de polietileno no molde, o núcleo do comprimido foi manualmente centrado no molde (na parte superior do leito do pó), sendo colocados outros 50 mg de óxido de polietileno na parte superior do comprimido no molde.

6. Os materiais foram comprimidos manualmente girando a roda de compressão.

7. Os comprimidos da etapa 4 e da etapa 6 foram colocados numa bandeja colocada num forno Hotpack do modelo 435304, a 75 °C, durante 3 horas, para curar os comprimidos revestidos por compressão.

Os ensaios *in-vitro* foram feitos como se segue:

Os comprimidos foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, usando um aparelho USP de um espectrómetro UV/VIS Lambda 20 da Perkin

Elmer, UV a 220 nM. As dimensões do comprimido revestido, curado por compressão e os resultados da dissolução são apresentados no quadro 12.

Quadro 12

		Exemplo 12.1		**Exemplo 12.2**	
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	304	312	209	210
	Espessura (mm)	5,62	5,73	5,24	5,29
	Diâmetro (mm)	9,10	9,10	7,61	7,54

Dissolução (% libertada) (n=2)	0,5 h	0	1
	1 h	0	15
	2 h	1	47
	4 h	9	95
	8 h	82	96
	12	97	96

EXEMPLO 13

No exemplo 13, prepararam-se cinco comprimidos diferentes de 156 mg (exemplos **13.1** a **13.5**) incluindo 10, 15, 20, 30 e 40 mg de oxicodona•HCl usando óxido de polietileno de elevado peso molecular.

Composições:

	Exemplo 13.1	**Exemplo 13.2**	**Exemplo 13.3**	**Exemplo 13.4**	**Exemplo 13.5**
Princípio activo	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Oxicodona•HCl	10	15	20	30	40
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR 301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Estearato de magnésio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Peso total do núcleo do comprimido (mg)	150	150	150	150	150

Tamanho total do lote	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg

Revestimento	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Revestimento de película Opadry	6	6	6	6	6
Peso total do comprimido (mg)	156	156	156	156	156

Tamanho do lote de revestimento (kg)	8,754	9,447	9,403	8,717	8,902

As etapas para o procedimento da fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Carregou-se um misturador Patterson Kelly "V" (com barra I) - 16 quartos, na seguinte ordem:

   Aproximadamente ½ do óxido de polietileno WSR 301

   Cloridrato de oxicodona.

   O óxido de polietileno WSR 301 restante.

2. Misturaram-se os materiais da etapa 1 5 minutos com a barra I ligada.

3. O estearato de magnésio foi carregado no misturador "V".

4. Misturaram-se os materiais da etapa 3, durante 1 minuto com a barra I desligada.

5. Carregou-se a mistura da etapa 4 numa bolsa plástica.

6. Comprimiu-se a mistura da etapa 5 até o peso desejado numa prensa de comprimidos de 8 postos a

35.000 tph de velocidade usando uma ferramenta padrão côncava (em relevo), redonda de 9/32 polegadas .

7. Carregaram-se os comprimidos da etapa 6 num tanque de revestimento Compu-Lab de 24 polegadas com uma carga do tanque de 8,754 kg (exemplo 13.1), 9,447 kg (exemplo 13.2), 9,403kg (exemplo 13.3), 8,717 kg (exemplo 13.4), 8,902 kg (exemplo 13.5).

8. Colocou-se uma sonda de temperatura (fio termopar) no tanque, directamente por cima do leito de comprimidos para que a ponta da sonda ficasse perto do leito móvel dos comprimidos.

9. A velocidade do tanque foi ajustada para 7 rpm e o leito de comprimidos foi aquecido ajustando a temperatura de entrada para alcançar uma temperatura desejada da sonda de 75 °C. O ponto de início da cura (como descrito pelo processo 4) foi iniciado quando a sonda de temperaturas indicou aproximadamente 70 °C (exemplo 13.1 a 68,3 °C, exemplo 13.2 a 69,9 °C, exemplo 13.3 e 13.4 a 70,0 °C e exemplo 13.5 a 71,0 °C). Uma vez alcançada a temperatura desejada da sonda, a temperatura de entrada foi ajustada como necessário para manter esta temperatura desejada da sonda. Os comprimidos foram curados durante 90 minutos. A velocidade do tanque foi aumentada para 12 rpm em aproximadamente 60 minutos de cura (excepto no exemplo 13.5, em que a velocidade do tanque foi mantida em 7 rpm por toda a cura). Colheram-se amostras após 30 minutos, 60 minutos e 90 minutos de cura. O perfil de temperatura dos processos de cura dos exemplos 13.1 a 13.5 está apresentado nos quadros 13.1.1 a 13.5.1 e nas figuras 10 a 14.

10. No final da cura, adicionou-se estearato de magnésio ao leito móvel dos comprimidos, como agente anti-aderente. A quantidade de estearato de magnésio adicionada foi de 8,75 g (exemplo 13.1), 1,8887 g (exemplo 13.2), 1,8808 g (exemplo 13.3), 1,7400 g (exemplo 13.4) e 1,784 g (Exemplo 13.5). Pesou-se o estearato de magnésio num recipiente de pesagem e aplicou-se dispersando manualmente (polvilhando) o pó pelo leito de comprimidos em movimento. A velocidade do tanque prosseguiu a 12 rpm (exemplo 13.5 a 7 rpm) e arrefeceu-se o leito de comprimidos ajustando a temperatura de entrada para 21 °C. Arrefeceu-se o leito de comprimidos até a uma temperatura de descarga < 41 °C.

11. Aqueceu-se o leito de comprimidos ajustando a temperatura de entrada para 55 °C. Iniciou-se o revestimento com a película quando a temperatura de descarga alcançou aproximadamente 43 °C, continuou-se até se atingir o ganho de peso desejado de 4 %.

12. Depois de terminado o revestimento com a película, a velocidade do tanque foi reduzida (3 a 6 rpm) e a temperatura de entrada foi ajustada para 21° a 25 °C para arrefecer o sistema, mantendo-se o fluxo de ar no valor fixado.

13. Os comprimidos foram descarregados.

O ensaio *in vitro*, incluindo os ensaios de resistência à fractura e a medição de densidade, foram feitos como se segue:

Os comprimidos curados, durante 30 minutos e 60 minutos e os comprimidos curados, durante 90 minutos e revestidos foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta resolução de fase inversa (CLAR) em coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 150 mm, 3 µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio não básico (pH 3,0) com detecção de UV a 230 nm. Os momentos de amostragem, ao longo do tempo, incluem 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 e 12,0 horas. As dimensões dos comprimidos e os resultados da dissolução que correspondem aos respectivos tempos de cura e temperatura são apresentados nos quadros 13.1.2 a 13.5.2.

Os comprimidos não curados, os comprimidos curados e os comprimidos curados e revestidos foram submetidos a um ensaio de resistência à fractura com a aplicação de uma força máxima de 439 Newton usando um aparelho de Schleuniger do Modelo 6D para avaliar a resistência do comprimidos à fractura ou um ensaio de resistência à fractura com a aplicação de uma força máxima de 196 Newton usando um aparelho de Schleuniger 2E/106 para avaliar a resistência à fractura.

A densidade dos comprimidos não curados e dos comprimidos curados para diferentes períodos de tempo (amostras aos 30, 60 e 90 minutos) foi determinada pelo princípio de Arquimedes, usando uma balança Mettler Toledo de carregamento superior do Modelo # AB 135-S/FACT, Série # 1127430072 e um estojo 33360 para a determinação de densidade, de acordo com o seguinte procedimento:

1. Ajustar a balança Mettler Toledo com o estojo para determinação da densidade.
2. Encher um copo dimensionado de forma adequada (200 ml) com hexano.
3. Pesar o comprimido ao ar e registar o peso como peso A.
4. Transferir este comprimido para a serpentina inferior dentro do copo cheio com hexano.
5. Determinar o peso do comprimido em hexano e registar o peso como peso B.
6. Fazer o cálculo da densidade de acordo com a equação

$$\rho = \frac{A}{A-B} \cdot \rho_o,$$

em que

ρ = Densidade do comprimido
A: Peso do comprimido ao ar
B: Peso do comprimido quando imerso no líquido
ρ_0 = Densidade do líquido a uma dada temperatura (densidade do hexano a 20 °C = 0,660 g/ml (índice de Merck).

7. Registar a densidade.

Os valores de densidade relatados são os valores médios de 3 comprimidos e todos referem-se a comprimidos não revestidos.

Os resultados são apresentados nos quadros seguintes.

Quadro 13.1.1: Perfil de temperaturas do processo de cura para o ex. 13.1.

Tempo total (min.)	Tempo de cura (min.)[1]	Fixação da temp. de entrada (^{0}C)	Temp. entrada real (^{0}C)[2]	Temperatura da sonda (^{0}C)[3]	Temperatura de descarga (^{0}C)[4]	Comentá-rios
0	-	27	26,9	26,8	25,7	
10	-	75	74,9	59,5	56,8	
15	0	85	84,8	68,3	65,5	Começo da cura
20	5	85	84,7	71	68,4	
26	11	85	84,8	72,8	70,1	
30	15	85	84,8	74	70,9	
45	30	83	83	74,8	74,7	Amostra 30 min.
55	40	81	81,2	74,8	76	
61	46	81	81,2	74,7	75,9	
65	50	81	81	74,8	75,8	
70	55	81	81	74,7	75,9	
75	60	81	81,1	75	75,9	Amostra 60 min.
85	70	81	81,1	74,6	75,8	
95	80	81	81,1	74,8	75,9	
105	90	81	80,9	74,9	76	Fim da cura, amostra 90 min.
112	-	21	35,3	49	55,6	
128	-	21	33,4	32	-	

[1] determinado de acordo com o processo 4, [2] temperatura medida à entrada; [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4]temperatura medida na descarga.

Quadro 13.1.2

		Exemplo 13.1			
		Não curado (n = 5)	**30 min. de cura (n = 5)**	**60 min. de cura (n = 5)**	**90 min. de cura, revestido (n = 5)**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	153	153	152	158
	Espessura (mm)	4,63	4,98	4,89	4,89
	Diâmetro (mm)	7,14	7,00	6,98	6,98
	Resistência à fractura (N)	80	196[1]	196[1]	438[2]
			N = 3	N = 3	N = 6

Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	25(9,5)	24(8,4)	27(7,3)
	2 h	-	39(7,7)	39(8,7)	43(6,6)
	4 h	-	62(7,0)	62(5,8)	67(6.8)
	8 h	-	89(4,7)	91(5,0)	92(2,9)
	12 h	-	100(3,3)	100(3,6)	101(2,4)

[1]Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não romperam quando submetidos a uma força máxima de 196 N.

[2] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não romperam quando submetidos a uma força máxima de 438 N.

Quadro 13.2.1: Perfil de temperaturas do processo de cura do ex. 13.2

Tempo Total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**Ajuste temp. entrada (^{0}C)**	**Temp. entrada real (^{0}C)[2]**	**Temperatura sonda (^{0}C)[3]**	**Temperatura descarga (^{0}C)[4]**	**Comentários**
0	-	23	22,7	26,1	23,8	
5	-	85	81	55,7	51,1	
10	-	85	85,1	63,7	62,3	
21	0	85	84,8	69,9	69,1	Começo da cura
31	10	85	85,1	72,4	70,9	
41	20	85	85,1	73,7	72,5	
51	30	82	82	74,8	75,8	Amostra 30 min.
61	40	82	81,9	75	76,2	
71	50	81	81	74,8	75,9	
81	60	81	80,8	75	75,9	Amostra 60 min.
91	70	81	81	74,9	76	
101	80	80,5	80,5	74,8	75,8	
111	90	80,5	80,5	74,8	75,7	Fim da cura, amostra 90 min.
118	-	21	23,1	50	55,1	
131	-	21	22,4	34,1	37,7	

[1] determinado de acordo com o processo 4, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.

Quadro 13.2.2

		Exemplo 13.2			
		Não curado (n = 5)	**30 min. de cura (n = 5)**	**60 min. de cura (n = 5)**	**90 min. de cura, revestido (n = 5)**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	152	153	152	157
	Espessura (mm)	4,69	4,99	4,90	4,84
	Diâmetro (mm)	7,14	6,98	6,95	6,95
	Resistência à fractura (N)	62	196[1]	196[1]	196[1]
			N = 6	N= 6	N = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	23(10,6)	22(8,5)	25(5,2)
	2 h	-	38(10,1)	37(7,7)	41(4,6)
	4 h	-	64(9,5)	61(8,1)	65(3,6)
	8 h	-	92(6,8)	90(4,6)	91(2,4)
	12 h	-	100(3,4)	100(3,2)	99(2,9)

[1] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não partiram quando submetidos a uma força máxima de 196 N.

Quadro 13.3.1: Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 13.3:

Tempo Total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**Ajuste temp. entrada (^{0}C)**	**Temp. entrada real (^{0}C)[2]**	**Temperatura sonda (^{0}C)[3]**	**Temperatura descarga (^{0}C)[4]**	**Comentá-rios**
0	-	25	24,9	27,8	26,2	
5	-	90	85	58,2	53,9	
10	-	90	89,8	67	65,1	
13	0	90	90,1	70	68,3	Começo da cura
23	10	90	90	74,6	72,2	
33	20	86	85,9	74,7	73,4	
43	30	83	83,1	75,4	76,5	Amostra 30 min.
53	40	82	82,1	74,9	76,3	
63	50	81,5	81,8	75	76,4	
73	60	81,5	81,5	74,7	76,1	Amostra 60 min.
83	70	81,5	81,5	75	76,1	
93	80	81,5	81,6	75	76,1	
103	90	81,5	81,3	75	76,1	Fim da cura, amostra 90

						min.
109	-	21	35,5	50	57,5	
121	-	21	22,6	33,8	39,3	

[1] determinado de acordo com o processo 4, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.

Quadro 13.3.2

		Exemplo 13.3			
		Não curado (n = 5)	**30 min. de cura (n = 5)**	**60 min. de cura (n = 5)**	**90 min. de cura, revestido (n = 5)**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	154	154	152	160
	Espessura (mm)	4,56	4,85	4,79	4,77
	Diâmetro (mm)	7,13	7,01	6,96	6,98
	Resistência à fractura (N)	83	196[1]	196[1]	196[1]
			N = 6	N = 6	N = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	22(5,8)	26(9,2)	23(5,7)
	2 h	-	37(6,4)	42(8,6)	39(4,7)
	4 h	-	61(6,3)	67(6,3)	64(3,7)
	8 h	-	90(4,5)	93(3,3)	92(2,7)
	12 h	-	99(3,1)	101(2,2)	101(1,8)

[1] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não romperam quando submetidos a uma força máxima de 196 N.

Quadro 13.4.1: Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 13.4:

Tempo Total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**Ajuste temp. entrada (^{0}C)**	**Temp. entrada real (^{0}C)[2]**	**Temperatura sonda (^{0}C)[3]**	**Temperatura descarga (^{0}C)[4]**	**Comentá-rios**
0	-	25	25	24,6	23,4	
5	-	90	85	46,8	51	
10	-	90	89,9	56,6	63,8	
15	-	90	89,8	68,5	68,7	
16	0	90	90,1	70	69,5	Começo da cura
26	10	90	90	73,6	72,9	
36	20	86	86	75,4	76,8	
46	30	84	84	75,4	77,2	Amostra 30 min.
56	40	83	82,9	75,1	76,8	

66	50	82	81,4	74,8	76,6	
76	60	82	81,7	74,7	76,3	Amostra 60 min.
86	70	82	82,1	75	76,3	
96	80	82	82,1	75,1	76,3	
106	90	82	82,1	75,1	76,4	Fim da cura, amostra 90 min.
112	-	21	33,8	55,9	50	
126	-	21	22,1	31,6	34,6	

[1] determinado de acordo com o processo 4, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.

Quadro 13.4.2

		Exemplo 13.4			
		Não curado (n = 5)	**30 min. cura (n = 5)**	**60 min. cura (n = 5)**	**90 min. cura, revestido (n = 5)**
Dimensões do Comprimido	Peso (mg)	150	151	150	159
	Espessura (mm)	4,43	4,73	4,67	4,68
	Diâmetro (mm)	7,13	7,00	6,97	7,00
	Resistência à fractura (N)	65	196[1]	196[1]	196[1]
				N = 6	N = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	29(3,2)	25(7,9)	24(5,5)
	2 h	-	47(3,1)	42(6,7)	41(5,2)
	4 h	-	71(2,4)	67(5,2)	67(6,2)
	8 h	-	92(2,5)	92(4,3)	94(3,2)
	12 h	-	99(2,1)	100(2,8)	101(2,2)

[1] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não romperam quando submetidos a uma força máxima de 196 N.

Quadro 13.5.1: Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 13.5:

Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**Ajuste temp. entrada (^{0}C)**	**Temp. entrada real (^{0}C)[2]**	**Temperatura da sonda (^{0}C)[3]**	**Temperatura de descarga (^{0}C)[4]**	**Comentá-rios**
0	-	80	69,2	39,8	35,6	
10	-	90	80,2	64,9	65,6	
20	0	90	90,2	70,9	71	Começo da

						cura
25	5	90	89,9	71,7	72,4	
30	10	90	90,1	72,8	73,4	
35	15	85	87,1	74,1	76,1	
50	30	85	85	75,2	77,5	Amostra 30 min.
60	40	83	83,2	74,7	76,8	
80	60	83	83,1	75,1	76,5	Amostra 60 min.
90	70	83	83	75,3	76,6	
100	80	80	79,1	74,4	76	
110	90	80	80,1	73,6	74,7	Fim da cura, amostra 90 min.
115	-	21	39,6	55,6	59,4	
120	-	21	24,5	41,5	45,2	
125	-	21	23	37,7	40,7	

[1] determinado de acordo com o processo 4, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.

Quadro 13.5.2

		Exemplo 13.5				
		Não curado (n = 5)	**30 min. de cura (n = 5)**	**60 min. de cura (n = 5)**	**90 min. de cura (n=5)**	**90 min. de cura, revestido (n = 5)**
Dimensões do Comprimido	Peso (mg)	156	157	154	153	158
	Espessura (mm)	4,45	4,66	4,57	4,52	4,51
	Diâmetro (mm)	7,12	7,06	7,04	7,03	7,08
	Resistência à fractura (N)	90	438[1]	438[1]	438[1]	438[1]
	Diâmetro relaxado (mm) pós ensaio de resistência à fractura (Não menos que 15 min. de período de relaxamento)	-	4,57	4,68	4,69	4,67
				N = 6		N = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	28(5,0)	29(5,9)	-	26(1,4)
	2 h	-	45(5,2)	45(5,6)	-	42(1,4)
	4 h	-	69(4,8)	70(4,4)	-	68(2,0)
	8 h	-	93(4,2)	94(4,0)	-	94(4,0)
	12 h	-	98(3,9)	102(5,2)	-	99(5,1)

[1] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não fracturaram quando submetidos a uma força máxima de 438 N.

Quadro 13.6

	Densidade (g/cm^3)				Mudança de densidade após a cura (%)[2]
	Não curado	30 min de cura	60 min de cura	90 min de cura	
Exemplo 13.1	1,172	1,131	1,134	1,137	-2,986
Exemplo 13.2	1,174	1,137	1,137	1,140	-2,896
Exemplo 13.3	1,179	1,151	1,152	1,152	-2,290
Exemplo 13.4	1,182	1,167	1,168	1,172	-0,846
Exemplo 13.5	1,222	1,183	1,183	1,187	-2,864

[1] O valor da densidade é um valor médio de 3 comprimidos medidos; [2] A mudança de densidade após a cura corresponde que à mudança de densidade observada em % dos comprimidos curados por 90 min em comparação com os comprimidos não curados.

EXEMPLO 14

No exemplo 14, prepararam-se cinco comprimidos diferentes de 156 mg (exemplos **14.1** a **14.5**) incluindo 10, 15, 20, 30 e 40 mg de oxicodona•HCl usando óxido de polietileno de elevado peso molecular, num lote maior comparado com o exemplo 13.

Composições:

	Exemplo 14.1	**Exemplo 14.2**	**Exemplo 14.3**	**Exemplo 14.4**	**Exemplo 14.5**
Princípio activo	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Oxicodona•HCl	10	15	20	30	40
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR 301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Estearato de magnésio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Peso total do núcleo do comprimido (mg)	150	150	150	150	150

Tamanho total do	100 kg	100 kg	100 kg	100 kg	100 kg

lote					
Revestimento	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Revestimento de película Opadry	6	6	6	6	6
Peso total do comprimido (mg)	156	156	156	156	156

Tamanho do lote de revestimento (kg)	97,480	98,808	97,864	99,511	98,788

As etapas para o processo de fabrico dos comprimidos foram os seguintes:

1. Fez-se passar estearato de magnésio por um peneiro Sweco com tela de 20 mesh, para um recipiente adequado em separado.

2. Carregou-se um misturador Gemco "V" (com barra I) – 10 pés cúbicos na seguinte ordem:

Aproximadamente ½ do óxido de polietileno WSR 301.
Cloridrato de oxicodona
O restante óxido de polietileno WSR 301

3. Misturaram-se os materiais da etapa 2 durante 10 minutos com a barra I ligada.

4. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador Gemco "V".

5. Misturaram-se os materiais da etapa 4, durante 3 minutos com a barra I desligada.

6. Carregou-se a mistura da etapa 5 em recipientes limpos, tarados e de aço inoxidável.

7. Comprimiu-se a mistura da etapa 6 até ao peso desejado numa prensa de comprimidos com 40 postos à velocidade de 135.000 tph usando ferramentas padrão côncavas (em relevo), redondas de 9/32 polegadas .

8. Carregaram-se os comprimidos da etapa 7 num tanque de revestimento Accela-Coat de 48 polegadas com cargas de 97,480 kg (exemplo 14.1), 98,808 kg (exemplo 14.2), 97,864 kg (exemplo 14.3), 99,511 kg (exemplo 14.4) e 98,788 kg (exemplo 14.5).

9. A velocidade do tanque foi fixada em 7 rpm e o leito de comprimidos foi aquecido ajustando-se a temperatura do ar de descarga para se obter uma temperatura do ar de entrada de 75 °C. Os comprimidos foram curados à temperatura de entrada desejada, durante 1 hora (exemplos 14.1 a 14.5). O ponto inicial usado para a determinação do tempo de cura, de acordo com o processo 1, foi o momento em que a temperatura de entrada alcançou a temperatura desejada de 75 °C. O perfil de temperatura dos processos de cura dos exemplos 14.1 a 14.5 é apresentado nas quadros 14.1.1 a 14.5.1 e nas figuras 15 a 19.

10. A velocidade do tanque prosseguiu a 7 rpm para os exemplos 14.2, 14.4 e 14.5. A velocidade do tanque foi aumentada até 10 rpm no exemplo 14.1 e até 8 rpm no exemplo 14.3. Nos exemplos 14.2 a 14.5, adicionou-se 20 g de estearato de magnésio como agente antiaderente. O leito de comprimidos foi arrefecido por abaixamento lento da temperatura de descarga (exemplo 14.1) ou pela fixação imediata da temperatura de descarga em 25 °C (exemplo 14.2) ou 30 °C (exemplos 14.3 a 14.5) até se

atingir uma temperatura de descarga específica de 30 a 34 °C.

11. O leito de comprimidos foi aquecido usando uma temperatura do ar de descarga para se obter uma temperatura de entrada de 55 °C. O revestimento de película foi iniciado quando a temperatura de descarga se aproximou de 39 °C, continuando, até que o ganho desejado de peso de 4 % tivesse sido alcançado.

12. Após o término do revestimento, a velocidade do tanque foi ajustada para 1,5 rpm e a temperatura de descarga foi ajustada para 27 °C, sendo o fluxo de ar mantido no valor inicial e o sistema foi arrefecido até a uma temperatura de descarga de 27 - 30 °C.

13. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro*, incluindo os ensaios de resistência à fractura e os ensaios de estabilidade foram feitos como se segue:

Os comprimidos curados durante 1 hora e revestidos foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 150 mm, 3µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio não básico (pH 3,0) com detecção UV a 230 nm. Os momentos de amostragem ao longo do tempo incluem 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 e 12,0 horas. As dimensões dos comprimidos e os resultados da dissolução correspondentes aos respectivos tempo e

temperatura de cura são apresentados nos quadros 14.1.2 a 14.5.2.

Os comprimidos não curados foram submetidos a um ensaio de resistência à fractura aplicando uma força máxima de 196 Newton, usando um aparelho de Schleuniger 2E / 106 para avaliar a resistência à fractura do comprimido.

Os comprimidos curados e revestidos foram submetidos a um ensaio de estabilidade armazenando-os em 100 frascos de contagem em diferentes condições de armazenagem (25 °C/60 % de humidade relativa ou 40 °C/75 % de humidade relativa) por um determinado período de tempo e depois ensaiando os comprimidos *in vitro* como antes descrito. Os momentos de amostragem ao longo do tempo, referentes à armazenagem, incluem a amostra inicial (isto é, antes da armazenagem) e a um mês, dois meses, três meses e seis meses de armazenagem, os momentos de amostragem ao longo do tempo referentes ao ensaio de dissolução incluem 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 e 12,0 horas.

Os comprimidos curados e revestidos foram submetidos a outro ensaio de estabilidade armazenando-os em 100 frascos de contagem em diferentes condições de armazenagem (25 °C/60 % de humidade relativa ou 40 °C/75 % de humidade relativa) por um determinado período de tempo e posteriormente submetendo os comprimidos ao ensaio para determinar o teor de oxicodona•HCl nas amostras dos comprimidos. Os momentos de amostragem, ao longo do tempo, referentes à armazenagem incluem a amostra inicial (isto é, antes da armazenagem) e a um mês, dois meses, três meses e seis meses de armazenagem. No teste do ensaio, o cloridrato de oxicodona foi extraído dos dois conjuntos de dez comprimidos cada com 900 mL de uma mistura a 1:2 de

acetonitrilo e fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), sob constante agitação magnética, num frasco com um volume de 1000 mL até a dispersão completa de todos os comprimidos ou durante uma noite. As soluções de amostras foram diluídas e analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC_{18} 3,0 x 250 mm, 5 μm mantida a 60 °C usando uma fase móvel que consiste em acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico a pH 3,0, com detecção de UV a 280 nm.

Os comprimidos curados e revestidos foram submetidos a outro ensaio de estabilidade armazenando-os em 100 frascos de contagem em diferentes condições de armazenagem (25 °C/60 % de humidade relativa ou 40 °C/75 % de humidade relativa) por um determinado período de tempo e posteriormente submetendo os comprimidos ao ensaio de oxicodona-N-óxido (ONO) para determinar o teor do produto de degradação oxicodona-N-óxido e os produtos de degradação desconhecidos, em percentagem em peso, referentes ao valor declarado no rótulo de oxicodona•HCl. Os momentos de amostragem, ao longo do tempo, referentes à armazenagem incluem a amostra inicial (isto é, antes da armazenagem) e a um mês, dois meses, três meses e seis meses de armazenagem. No ensaio de ONO, o cloridrato de oxicodona e produtos da sua degradação foram extraídos de um conjunto de dez comprimidos com 900 mL de uma mistura a 1:2 de acetonitrilo e fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), sob constante agitação magnética, num frasco com um volume de 1000 mL até a dispersão completa de todos os comprimidos ou durante uma noite. As soluções de amostras foram diluídas e analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC_{18} 3,0 x 250 mm, 5 μm mantida a 60 °C usando uma fase

móvel que consiste em acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico a pH 3,0, com detecção de UV a 206 nm.

A densidade dos comprimidos não curados, dos comprimidos curados e dos comprimidos curados/revestidos foi determinada como descrito no exemplo 13.

Os resultados são apresentados nos quadros seguintes.

Quadro 14.1.1: Perfil de temperaturas do processo de cura do ex. 14.1.

Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**Temp. de entrada (°C)[2]**	**Ajuste temp. de descarga (°C)**	**Temperatura real de descarga (°C)[3]**	**Velocidade do tanque (rpm)**	**Comentários**
0	-	-	-	-	7	Carregar tanque, começar aqueciment o
20	-	65	57	56	7	
21	-	65,0			7	
28	-	70,0			7	
30	-	72,0	64	63	7	
36	**0**	**75,0**	**65**	**65**	**7**	Começa cura amostra 0 min.
43	7	73,2			7	
46	10	73	67	67		
51	15	72,2			7	amostra 15 min
56	20	71,8	67	67	8	
66	30	75,0	68	68	8	amostra 30 min
76	40	73,0	68	68	8	
81	45	74,8			8	amostra 45 min
86	50	74,3	69	69	8	
92	56	72,3			8	
96	**60**	**71,0**	**69**	**69**	**8**	**Fim da cura, amostra 60 min.,** estearato

						de Mg não usado, iniciar arrefecimento, fluxo do comprimido grudando.
101	-	62,0			8	Fluxo do comprimido começando a engrossar.
104	-	59,2			9	Fluxo muito grosso (leito do comprimido "aplainando")
106	-	57	62	62	10	
109	-	54,9			9	Fluxo do comprimido ainda muito grosso, mas melhorando.
110	-	53,2			8	De volta ao fluxo normal do comprimido.
116	-	48,0	58	58	8	
126	-	29,0	30	46	7	
132	-	24,0	30	33	7	

[1] determinado de acordo com o processo 1, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida na descarga.

Quadro 14.1.2

		Exemplo 14.1		
		Não curado	**60 min de cura (n = 5)**	**60 min de cura, revestido (n = 5)**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	150	158
	Espessura (mm)	4,42(n = 5)	4,71	4,75
	Diâmetro (mm)	7,14(n = 5)	7,05	7,07
	Resistência à fractura (N)	68(n = 100)	196[1]	196[1]
				n = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	-	25
	2 h	-	-	42
	4 h	-	-	67
	8 h	-	-	94
	12 h	-	-	101

[1] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não se partiram quando submetidos a uma força máxima de 196 N.

Quadro 14.1.3

Ensaios de estabilidade do exemplo 14.1, armazenagem a 25 °C/60 % HR						
		Tempo de Armazenagem				
		Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	25	24	24	23	23
	2 h	42	40	38	38	39
	4 h	67	64	61	61	64
	8 h	94	90	87	89	90
	12 h	101	99	94	100	97
Teste do ensaio (mg oxicodona•HCl)	Ensaio 1	9,8	9,8	9,8	9,8	9,7
	Ensaio 2	9,8	9,9	9,8	9,9	9,8
	Média	9,8	9,8	9,8	9,9	9,8
Ensaio de produtos de degradação	N-óxido de oxicodona (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada indivíduo desconhecido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Produtos de degradação total (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1

[1] relativo ao valor declarado no rótulo de oxicodona•HCl.

Quadro 14.1.4

Ensaios de estabilidade exemplo 14.1, armazenagem a 40 °C/75 % de HR						
		Tempo de Armazenagem				
		Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	25	25	25	24	23
	2 h	42	-	41	38	39
	4 h	67	66	63	62	64
	8 h	94	-	89	88	90
	12 h	101	100	96	98	96
Teste do ensaio de (mg oxicodona •HCl)	Ensaio 1	9,8	9,8	9,7	9,6	9,8
	Ensaio 2	9,8	10,0	9,7	9,8	9,8
	Média	9,8	9,9	9,7	9,7	9,8
Ensaio de produtos de degradação	N-óxido de oxicodona (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada indivíduo desconhecido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Produtos de degradação total (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
[1] relativo ao valor declarado no rótulo da oxicodona•HCl.						

Quadro 14.2.1: Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 14.2.

Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**Temp. de entrada (°C)[2]**	**Fixação da temp. de saída (°C)**	**Temperatura real de descarga (°C)[3]**	**Velocidade do tanque (rpm)**	**Comentá-rios**
0	-	18	50	20	7	Carregar tanque, começar aquecimen-to
1	-	41,0			7	
5	-		50,0	62,0		
8	-	67,7	51,0	50,5	7	Lentamente ajustando a descarga
10	-	71	56	55		
14	**0**	**75,0**	**61,7**	**61,9**	**7**	**início da cura, amostra 0 min.**
19	5	77,2	61,7	64,8	7	
21	7	77,8			7	Alta

						entrada, caindo depois para 71 °C
24	10	68,9	65,3	65,3	7	
29	**15**	**70,6**	**66,1**	**65,5**	**7**	**Amostra 15 min.**
33	19	72,6			7	
34	20	73,6	67,0	66,3	7	
36	22	75,0			7	
39	25	75,9	67,0	67,3	7	
44	**30**	**73,3**	**67,0**	**67,4**	**7**	**Amostra 30 min.**
49	35	70,1	67,2	67,0	7	
54	40	71,7	67,5	67,3	7	Alguns comprimi-dos aderem aos braços do suporte do tanque, sem aderência permanente.
59	**45**	**74,3**	**68,0**	**67,9**	**7**	**Amostra 45 min.**
64	50	75	68	68	7	
66	52	73,6	68,0	68,2	7	
69	55	72,4	68,0	68,1	7	
74	**60**	**73,0**	**68**	**68**	**7**	**Final da cura, amostra de 60 min.,** adicionar 20 mg de estearato de Mg, o fluxo do comprimido se apresentou um pouco aderente (com base no fluxo de cascata visual). fluxo melhorando instanta-

						neamente após a adição de estearato de Mg.
75	-	73	25	68	7	Fluxo normal dos comprimidos observado durante o arrefecimento.
78	-	44,7	25	62,3	7	
81	-	36,8	25	57,4	7	
84	-	31,8	25	54,6	7	
85	-	30	25	53	7	
94	-	23	25	33	7	
[1] determinado de acordo com o processo 1, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida na descarga.						

Quadro 14.2.2

		Exemplo 14.2		
		Não curado	**60 min de cura (n = 5)**	**60 min de cura, revestido (n = 5)**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	149	156
	Espessura (mm)	4,38(n = 5)	4,68	4,70
	Diâmetro (mm)	7,13(n = 5)	7,07	7,09
	Resistência à fractura (N)	70 (n = 100)	196[1]	196[1]
				N = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	-	23
	2 h	-	-	39
	4 h	-	-	64
	8 h	-	-	93
	12 h	-	-	100
[1] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não fracturaram quando submetidos a uma força máxima de 196 N.				

Quadro 14.2.3

Ensaios de estabilidade do exemplo 14.2, armazenagem a 25 °C/60 % HR						
		Tempo de armazenagem				
		Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	23	24	26	22	24
	2 h	39	40	41	37	40
	4 h	64	65	65	61	65
	8 h	93	91	90	90	91
	12 h	100	100	97	99	99
Ensaio ensaio (mg oxicodona HCl)	Ensaio 1	14,6	14,9	14,6	14,7	14,8
	Ensaio 2	14,8	14,9	14,7	14,8	14,9
	Média	14,7	14,9	14,7	14,7	14,8
Ensaio de produtos de degradação	oxicodona-N-óxido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada individual desconhecido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Produtos de degradação total (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
[1] relativo ao valor declarado no rótulo da oxicodona HCl.						

Quadro 14.2.4

Ensaios de estabilidade do exemplo 14.2, armazenagem a 40 °C/75 % HR						
		Tempo de Armazenagem				
		Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	23	25	26	22	24
	2 h	39	41	42	36	40
	4 h	64	66	66	58	65
	8 h	93	94	92	87	91
	12 h	100	102	97	97	98
Ensaio ensaio (mg oxicodona HCl)	Ensaio 1	14,6	14,8	14,7	14,6	14,9
	Ensaio 2	14,8	14,8	14,7	14,5	14,7
	Média	14,7	14,8	14,7	14,5	14,8
Ensaio de produtos de degradação	oxicodona-N-óxido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada individual desconhecido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Produtos de degradação total (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
[1] relativo ao valor declarado no rótulo da oxicodona HCl.						

Quadro 14.3.1: Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 14.3.

Tempo total (min.)	Tempo de cura (min.)[1]	Temp. de entrada (^{0}C)[2]	Ajuste da temp. de descarga (^{0}C)	Temperatura real de descarga (^{0}C)[3]	Velocidade do tanque (rpm)	Comentários
0	-	17,1	50	18	7	Carregar tanque, começar aquecimento
5	-	61,0	50	42,5	7	
10	-	70,2	56	55,8	7	
15	**0**	**75**	**61,6**	**61,9**	**7**	**início da cura, amostra 0 min.**
20	5	78,5	62,8	65,4	7	
22	7	79,0	62,8	66,3	7	Alta entrada
25	10	69,7	65,6	65,6	7	
30	15	68,4	66,0	65,3	7	Amostra 15 min.
35	20	72,4	66,7	66,1	7	
40	25	75,6	67,5	67,3	7	
45	30	76,9	68,0	67,9	7	Amostra 30 min.
55	40	73,0	68,4	68,2	7	
60	45	73,9	68,6	68,4	7	Amostra 45 min.
65	50	75	68,9	68,8	7	
68	53	-	-	-	7	Alguns comprimidos (1-4) aderentes aos braços do suporte do tanque, bom fluxo dos comprimidos.
70	55	76,2	69,6	69,6	8	
75	**60**	**77,0**	**70,5**	**70,8**	**8**	**Final da cura, amostra de 60 min.,** adicionar 20 mg de estearato de Mg, o fluxo do comprimido melhorou instantanea-

						mente.
76	-	76	30	71	8	Fluxo normal dos comprimidos observado durante o arrefecimento. Sem aderência.
79	-	43,9	30	60,6	8	
85	-	31,1	30	54,1	8	
86	-	30	30	53	8	
96	-	23	30	33	8	

[1] determinado de acordo com o processo 1, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida na descarga.

Quadro 14.3.2

		Exemplo 14.3		
		Não curado	**60 min de cura (n = 5)**	**60 min de cura, revestido (n = 5)**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	150	156
	Espessura (mm)	4,38(n = 5)	4,69	4,67
	Diâmetro (mm)	7,14(n = 5)	7,08	7,10
	Resistência à fractura (N)	64 (n = 100)	196[1]	196[1]
				N = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	-	24
	2 h	-	-	41
	4 h	-	-	66
	8 h	-	-	92
	12 h	-	-	98

[1] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não fracturaram quando submetidos a uma força máxima de 196 N.

Quadro 14.3.3

Ensaios de estabilidade do exemplo 14.3, armazenagem a 25 °C/60 % HR						
		Tempo de Armazenagem				
		Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	24	25	22	24	21
	2 h	41	42	38	40	38
	4 h	66	69	61	66	63
	8 h	92	96	89	91	88
	12 h	98	102	97	99	96
Ensaio ensaio (mg oxicodona HCl)	Ensaio 1	19,6	19,4	19,5	19,4	19,8
	Ensaio 2	19,4	19,3	19,4	19,4	19,4
	Média	19,5	19,4	19,4	19,4	19,6

Ensaio de produtos de degradação	oxicodona-N-óxido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada individual desconhecido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Produtos de degradação total (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
[1] relativo ao valor declarado no rótulo da oxicodona HCl.						

Quadro 14.3.4

Ensaios de estabilidade Exemplo 14.3, armazenagem a 40°C/75% HR						
		Tempo de Armazenagem				
		Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	24	27	24	23	22
	2 h	41	44	40	39	40
	4 h	66	70	63	63	65
	8 h	92	94	90	89	90
	12 h	98	102	98	98	98
Ensaio ensaio (mg oxicodona HCl)	Ensaio 1	19,6	19,3	19,6	19,3	19,7
	Ensaio 2	19,4	19,3	19,7	19,4	19,4
	Média	19,5	19,3	19,6	19,4	19,6
Ensaio de produtos de degradação	oxicodona-N-óxido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada individual desconhecido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Produtos de degradação total (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
[1] relativo ao valor declarado no rótulo da oxicodona HCl.						

Quadro 14.4.1: Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 14.4.

Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**Temp. de entrada (°C)[2]**	**Temp. do leito (°C)[3]**	**Ajuste da temperatura descarga (°C)**	**Temperatura real de descarga (°C)[4]**	**Comentários[5]**
0						Carregar tanque, começar aquecimento
3		63,0	46,5	50,0	41,2	
5		66,7	49,9	50,0	48,0	

10	**0**	**75,0**	**60,5**	**60,0**	**59,0**	**início da cura, amostra 0 min.**
14	4	78,4	65,2	61,5	63,6	
15	5	79,1	66,0	61,5	64,5	
20	10	67,6	66,2	63,0	64,7	
24	**15**	**69,2**	**66,7**	**65,7**	**64,9**	**Amostra 15 min.**
28	19	73,0	67,8	66,4	65,8	
29	20	73,5	68,0	67,0	66,0	
32	23	75,6	69,0	67,0	66,7	
34	25	75,9	69,4	67,0	67,0	
39	**30**	**76,5**	**70,2**	**67,7**	**67,7**	**Amostra 30 min.**
44	35	76,8	70,8	68,2	68,2	
47	38	76,7	71,0	68,8	68,4	Alguns comprimidos grudando nos braços suporte do tanque, sem aderência permanente
49	40	77,4	71,0	69,3	68,7	
52	43	78,7	71,5	69,5	69,2	
54	**45**	**79,1**	**72,1**	**70,0**	**69,5**	**Amostra 45 min.**
58	49	-	73,3	-	-	
59	50	81,0	73,8	70,1	70,8	
65	56	73,0	74,1	71,7	71,5	
69	**60**	**74,0**	**74,5**	**71,7**	**71,3**	**Final da cura, amostra de 60 min.,** adicionar 20 mg de estearato de Mg, iniciar arrefeci-mento, o fluxo do comprimido se apresentou um pouco aderente (com base no fluxo de

						cascata visual), ainda alguns comprimidos grudando nos braços do suporte, fluxo/ cascata melhorando instantaneamente após a adição de estearato de Mg.
72	-	48,9	65,3	30,0	65,3	Fluxo normal dos comprimidos observado durante o arrefecimento.
75	-	39,7	58,6	30,0	56,8	
79	-	33,2	56,4	30,0	54,6	
84	-	27,7	50,0	30,0	48,4	

[1] determinado de acordo com o processo 1, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura do leito do comprimido, isto é, temperatura das formulações de matriz de libertação prolongada medida com uma pistola IV, [4] medida na descarga, [5] A velocidade do tanque foi de 7 rpm em todo o processo de cura.

Quadro 14.4.2

		Exemplo 14.4		
		Não curado	**60 min de cura (n = 5)**	**60 min de cura, revestido (n = 5)**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	149	157
	Espessura (mm)	4,34(n = 5)	4,60	4,63
	Diâmetro (mm)	7,14(n = 5)	7,09	7,14
	Resistência à fractura (N)	61 (n = 100)	196[1]	196[1]
				N = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	-	22
	2 h	-	-	39
	4 h	-	-	66
	8 h	-	-	94
	12 h	-	-	100

[1] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não fracturaram quando submetidos a uma força máxima de 196 N.

Quadro 14.4.3

Ensaios de estabilidade exemplo 14.4, armazenagem a 25°C/60% HR						
		Tempo de Armazenagem				
		Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	22	23	24	24	23
	2 h	39	39	39	41	40
	4 h	66	64	63	68	65
	8 h	94	91	88	93	91
	12 h	100	98	96	99	98
Ensaio ensaio (mg oxicodona HCl)	Ensaio 1	28,8	28,8	28,4	28,8	29,2
	Ensaio 2	29,1	29,0	28,8	28,8	29,2
	Média	29,0	28,9	28,6	28,8	29,2
Ensaio de produtos de degradação	oxicodona-N-óxido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada individual desconhecido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Produtos de degradação total (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
[1] relativo ao valor declarado no rótulo da oxicodona HCl.						

Quadro 14.4.4

Ensaios de estabilidade do exemplo 14.4, armazenagem a 40 °C/75 % HR						
		Tempo de Armazenagem				
		Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	22	26	24	24	24
	2 h	39	44	41	41	41
	4 h	66	70	64	67	67
	8 h	94	93	88	92	93
	12 h	100	99	96	98	98
Ensaio ensaio (mg oxicodona HCl)	Ensaio 1	28,8	29,3	28,2	29,0	28,4
	Ensaio 2	29,1	29,3	28,1	28,9	28,6
	Média	29,0	29,3	28,1	28,9	28,5
Ensaio de produtos de degradação	oxicodona-N-óxido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada individual desconhecido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Produtos de degradação total (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
[1] relativo ao valor declarado no rótulo da oxicodona HCl.						

Quadro 14.5.1: Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 14.5.

Tempo total (min.)	Tempo de cura (min.)[1]	Temp. de entrada (°C)[2]	Temp. do leito (°C)[3]	Ajuste da temperatura de descarga (°C)	Temperatura real de descarga (°C)[4]	Comentários[5]
0	-	16,6	30	60,0	19,7	Carregar tanque, começar aquecimento
1	-	-	32	60,0	-	
4	-	56,8	39,8	60,0	36,7	
5	-	60,1	43,9	60,0	40,4	
8	-	66,8	52,5	60,0	49,4	
10	-	69,1	56,9	60,0	53,8	
13	-	71,7	61,3	60,0	58,8	
15	-	73,3	63,5	63,0	60,8	
17	**0**	**75,0**	**65,3**	**61,0**	**62,5**	**início da cura, amostra 0 min.**
21	4	77,7	67,3	66,0	65,0	
23	6	78,8	68,1	67,0	65,9	
25	8	79,9	69,3	67,0	66,7	
27	10	80,9	69,5	67,0	67,3	
30	13	82,4	70,1	67,0	68,2	
32	**15**	**83,1**	**70,8**	**70,0**	**68,7**	**Amostra 15 min.**
37	20	80,9	72,4	70,4	69,4	
38	21	80,9	71,8	71,0	69,5	
42	25	82,5	73,1	72,0	70,4	Bom fluxo e cascata de comprimidos
45	28	84,2	76,6	71,0	72,2	
47	**30**	**82,7**	**77,6**	**72,2**	**74,1**	**Amostra 30 min.**
49	32	72,9	74,7	72,2	73,2	
52	35	71,2	73,8	72,2	71,4	Fluxo de comprimidos um pouco aderente, 1-2 comprimidos que aderem aos braços do suporte.
56	39	75,4	74,7	72,2	71,5	
57	40	75,9	74,7	72,2	71,9	
60	43	76,9	75,5	72,2	72,8	

62	**45**	**75,4**	**75,3**	**72,2**	**72,9**	**Amostra 45 min.**
66	49	73,4	74,5	72,2	71,8	Fluxo de comprimidos um pouco aderente, 1-2 comprimidos grudando nos braços suporte (sem aderência permanente)
69	52	75,0	75,1	72,2	71,9	
72	55	75,8	75,4	72,2	72,4	
74	57	74,8	74,8	72,2	72,5	
77	**60**	**73,9**	**74,9**	**72,2**	**72,2**	**Final da cura, amostra de 60 min.,** adicionar 20 mg de estearato de Mg, iniciar arrefecimento, o fluxo/ cascata melhorou instantaneamente, sem aderência nos braços suportes do tanque.
80	-	46,8	64,9	30,0	64,7	Arrefecimento
-	-	-	-	30,0	-	2 comprimidos aderindo nos braços suporte (sem aderência permanente)
82	-	40,3	58,6	30,0	57,4	Os comprimidos ainda parecem pular, sem aderência observada.
84	-	35,8	57,4	30,0	55,6	Observado fluxo normal dos comprimidos no período de arrefecimento. Continuar o arrefecimento até a temperatura de descarga
86	-	32,5	55,9	30,0	54,2	
87	-	30,3	54,1	30,0	52,8	
89	-	28,8	51,8	30,0	51,3	

91	-	26,9	47,2	30,0	47,9	
97	-	-	~29	30,0	-	Topo do leito 30,3 °C, fundo do leito 28,5 °C.

[1] determinado de acordo com o processo 1, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura do leito do comprimido, isto é, temperatura das formulações de matriz de libertação prolongada medida com uma pistola IV, [4] medida na descarga, [5] A velocidade do tanque foi de 7 rpm em todo o processo de cura.

Quadro 14.5.2

		Exemplo 14.5		
		Não curado	**60 min de cura (n = 5)**	**60 min cura, revestido (n = 5)**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	150 (n = 120)	149	155
	Espessura (mm)	4,30(n = 5)	4,49	4,52
	Diâmetro (mm)	7,15(n = 5)	7,10	7,15
	Resistência à fractura (N)	55 (n = 100)	196[1]	196[1]
				N = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	-	24
	2 h	-	-	41
	4 h	-	-	68
	8 h	-	-	93
	12 h	-	-	98

[1] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não fracturaram quando submetidos a uma força máxima de 196 N.

Quadro 14.5.3

Ensaios de estabilidade do exemplo 14.5, armazenagem a 25 °C/60 % HR						
		Tempo de Armazenagem				
		Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	24	25	27	23	25
	2 h	41	43	44	40	43
	4 h	68	69	69	66	69
	8 h	93	94	93	89	92

	12 h	98	98	97	96	96
Ensaio ensaio (mg oxicodona HCl)	Ensaio 1	37,8	38,4	36,9	37,6	39,2
	Ensaio 2	37,9	37,6	36,5	38,1	39,2
	Média	37,8	38,0	36,7	37,9	39,2
Ensaio de produtos de degradação	oxicodona-N-óxido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada individual desconhecido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Produtos de degradação total (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
[1] relativo ao valor declarado no rótulo da oxicodona HCl.						

Quadro 14.5.4

Ensaios de estabilidade Exemplo 14.5, armazenagem a 40°C/75% UR						
		Tempo de Armazenagem				
		Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	6 meses
Dissolução (% libertada) (n=6) FGS	1 h	24	26	27	25	25
	2 h	41	-	45	42	43
	4 h	68	71	72	68	69
	8 h	93	-	95	93	92
	12 h	98	97	98	99	95
Ensaio ensaio (mg oxicodona HCl)	Ensaio 1	37,8	38,3	37,3	37,6	37,9
	Ensaio 2	37,9	38,6	36,9	37,6	38,1
	Média	37,8	38,5	37,1	37,6	38,0
Ensaio de produtos de degradação	oxicodona-N-óxido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Cada individual desconhecido (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
	Produtos de degradação total (%)[1]	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1	≤ 0,1
[1] relativo ao valor declarado no rótulo da oxicodona HCl.						

Quadro 14.6

	Densidade (g/cm3)			**Alteração da densidade após a cura (%)**	**Alteração da densidade após a cura e revestimento (%)**
	Não curado	Curado	Curado e revestido		
Exemplo 14.1	1,186	1,145	1,138	-3,457	-4,047
Exemplo 14.2	1,184	1,152	1,129	-2,703	-4,645
Exemplo 14.3	1,183	1,151	1,144	-2,705	-3,297

Exemplo 14.4	1,206	1,162	1,130	-3,648	-6,302
Exemplo 14.5	1,208	1,174	1,172	-2,815	-2,980

EXEMPLO 15

No exemplo 15, prepararam-se duas formulações diferentes de comprimidos de Oxicodona•HCl usando óxido de polietileno de elevado peso molecular. Uma formulação com peso de comprimido de 234 mg (Exemplo **15.1**) com 60 mg de oxicodona HCl e uma formulação com peso de comprimido de 260 mg (Exemplo **15.2**) com 80 mg de oxicodona•HCl.

Composições:

	Exemplo 15.1	**Exemplo 15.2**
Princípio activo	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Oxicodona•HCl	60	80
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR 301)	162,75	167,5
Estearato de magnésio	2,25	2,50
Peso total do núcleo do comprimido (mg)	225	250
Tamanho total do lote	10 kg	10 kg

Revestimento	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Revestimento película Opadry	9	10
Peso total do comprimido (mg)	234	260
Tamanho do lote de revestimento (kg)	8,367	8,205

As etapas para o procedimento da fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Carregou-se um misturador Patterson Kelly "V" (com barra I) - de 16 quartos na seguinte ordem:

   Aproximadamente ½ do óxido de polietileno WSR 301
   Cloridrato de oxicodona (peneirado com um peneiro de 20 mesh)
   Restante óxido de polietileno WSR 301

2. Misturaram-se os materiais da etapa 1 durante 5 minutos com a barra I ligada.

3. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador "V" (peneirado com um peneiro de 20 mesh).

4. Misturaram-se os materiais da etapa 3 durante 1 minuto com a barra I desligada.

5. Carregou-se a mistura da etapa 4 numa bolsa plástica (nota: prepararam-se duas misturas de 5 kg para se obter 10 kg da mistura de comprimido para compressão).

6. Comprimiu-se a mistura da etapa 5 até ao peso desejado numa prensa de comprimidos de 8 postos a 35 000 tph de velocidade usando uma ferramenta padrão côncava (em relevo), redonda de 3/8 de polegada. Recolheu-se uma amostra do núcleo dos comprimidos.

7. Carregaram-se os comprimidos da etapa 6 num tanque de revestimento Compu-Lab de 24 polegadas com uma carga do tanque de 8,367 kg (exemplo 15.1) e 8,205 kg (exemplo 15.2).

8. Colocou-se uma sonda de temperaturas (fio termopar) no tanque, directamente antes do leito de comprimidos, para que a ponta da sonda estivesse perto do leito em cascata dos comprimidos.

9. A velocidade do tanque foi fixada em 10 rpm e aqueceu-se o leito de comprimidos ajustando-se a temperatura de entrada para se obter uma temperatura desejada de descarga de 72 °C. O ponto de início de

cura (como descrito pelo processo 2) foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou 72 °C. A temperatura de entrada foi ajustada conforme necessário para manter a temperatura desejada de descarga. Os comprimidos foram curados durante 15 minutos. A velocidade do tanque foi mantida em 10 rpm. O perfil de temperaturas dos processos de cura dos exemplos 15.1 e 15.2 é apresentado nos quadros 15.1.1 e 15.2.1.

10. A velocidade do tanque prosseguiu a 10 rpm. A temperatura de entrada foi ajustada para 22 °C e arrefeceu-se o leito de comprimidos até se obter uma temperatura de descarga de 30,0 ° C. Retirou-se uma amostra dos comprimidos curados no final do arrefecimento.

11. Aqueceu-se o leito de comprimidos fixando a entrada em 53 °C. O revestimento de película iniciou-se quando a temperatura de descarga alcançou aproximadamente 41 °C e continuou até se obter o ganho de peso desejado de 4 %. A velocidade do tanque foi aumentada até 20 rpm durante o revestimento de película.

12. Depois de terminado o revestimento com a película, a velocidade do tanque foi reduzida e a temperatura de entrada foi ajustada para 22 °C, sendo o fluxo de ar mantido no valor inicial e o sistema foi arrefecido até a temperatura de descarga de < 30 °C. Recolheu-se uma amostra de comprimidos curados/revestidos.

13. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro*, incluindo os ensaios de resistência à fractura foram feitos como se segue:

Os núcleos de comprimido (não curados), os comprimidos curados durante 15 minutos e os comprimidos curados/revestidos foram ensaiados *in vitro* usando o aparelho USP 1 (cesto com uma mola de retenção colocada na parte superior da cesto para reduzir a propensão do comprimido para grudar na base do eixo), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37,0 °C. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, 5µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico (pH 3,0) com detecção de UV a 230 nm. Os momentos de amostragem ao longo do tempo incluem 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0 e 16,0 horas.

Os núcleos de comprimido (não curados), dos comprimidos curados durante 15 minutos e dos comprimidos curados/revestidos foram submetidos a um ensaio de resistência à fractura aplicando uma força máxima de 196 Newtons usando um aparelho de Schleuniger 2E/106 para avaliar a resistência à fractura do comprimido.

Os resultados das dimensões e da dissolução dos comprimidos são apresentados nos quadros 15.1.2 a 15.2.2.

<u>Quadro 15.1.1:</u> Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 15.1.

		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (°C)**	**T. real de entrada (°C)[2]**	**Sonda (°C)[3]**	**Descarga (°C)[4]**	**Comentários**
0	-	22 a 85	47,4	-	26,4	Começar o aquecimento
10	-	85	81,3	66,3	62,0	

20	-	85	84,8	73,7	70,4	Bom fluxo dos comprimidos. Sem aderência.
25,5	0	85 a 74	85,0	75,1	72,0	Começo da cura; 74 °C ajuste de entrada muito baixo, descarga caiu para 70,9 °C, resetar entrada para 80° C.
30,5	5	80	80,0	73,6	71,9	Bom fluxo dos comprimidos. Sem aderência
35,5	10	75	75,8	72,2	73,3	Bom fluxo dos comprimidos. Sem aderência
40,5	15	73 a 22	72,8	70,6	71,9	Final da cura, bom fluxo dos comprimidos, sem aderência, começo do arrefeci-mento.
60	-	22	21,5	27,9	31,4	
61	-	22	22,0	27,2	29,7	Final do arrefecimento, sem aderência observada durante o arrefecimento, bom fluxo dos comprimidos, colher amostra curada de comprimido.
[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada, [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.						

Quadro 15.1.2

		Exemplo 15.1		
		Não curado	**15 min de cura**	**Revestido**
		n = 3	n = 3	n = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	28	28	24
	2 h	44	44	41
	4 h	69	69	67
	6 h	85	85	84
	8 h	95	95	93
	12 h	102	102	99
	16 h	104	103	102

Quadro 15.2.1: Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 15.2.

		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (^{0}C)**	**Temperatura real de entrada (^{0}C)[2]**	**Sonda (^{0}C)[3]**	**Descarga (^{0}C)[4]**	**Comentá-rios**
0	-	22 a 80	23,3	27,7	25,5	Começar aquecimento
10	-	80	77,0	62,2	60,4	
20	-	80	80,0	70,1	68,4	Bom fluxo dos comprimidos. Sem aderência.
30	-	80	80,1	72,5	70,6	Bom fluxo dos comprimidos. Sem aderência.
35	0	80	79,9	73,6	72,0	Começo da cura; bom fluxo dos comprimi-dos, sem aderência.
38	3	-	-	-	72,7	Temperatura máxima de descarga.
40	5	74	73,5	71,8	72,3	
45	10	74	73,9	71,9	72,3	Bom fluxo

						dos comprimidos. Sem aderência.
50	15	74 a 22	74,2	72,0	72,4	Final da cura, começo do arrefeci-mento
71	-	22	21,7	28,4	30,0	Final do arrefecimento, sem aderência observada durante o arrefecimento, bom fluxo dos comprimi-dos, colher amostra curada de comprimi-do.
[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada, [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.						

Quadro 15.2.2

		Exemplo 15.2		
		Não curado (n = 5)	**15 min de cura (n = 5)**	**Revestido (n = 5)**
Dimensões do Comprimido	Peso (mg)	254	250	257
	Espessura (mm)	4,20	4,28	4,29
	Resistência à fractura (N)	92	196[1]	194[2]
		N = 3	N = 3	N = 6

Dissolução (% libertada) FGS	1 h	26	28	25
	2 h	43	42	39
	4 h	65	67	64
	6 h	83	83	82
	8 h	92	94	92
	12 h	101	102	100
	16 h	104	103	102
[1] Força máxima do medidor de dureza, os comprimidos não romperam quando submetidos a uma força máxima de 196 N. [2] Quatro dos comprimidos não partiram quando submetidos à força máxima de 196 N, um comprimido mostrou resistência à fractura de 185 N (média da amostra, n = 5, 194 N).				

EXEMPLO 16

No exemplo 16, prepararam-se duas formulações diferentes de comprimidos de Oxicodona•HCl usando óxido de polietileno de elevado peso molecular. Uma formulação com um peso de comprimido de 234 mg (exemplo **16.1**) com 60 mg de oxicodona•HCl e uma formulação com um peso de comprimido de 260 mg (exemplo **16.2**) com 80 mg de oxicodona•HCl. As formulações foram fabricadas em lotes de maior dimensão quando comparado com o exemplo 15.

Composições:

	Exemplo 16.1	**Exemplo 16.2**
Princípio activo	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Oxicodona HCl	60	80
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR 301, LEO)	162,75	167,5
Estearato de magnésio	2,25	2,50
Peso total do núcleo do comprimido (mg)	225	250
Tamanho total do lote	100 kg	100 kg

Revestimento	mg/unidade	mg/unidade
Revestimento película Opadry	9	10
Peso total do comprimido (mg)	234	260
Dimensão do lote de revestimento	94,122	93,530

As etapas para o procedimento de fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Fez-se passar oxicodona•HCl e estearato de magnésio por uma peneira Sweco equipada com uma tela de 20 mesh, para recipientes adequados, em separado.

2. Carregou-se um misturador Gemco "V" (com barra I) – 10 pés cúbicos na seguinte ordem:

   Aproximadamente ½ do óxido de polietileno WSR 301.

   Cloridrato de oxicodona.

   Óxido de polietileno WSR 301 remanescente.

3. Misturaram-se os materiais da etapa 2 durante 10 minutos com a barra I ligada.

4. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador Gemco "V".
5. Misturaram-se os materiais da etapa 4 durante 2 minutos com a barra I desligada.

6. Carregou-se a mistura da etapa 5 em recipientes limpos, tarados e de aço inoxidável.

7. Comprimuiu-se a mistura da etapa 6 até ao peso desejado numa prensa de comprimidos com 40 postos a

135,000 tph de velocidade usando uma ferramenta padrão côncava (em relevo), redonda de de 3/8 de polegada e uma força de compressão de 16,5 kN para o exemplo 16.1 e uma força de compressão de 16,0 kN para o exemplo 16.2. Recolheu-se uma amostra dos núcleos de comprimido.

8. Carregaram-se os comprimidos da etapa 7 num tanque de revestimento Accela-Coat de 48 polegadas com uma carga de 94,122 kg (exemplo 16.1) e 93,530 kg (exemplo 16.2).

8. A velocidade do tanque foi ajustada para 7 rpm e o leito de comprimidos foi aquecido ajustando a temperatura do ar de descarga para se obter uma temperatura de descarga de 72 °C. O ponto de início de cura (como descrito pelo processo 2) foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou 72 °C. Os comprimidos foram curados na temperatura desejada de descarga durante 15 minutos. O perfil de temperaturas dos processos de cura dos exemplos 16.1 e 16.2 é apresentado nos quadros 16.1.1 e 16.2.1.

10. A velocidade do tanque prosseguiu a 7 rpm. A temperatura de descarga foi ajustada para 25 °C e arrefeceu-se o leito de comprimidos até se obter uma temperatura de descarga de 30 °C.

11. Aqueceu-se leito de comprimidos usando uma temperatura descarga de 30 ° a 38 °C. O revestimento de película iniciou-se quando a temperatura de descarga alcançou 40 °C e continuou até se obter um ganho de peso desejado de 4 %. A velocidade do tanque foi mantida em 7 rpm durante o revestimento de película.

12. Depois de terminado o revestimento de película, a velocidade do tanque foi reduzida para 1,5 rpm e a temperatura de descarga foi ajustada para 27 °C, sendo o fluxo de ar mantido no presente valor e o leito de comprimidos arrefecido para uma temperatura de descarga < 30 °C.

13. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro* incluindo os ensaios de resistência à fractura foram feitos como se segue:

Os comprimidos revestidos foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (cesto) com uma mola de retenção colocada na parte superior do cesto para reduzir a propensão do comprimido para grudar na base do eixo, a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37,0 °C. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa numa coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, 5µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico (pH 3,0) com detecção de UV a 230 nm. Os momentos de amostragem, ao longo do tempo, incluem a colheita às 1,0; 2,0; 4,0; 8,0; e 12,0 horas.

Os comprimidos não curados foram submetidos a ensaios de peso, espessura e dureza em linha com uma balança Key Checkweigher.

Nos quadros 16.1.2 a 16.2.2. apresentam-se os resultados das dimensões e da dissolução dos comprimidos.

Quadro 16.1.1: Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 16.1.

		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**Entrada (^{0}C)[2]**	**Pistola de IV (^{0}C)[3]**	**Ajuste de descarga (^{0}C)**	**Descarga (^{0}C)[4]**	**Comentários**
0	-	34	32	65	24	Começar o aquecimento.
5	-	82	54	65	49	
10	-	89	68	65	63	
11	-	-	-	72	-	
15	-	91	71	72	67	
20	-	91	75	72	70	
21	0	92	79	72	72	Começar a cura.
26	5	90	85	70	79	
30	9	63	-	-	-	
31	10	69	74	72	69	
36	15	80	78	72	72	
37	16	80	77	72 a 25	73	Final da cura, bom fluxo dos comprimidos, sem aderência, iniciar arrefecimento.
42	-	31	57	25	54	
47	-	25	50	25	49	
52	-	22	36	25	36	
57	-	22	26	25	29	Final do arrefeci-mento, sem aderência observada durante o arrefeci-mento, bom fluxo dos comprimidos.

[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida usando uma pistola IV, [4] temperatura medida na descarga.

Quadro 16.1.2

		Exemplo 16.1	
		Não curado (n = 70)	**Revestido**
Dimensões do Comprimido	Peso (mg)	224,6	-
	Espessura (mm)	3,77	-
	Resistência à fractura (Kp)	5,7	-
			N = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	24
	2 h	-	41
	4 h	-	67
	8 h	-	93
	12 h	-	99

Quadro 16.2.1: Perfil de temperatura do processo de cura do ex. 16.2.

		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**Entrada (°C)[2]**	**Pistola IV (°C)[3]**	**Ajuste de descarga (°C)**	**Descarga (°C)[4]**	**Comentários**
0	-	26	22	20	23	
2	-	-	-	20 a 65	-	Começar o aquecimento.
7	-	84	61	65	56	
12	-	89	69	65	65	
13,5	-	90	-	66	66	
14,5	-	89	-	67	67	
16,5	-	-	-	68	67	
17	-	90	72	68	68	
19	-	91	73	68	69	
20	-	91	-	68	70	
21	-	-	-	68	71	
22	0	91	77	68	72	Começar a cura.
24	2	90	81	70	75	
24,5	2,5	-	-	70	76	
25	3	90	-	72	77	
26	4	90	-	72	78	
27,5	5,5	-	-	72	79	
28	6	82	83	72	78	Bom fluxo dos comprimidos, sem aderência.
32	10	65	73	72	69	
33	11	-	-	-	68	
35	13	79	74	72	70	

37	15	81	76	72 a 25	72	Final da cura, bom fluxo dos comprimidos, sem aderência, iniciar arrefecimento.
42	-	32	56	25	54	
47	-	25	50	25	48	Bom fluxo dos comprimidos, sem aderência.
52	-	22	36	25	36	
56	-	21	29	25	30	Final do arrefeci-mento, sem aderência observada durante o arrefecimen-to, bom fluxo dos comprimidos.
[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida usando uma pistola IV, [4] temperatura medida na descarga.						

Quadro 16.2.2

		Exemplo 16.2	
		Não curado (n = 60)	**Revestido**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	250,8	-
	Espessura (mm)	4,05	-
	Resistência à fractura (Kp)	6,8	-
			N = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	22
	2 h	-	37
	4 h	-	62
	8 h	-	89
	12 h	-	97

EXEMPLO 17

No exemplo 17, prepararam-se duas formulações de comprimidos de oxicodona•HCl contendo 60 mg de oxicodona•HCl, usando óxido de polietileno de elevado peso molecular. O exemplo 17.1 tem a mesma formulação apresentada no exemplo 15.1. A segunda formulação (exemplo 17.2) contém 0,1 % de hidroxitolueno butilado. Cada formulação de comprimido foi curada à temperatura desejada de descarga de 72 °C e 75 °C durante 15 minutos, seguido do revestimento com película e depois por uma nova etapa de cura à temperatura de descarga desejada durante 30 minutos.

Composições:

	Exemplo 17.1	**Exemplo 17.2**
Princípio activo	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Oxicodona•HCl	60	60
Óxido de Polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR 301)	162,75	162,525
Hidroxitolueno butilado (HTB)	0	0,225
Estearato de magnésio	2,25	2,25
Peso total do núcleo do comprimido (mg)	225	225
Tamanho total do lote	5 kg	10 kg

Revestimento	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Revestimento de película Opadry	9	9
Peso total do comprimido (mg)	234	234
Tamanho do lote de revestimento (kg)	2 kg a 72°C	6 kg a 72°C
	2 kg a 75°C	2 kg a 75°C

As etapas para o procedimento de fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Carregou-se um misturador Patterson Kelly "V" (com barra I) - 16 quartos na seguinte ordem:

Aproximadamente ½ do óxido de polietileno WSR 301

Cloridrato de oxicodona (peneirado com uma peneira de 20 mesh)

Remanescente do óxido de polietileno WSR 301

2. Misturaram-se os materiais da etapa 1 durante 5 minutos com a barra I ligada.

3. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador "V".

4. Misturaram-se os materiais da etapa 3 durante 1 minuto com a barra I desligada.

5. Carregou-se a mistura da etapa 4 numa bolsa plástica (nota: prepararam-se duas misturas de 5 kg para o exemplo 17.2 para obter 10 kg da mistura desejada de comprimido para compressão).

6. Comprimiu-se a mistura da etapa 5 até ao peso desejado numa prensa de comprimidos de 8 postos a 30.000 tph de velocidade usando uma ferramenta padrão côncava (em relevo), redonda de 3/8 de polegada. No exemplo 17.1 comprimiu-se com uma força de compressão de 12 kN e no exemplo 17.2 a 6 kN, 12 kN e 18 kN.

7. Carregaram-se os comprimidos da etapa 6 num tanque de revestimento Accela-Coat de 15 polegadas (para um lote com um tamanho de 2 kg) ou 24 polegadas (para um lote com um tamanho de 6 kg).

8. Colocou-se uma sonda de temperaturas (fio termopar) no tanque directamente antes do leito de comprimidos

para que a ponta da sonda estivesse perto do leito em cascata dos comprimidos.

9. A velocidade do tanque foi ajustada para 7 ou 10 rpm e o leito de comprimidos foi aquecido ajustando-se a temperatura de entrada para se obter uma temperatura de descarga desejada de 72 °C ou 75 °C. O ponto de início da cura (como descrito pelo processo 2) foi iniciado quando se alcançou a temperatura de descarga desejada. A temperatura de entrada foi ajustada se necessário para manter a temperatura de descarga desejada. Os comprimidos foram curados durante 15 minutos. A velocidade do tanque foi mantida nas rpm correntes. O perfil de temperaturas dos processos de cura dos exemplos 17.1 e 17.2 é apresentado nos quadros 17.1.1 e 17.2.1.

10. A velocidade do tanque foi mantida nas rpm correntes. A temperatura de entrada foi ajustada para 20° ou 22 °C e arrefeceu-se o leito de comprimidos até se obter uma temperatura de descarga de aproximadamente 30 °C. NOTA: Não se utilizou estearato de magnésio.

11. Aqueceu-se o leito de comprimidos usando uma temperatura de entrada de 52° - 54 °C. O revestimento de película iniciou-se quando a temperatura de descarga alcançou aproximadamente 39° - 42 °C e continuou até se obter um ganho de peso desejado de 4 %. A velocidade do tanque foi aumentada para 15 ou 20 rpm durante o revestimento de película.

12. Depois de terminado o revestimento de película, reduziu-se a velocidade do tanque até ao nível usado na cura. Aqueceu-se o leito de comprimidos ajustando a

temperatura de entrada para alcançar a temperatura desejada de descarga de 72 °C ou 75 °C. O ponto de início da cura (como descrito pelo processo 2) iniciou-se quando se alcançou a temperatura de descarga desejada. A temperatura de entrada foi ajustada conforme necessário para manter a temperatura de descarga desejada. Os comprimidos revestidos foram curados durante mais 30 minutos. A velocidade do tanque foi mantida nas rpm correntes. O perfil de temperaturas do processo de cura adicional dos exemplos 17.1 e 17.2 é apresentado nos quadros 17.1.1 e 17.2.1.

13. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro,* incluindo os ensaios de resistência à fractura foram realizados como se segue:

Os núcleos de comprimido (não curados), os comprimidos curados e os comprimidos curados/revestidos foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (cesto com uma mola de retenção colocada na parte superior da cesto para reduzir a propensão do comprimido para grudar na base do eixo), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37,0°C. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa, em coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, 5µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico (pH 3,0) com detecção de UV a 230 nm. Os momentos de amostragem, ao longo do tempo, incluem às 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0, 12,0 e 16,0 horas.

Os comprimidos não curados foram submetidos ao ensaio de resistência à fractura aplicando uma força máxima de 196

Newton usando um aparelho de Schleuniger 2E / 106 para avaliar a resistência à fractura do comprimido.

Os resultados das dimensões e da dissolução dos comprimidos são apresentados nos quadros 17.1.2 a 17.2.2.

Quadro 17.1.1

Processo de cura a 72 °C para o exemplo 17.1						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (°C)**	**T. real de entrada (°C)[2]**	**Sonda (°C)[3]**	**Descarga (°C)[4]**	**Comentários**
0	-	20 a 80	25,5	28,4	28,5	Começar aquecimento
10	-	80	80,2	69,6	68,1	
19	0	80 a 78	80,0	73,2	72,0	Começar a cura
24	5	78	77,9	73,2	73,0	
29	10	75	75,0	71,8	72,3	
34	15	75	75,0	72,3	72,0	Final da cura, começo do arrefecimento
50	-	22	22,8	28,2	29,2	Final do arrefecimento, pronto para revestir
Aplicar revestimento de película a 4 % aos comprimidos, quando se atinge o aquecimento de início						
0	-	48 a 80	47,8	45,1	43,1	Começar o aquecimento para a cura adicional
5	-	80	80,0	68,7	64,9	
13	0	80 a 76	80,1	73,2	72,0	Começar a cura adicional
28	15	75	74,9	72,0	72,4	Cura adicional de 15 minutos
43	30	74 a 22	74,0	71,5	72,1	Cura adicional de 30 minutos, iniciar o arrefecimento.
55	-	22	24,6	32,2	34	Final do arrefecimento, descarregar.

Processo de cura a 75 °C para o exemplo 17.1						
		Temperatura				
Tempo	**Tempo de**	**T. de**	**T. real de**	**Sonda**	**Descarga**	

total (min.)	cura (min.)[1]	entrada fixada (°C)	entrada (°C)[2]	(°C)[3]	(°C)[4]	Comentários
0	-	42 a 80	42,1	38,6	38,5	Começar o aquecimento
18	-	80 a 83	80,1	73,0	72,4	
21	0	82	81,5	75,1	75,0	Começar a cura
26	5	77	76,6	73,5	74,7	
31	10	77,5	77,4	73,8	75,0	
36	15	77,5 a 22	77,6	74,1	75,2	Final da cura, começo do arrefecimento
53	-	22	23,1	29,5	29,6	Final do arrefecimento, pronto para o revestimento
Aplicar revestimento de película a 4 % aos comprimidos, quando se atinge o aquecimento de início						
0	-	48 a 83	48,1	44,4	41,5	Começar o aquecimento para a cura adicional.
12	0	83	83,1	75,1	75,0	Começar cura adicional.
27	15	78	78,11	74,4	75,4	Cura adicional de 15 minutos
42	30	76,5 a 22	76,5	73,9	74,9	Cura adicional de 30 minutos, iniciar o arrefecimento.
56	-	22	23,9	30,3	30,0	Final do arrefecimento, descarregar.
[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada, [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.						

Quadro 17.1.2

		Exemplo 7.1		
		Não curado (n=25)		
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	225	-	-
	Espessura (mm)	3,86	-	-
	Resistência à fractura (N)	75	-	-

			Exemplo 17.1 curado a 72 °C		Exemplo 17.1 curado a 75 °C	
			15 minutos		15 minutos	

			de cura	Revestido	de cura	Revestido
		n = 3	n = 3	n = 6	n = 3	N = 3
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	27	27	26	28	26
	2 h	44	42	41	44	42
	4 h	68	67	66	69	67
	6 h	83	83	84	85	83
	8 h	93	92	93	95	93
	12 h	99	100	100	100	98
	16 h	100	102	102	102	99

Quadro 17.2.1

Processo de cura a 72 °C para o exemplo 17.2						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	Tempo de cura (min.)[1]	T. de entrada fixada (^{0}C)	T. real de entrada (^{0}C)[2]	Sonda (^{0}C)[3]	Descarga (^{0}C)[4]	Comentários
0	-	80	34,8	33,8	32,1	Carga do tanque 6 kg; começar aquecimento.
10	-	80	76,5	64,5	63,3	
20	-	80	80,1	71,1	69,9	
27,5	0	80	80,3	73,0	72,0	Começar a cura.
32,5	5	73,0	73,3	71,0	73,3	
37,5	10	72,5	72,7	70,2	71,8	
42,5	15	73,6 a 22	73,5	70,6	72,1	Final da cura, começo do arrefecimento
61	-	22	22,7	30,1	30	Final do arrefecimento, pronto para revestir
Aplicar revestimento de película a 4 % aos comprimidos, quando se atinge o aquecimento de início.						
0	-	80 a 53	53	-	39,5	Começar o aquecimento para a cura adicional.
15	-	80	79,9	72,3	69,7	
18	0	80	79,9	74,1	72,0	Começar a cura adicional.
33	15	73,5	73,4	70,9	72,3	Cura adicional de 15 minutos
48	30	73,5	73,5	71,4	72,5	Cura adicional de 30 minutos, iniciar o arrefecimento.
64	-	23,0	23,9	-	30,0	Final do

						arrefecimento, descarregar.

Processo de cura a 75 °C para o exemplo 17.2						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (°C)**	**T. real de entrada (°C)[2]**	**Sonda (°C)[3]**	**Descarga (°C)[4]**	**Comentários**
0	-	82	52,9	53	48,4	Carga do tanque 2 kg; começar o aquecimento.
12	-	82	82,2	75,4	72,8	
16	-	82 a 85	72,6	70,0	69,7	
23,5	0	85 a 82	81,8	76,4	75,0	Começar a cura.
26,5	3	82 a 80	81,8	77,2	77,0	
32	8,5	78	80,1	76,8	77,1	
38,5	15	78	78	75,6	76,1	Final da cura, começo do arrefecimento
53	-	20	32,4	30,0	32,1	Final do arrefecimento, pronto para revestir
Aplicar revestimento de película a 4 % aos comprimidos, quando se atinge o aquecimento de início.						
0	-	53,5 a 83	53,7	-	46,5	Começar o aquecimento para a cura adicional.
-	0	83	83	73,7	75	Começar a cura adicional.
-	15	78	77,9	74,3	75,9	Cura adicional de 15 minutos
-	23	78	78	75,1	76,3	
-	30	78 a 22	78	75,1	76,4	Cura adicional de 30 minutos, iniciar o arrefecimento.
-	-	22	23,6	31,0	32,1	Final do arrefecimento (15 minutos de arrefecimento), descarregar.
[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada, [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.						

Quadro 17.2.2

		Exemplo 17.2

		Comprimidos com núcleo não curado (n=5)					
	Força de compressão (kN)	**6**	**12**	**18**	**12**		
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	226	227	227	226		
	Espessura (mm)	3,93	3,87	3,86	3,91		
	Resistência à fractura (N)	43	71	83	72		
		Exemplo 17.2 curado a 72 °C (lote 6 kg)			**Exemplo 17.2 curado a 75 °C (lote 2 kg)**		
		curado 15 min, revestido			**Não curado (núcleo)**	**Cura de 15 min**	**Revestido**
	Força de compressão (kN)	**6**	**12**	**18**	**12**		
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Dissolução (% libertada) FGS Sem mola	1 h	25	23	23	26	27	24
	2 h	41	39	37	41	43	40
	4 h	65	64	59	64	66	64
	6 h	80	81	75	79	81	80
	8 h	90	91	86	88	91	90
	12 h	98	100	97	99	101	100

Dissolução (% libertada) FGS Cesto com mola	1 h		26	24			
	2 h		42	40			
	4 h		66	66			
	6 h		83	83			
	8 h		93	92			
	12 h		100	98			
	16 h		102	101			

EXEMPLO 18

No exemplo 18, prepararam-se quatro diferentes formulações de comprimidos de oxicodona•HCl contendo 80 mg de oxicodona•HCl usando óxido de polietileno de elevado peso molecular com um peso de comprimidos de 250 mg. Duas das formulações (exemplos **18.2** e **18.3**) continham 0,1 % de hidroxitolueno butilado. Uma das formulações (exemplo **18.4**) continha 0,5 % de hidroxitolueno butilado. Três das formulações (exemplos **18.1, 18.2 e 18.4**) continham 1 % de

estearato de magnésio. Uma das formulações (exemplo **18.3**) continha 0,5 % de estearato de magnésio.

Composições:

	Exemplo 18.1	**Exemplo 18.2**	**Exemplo 18.3**	**Exemplo 18.4**
Princípio activo	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Oxicodona•HCl	80 (32%)	80 (32%)	80 (32%)	80 (32%)
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR 301)	167,5 (67%)	167,25 (66,9%)	166,25 (67,4%)	166,25 (66,5%)
Hidroxitolueno butilado (HTB)	0	0,25 (0,1%)	0,25 (0,1%)	1,25 (0,5%)
Estearato de magnésio	2,5 (1%)	2,5 (1%)	1,25 (0,5%)	2,5 (1%)
Peso total do núcleo do comprimido (mg)	250	250	250	250

Tamanho total do lote (kg)	5 e 6,3	5	5	5

Revestimento	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Revestimento película Opadry	n/a	7,5	10	n/a
Peso total do comprimido (mg)	n/a	257,5	260	n/a
Tamanho do lote de revestimento (kg)	n/a	1,975	2,0	n/a

As etapas de processamento para o fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Carregou-se um misturador Patterson Kelly "V" (com barra I) - 16 quartos na seguinte ordem:

Aproximadamente ½ do óxido de polietileno WSR 301.

Cloridrato de oxicodona

HTB (se necessário)

O óxido de polietileno WSR 301 remanescente

2. Misturaram-se os materiais da etapa 1 durante 10 minutos (exemplo 18.1, tamanho de lote de 6,3 kg), 6 minutos (exemplo 18.2) ou 5 minutos (exemplo 18.1, tamanho de lote de 5 kg, exemplo 18.3 e 18.4) com a barra I ligada.

3. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador "V".

4. Misturaram-se os materiais da etapa 3 durante 1 minuto com a barra I desligada.

5. Carregou-se a mistura da etapa 4 numa bolsa plástica.

6. Comprimiu-se a mistura da etapa 5 até ao peso desejado numa prensa de comprimidos de 8 postos. Os parâmetros de compressão são apresentados nos quadros 18.1 a 18.4.

7. Carregaram-se os comprimidos da etapa 6 num tanque de revestimento Compu-Lab de 18 polegadas com uma carga do tanque de 1,5 kg (exemplo 18.1 curado a 72 °C), 2,0 kg (exemplo 18.1 curado a 75 ° e 78 °C), 1,975 kg (exemplo 18.2 curado a 72 °C e 75 °C), 2,0 kg (exemplo 18.3), 2,0 kg (exemplo 18.4 curado a 72 °C e 75 °C).

8. Colocou-se uma sonda de temperaturas (fio termopar) no tanque directamente antes do leito de

comprimidos para que a ponta da sonda estivesse perto do leito móvel dos comprimidos.

9. Nos exemplos 18.1 a 18.4, aqueceu-se o leito de comprimidos fixando a temperatura de entrada para se obter uma temperatura de descarga desejada de 72 °C, 75 °C ou 7 8°C. O ponto de início da cura (como descrito no processo 2) foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou a temperatura de descarga desejada. Quando a temperatura desejada de descarga foi alcançada, a temperatura de entrada foi ajustada conforme necessário para manter a temperatura de descarga desejada. Os comprimidos foram curados por períodos de 15 minutos a 90 minutos. Depois da cura, o leito de comprimidos foi arrefecido. Os perfis de temperaturas dos processos de cura dos exemplos 18.1 a 18.4 são apresentados nos quadros 18.1.1 a 18.4.1

10. Depois do arrefecimento, aqueceu-se o leito de comprimidos usando uma temperatura fixa de entrada de 53 °C (exemplos 18.2 e 18.3, para os exemplos 18.1 e 18.4 não foi feito o revestimento de película). O revestimento de película foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou aproximadamente 40 °C e continuou até que fosse alcançado o ganho desejado de peso de 3 % (exemplo 18.2) e 4 % (exemplo 18.3).

11. Após terminado o revestimento de película (exemplo 18.2), o leito de comprimidos foi aquecido ajustando a temperatura de entrada para se obter a temperatura de descarga desejada (72 °C para um lote e 75 °C para outro lote). O ponto de início da cura (como descrito no processo 2) foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou a temperatura de descarga desejada.

Quando a temperatura de descarga desejada foi alcançada, a temperatura de entrada foi ajustada conforme necessário para manter a temperatura de descarga desejada. Os comprimidos revestidos com película foram curados durante mais 30 minutos. Depois da cura adicional, o leito de comprimidos foi arrefecido. O perfil de temperaturas do processo de cura do exemplo 18.2 é apresentado no quadro 18.2.1.

12. A velocidade do tanque foi reduzida e a temperatura de entrada foi fixada em 22 °C. Arrefeceu-se o sistema até a uma temperatura de descarga de 30 °C.

13. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro* incluindo os ensaios de resistência à fractura e os ensaios de estabilidade foram feitos como se segue:

Os núcleos de comprimidos (não curados), os comprimidos curados e os comprimidos curados/revestidos foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (alguns ensaios incluíram um cesto com uma mola de retenção colocada na parte superior da cesto para reduzir a propensão do comprimido para grudar na base do eixo), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37,0 °C. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, 5 µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico (pH 3,0) com detecção de UV a 230 nm. Os momentos de amostragem ao longo do tempo 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 e 12,0 horas.

Os comprimidos não curados foram submetidos a um ensaio de resistência à fractura aplicando uma força máxima de 196 Newton usando um aparelho de Schleuniger 2E / 106 para avaliar a resistência à fractura do comprimido.

No exemplo 18.4 os comprimidos (curados a 72 °C e a 75 °C respectivamente) foram submetidos a um ensaio de estabilidade armazenando-os em 6 frascos de contagem em diferentes condições de armazenagem (25 °C/60 % de humidade relativa ou 40 °C/75 % de humidade relativa ou 50 °C) durante um determinado período de tempo e depois ensaiando os comprimidos *in vitro* como antes descrito. Os momentos de amostragem ao longo do tempo, referentes ao armazenamento incluem a amostra inicial (isto é, antes da armazenagem), duas semanas e um mês depois, os momentos de amostragem ao longo do tempo referentes ao ensaio de dissolução incluiram recolhas às 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 e 12,0 horas.

Os resultados das dimensões e da dissolução dos comprimidos são apresentados nos quadros 18.2.2 a 18.4.2.

Quadro 18.1.1

Processo de cura a 72 °C para o exemplo 18.1						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (°C)**	**T. real de entrada (°C)[2]**	**Sonda (°C)[3]**	**Descarga (°C)[4]**	**Comentários**
0	-	23 a 80	24,8	28,4	28,9	Carga do tanque de 1,5 kg; começar o aquecimento
10	-	80	76,4	65,5	65,2	
15	-	80	79,9	70,8	70,3	
20	0	80 a 78	80,0	72,3	72,0	Começo da cura.

25	5	78 a 75	76,6	71,9	72,9	
35	15	75	75	71,4	72,0	Amostra
40	20	75	75,1	71,7	72,5	
50	30	75	74,9	72,0	72,7	Amostra
60	40	74	73,9	71,4	72,2	
65	45	74	74	71,5	72,1	Amostra
80	60	74	74	71,2	71,8	Amostra
95	75	74	73,9	71,7	72,3	Amostra
110	90	74 a 22	74	71,7	72,3	Fim da cura, colher amostra, adicionar 0,3 g de estearato de magnésio, iniciar arrefecimento.
129	-	22	23,1	27,4	26,9	Final do arrefecimento, sem aderência observada durante o arrefecimento, descarga.

Processo de cura a 75 °C para o exemplo 18.1						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (^{0}C)**	**t. real de entrada (^{0}C)[2]**	**Sonda (^{0}C)[3]**	**Descarga (^{0}C)[4]**	**Comentários**
0	-	23 a 85	24,1	25,0	24,9	Carga do tanque de 2,0 kg; começar o aquecimento.
10	-	85	79,6	67,4	66,5	
15	-	85	85	73,8	72,3	
19	0	85 a 82	85,1	76,2	75	Começo da cura.
22	3	82 a 80	80,5	75,3	76,2	
29	10	78	78	74,2	75,1	
34	15	78	78,2	73,6	75,1	Amostra
49	30	78	77,8	74,5	75,5	Amostra
59	40	77,5	77,6	74,66	75,4	
64	45	77,5	77,6	74,8	75,4	Amostra
79	60	77,5	77,6	74,6	75,1	Amostra
94	75	77,5	77,5	74,5	75,1	Amostra, pequena aderência.
109	90	77,5	77,6	75,0	75,6	Fim da cura, colher amostra, iniciar arrefecimento.
116	-	22	30,6	42,6	46,7	pequena aderência nos

						braços suporte.
122	-	22	25	-	33,5	Final do arrefecimento.

Processo de cura a 78 °C para o exemplo 18.1						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (^{0}C)**	**T. real de entrada (^{0}C)[2]**	**Sonda (^{0}C)[3]**	**Descarga (^{0}C)[4]**	**Comentários**
0	-	82	35	37,6	35,9	Carga do tanque de 2 kg; começar o aquecimento.
7	-	85	84,9	71,3	69,8	
14	-	85	84,9	75,9	75,0	
17,5	0	85 a 83	85,1	77,4	78,0	Começo da cura.
22,5	5	83	83,2	77,5	78,6	
32,5	15	82	81,9	76,9	78,4	Amostra
47,5	30	81	80,9	77,4	78,3	Amostra
57,5	40	80,5	80,6	77,5	78,1	
62,5	45	80,5	80,7	77,4	78,2	Amostra
69,5	52	80,5	80,4	77,5	78,2	Pequena aderência.
77,5	60	80,5	80,6	77,6	78,3	Amostra, aderindo.
87,5	70	-	-	-	-	Adicionar 0,3g de estearato de magnésio.
92,5	75	80,0	79,8	77,1	78,1	Amostra, aderência continuando, pequena melhora do fluxo dos comprimidos com a adição de estearato de magnésio.
107,5	90	80,0	79,9	77,5	78,0	Amostra, iniciar arrefecimento.

[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada, [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.

Quadro 18.1.2

		Exemplo 18.1 (lote 6,3 kg)	
		Comprimidos com núcleo não	

		curado		
		n = 12		
	Força de compressão (kN)	15		
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	250		
	Espessura (mm)	4,08		
	Resistência à fractura (N)	87		
			Exemplo 18.1 curado a 72 °C	
		Não curado	Cura de 15 min.	Cura de 90 min.
		n = 3	n = 3	n = 2
Dissolução (% libertada) FGS sem mola	1 h	25	26	25
	2 h	40	40	40
	4 h	66	64	62
	8 h	95	89	91
	12 h	102	97	92

		Exemplo 18.1 (lote 5,0 kg)			
		Comprimidos com núcleo não curado			
Dimensão do comprimido		n = 25			
	Força de compressão (kN)	15			
	Peso (mg)	253			
	Espessura (mm)	4,13			
	Resistência à fractura (N)	92			
			Exemplo 18.1 curado a 75°C		Exemplo 18.1 curado a 78 °C
		Não curado	Cura de 15 min.	Cura de 60 min.	Cura de 30 min.
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Dissolução (% libertada) FGS Sem mola	1 h	26	26	26	26
	2 h	40	41	42	41
	4 h	63	67	68	66
	8 h	90	94	94	93
	12 h	101	101	100	101

Quadro 18.2.1

Processo de cura a 72 °C para o exemplo 18.2						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	Tempo de cura (min.)[1]	T. de entrada fixada (^{0}C)	T. real de entrada (^{0}C)[2]	Sonda (^{0}C)[3]	Descarga (^{0}C)[4]	Comentários

0	-	42 a 80	41,9	37,4	37,8	Carga do tanque 1,975 kg, começar o aquecimento.
10	-	80	80,0	68,0	68,6	
18	0	80	80,1	71,6	72,0	Início da cura.
28	10	75	74,5	70,7	72,4	
33	15	75 a 22	75,0	71,1	72,3	Final da cura, iniciar arrefecimento.
47,5	-	22	22,5	30,4	30,0	Final do arrefecimento, amostra, pronto para revestir.
Aplicar revestimento de película a 3% aos comprimidos, quando pronto a começar o aquecimento.						
0	-	50 a 80	50	48,0	43,0	Começar o aquecimento para uma cura adicional.
12	0	80 a 77	80,0	72,1	72,0	Começar a cura adicional.
27	15	75	74,9	71,0	72,4	Amostra, cura adicional de 15 minutos.
42	30	74 a 22	73,9	70,7	72,1	Amostra, cura adicional de 30 minutos, iniciar arrefecimento.
61	-	22	-	-	30	Final do arrefecimento, descarga, amostra.

Processo de cura a 75 °C para o exemplo 18.2						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (^{0}C)**	**T. real de entrada (^{0}C)[2]**	**Sonda (^{0}C)[3]**	**Descarga (^{0}C)[4]**	**Comentários**
0	-	42 a 82	41,8	39,7	40,1	Carga do tanque 1,975 kg, começar aquecimento
13	-	82	82	73,0	72,2	
18	0	82 a 80	81,9	75,2	75,0	Início da cura.
33	15	78 a 22	77,8	74,2	75,4	Final da cura, iniciar resfria-

						mento, sem aderência.
49	-	22	22,5	28,8	29,5	Final do resfria-mento, amostra, pronto para revestir.
Aplicar revestimento de película a 3% aos comprimidos, quando pronto a começar o aquecimento.						
0	-	48 a 83	48,0	44,5	41,5	Começar o aquecimento para a cura adicional.
13	0	83	83,3	75,6	75,4	Começar cura adicional.
28	15	78	78,0	74,6	75,4	Amostra, cura adicional de 15 minutos.
44,5	31,5	77,5 a 22	77,4	74,4	75,4	Amostra, cura adicional de 30 minutos, iniciar resfria-mento.
58,5	-	22	24,2	-	30	Arrefecimento final, descarga, amostra.
[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada, [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.						

Quadro 18.2.2

		Exemplo 18.2		
		Comprimidos com núcleo não curado		
		n = 10	n = 10	n = 10
	Tamanho da ferramenta, redonda (pol)	3/8	3/8	13/32
	Força de compressão (kN)	8	15	15
Dimensões do Comprimido	Peso (mg)	253	253	252
	Espessura (mm)	4,24	4,21	3,77

	Resistência à fractura (N)	50		68		55	
		Exemplo 18.2 curado a 72 °C					
	Força de compressão (kN)	8		15		15	
		Cura de 15 min, revestido		**Cura de 15 min, revestido**		**Cura de 15 min, revestido**	
		N = 3	N = 6	N = 3	N = 6	N = 3	
	Cesto de Dissolução*	Sem mola	Com mola	Sem mola	Com mola	Sem mola	Com mola
Dissolução[1] (% libertada) FGS	1 h	22 (4,9)	23 (6,5)	22 (4,8)	24 (5,6)	23 (2,2)	
	2 h	36 (6,1)	38 (5,4)	36 (6,7)	39 (4,4)	37 (3,9)	
	4 h	58 (5,8)	63 (2,3)	58 (7,0)	63 (2,3)	59 (5,2)	
	6 h	75 (4,9)	80 (1,2)	75 (4,9)	80 (1,6)	76 (4,2)	
	8 h	87 (4,1)	90 (1,2)	88 (3,1)	90 (1,8)	88 (3,2)	
	12 h	96 (1,9)	99 (0,8)	97 (1,2)	98 (1,6)	97 (1,1)	
	16 h	-	100 (1,4)	-	101 (2,8)	-	
* Alguns ensaios incluíram o uso de uma mola de retenção colocada na parte superior da cesto para reduzir a propensão do comprimido para grudar na base do eixo, [1] os valores entre parênteses indicam o desvio padrão relativo.							

Quadro 18.3.1

Processo de cura a 72 °C para o exemplo 18.3						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (^{0}C)**	**T. real de entrada (^{0}C)[2]**	**Sonda (^{0}C)[3]**	**Descarga (^{0}C)[4]**	**Comentários**
0	-	22 a 80	25,1	29,4	30,1	Carga do tanque 2,0 kg, começar o aquecimento
10	-	80	80,2	68,3	68,0	
19	0	80	80,0	71,8	72,0	Início da cura.
24	5	76	75,7	71,2	72,5	
29	10	76 a 75	76,0	71,3	72,7	
34	15	75 a 22	74,9	70,7	72,2	Final da cura, iniciar o arrefeci-mento.
49	-	22	22,9	29,1	29,7	Final do arrefeci-mento.
[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada, [3] temperatura						

medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.

Quadro 18.3.2

		Exemplo 18.3		
		Comprimidos com núcleo não curado		
	Ferramenta	Redondo, 3/8 polegadas		Oval 0,600 x 0,270 polegada
	Força de compressão (kN)	15		10 – 11
		n = 5		n = 5
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	250		250
	Espessura (mm)	4,20		3,80 – 3,84
	Resistência à fractura (N)	83 - 110		71 – 76
		Exemplo 18.3 curado a 72 °C		
		Cura 15 min, revestido		**Cura 15 min, revestido**
		Redondo, 3/8 polegadas		Oval 0,600 x 0,270 polegada
		n = 6	n = 6	n = 6
	Cesto de Dissolução*	Sem mola	Com mola	Sem mola
Dissolução[1] (% libertada) FGS	1 h	23 (7,0)	23 (4,9)	24 (7,2)
	2 h	37 (6,2)	38 (3,4)	40 (6,0)
	4 h	59 (4,6)	61 (1,9)	64 (5,0)
	6 h	75 (3,5)	79 (1,5)	81 (2,8)
	8 h	87 (2,7)	89 (2,1)	91 (2,0)
	12 h	98 (2,6)	98 (2,6)	98 (1,6)
* Alguns ensaios incluíram o uso de uma mola de retenção colocada na parte superior da cesto para reduzir a propensão do comprimido para grudar na base do eixo, [1] os valores entre parênteses indicam o desvio padrão relativo.				

Quadro 18.4.1

Processo de cura a 72 °C para o exemplo 18.4						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (°C)**	**T. real de entrada (°C)[2]**	**Sonda (°C)[3]**	**Descarga (°C)[4]**	**Comentários**
0	-	82	35,6	37,3	36,3	Carga do tanque 2,0 kg, começar o aquecimento
8	-	82	82	69,8	68,8	

13,5	0	82	82	72,6	72,0	Início da cura.
18,5	5	80 a 79	79,6	72,0	73,5	
23,5	10	76	75,9	71,4	73,0	
28,5	15	75	75	70,9	72,4	Amostra
38,5	25	75	74,9	70,9	72,5	
43,5	30	75	75	71,1	72,6	Amostra
51,5	38	75	75,1	71,4	72,7	
58,5	45	75	75	71,4	72,8	Amostra
68,5	55	75	75,2	71,6	73,0	
73,5	60	75	75	71,5	73	Final da cura, amostra, iniciar arrefecimento.
78,5	-	23	37,4	48	52,2	Prosseguir com o arrefecimento.

Processo de cura a 75 °C para o exemplo 18.4						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada(°C)**	**T. real de entrada (°C)[2]**	**Sonda (°C)[3]**	**Descarga (°C)[4]**	**Comentários**
0	-	85	26,1	31,0	29,1	Carga do tanque 2,0 kg, começar o aquecimento
5	-	82	73,8	61,9	61,1	
11	-	82	79,9	69,3	68,3	
17,5	0	85	85	76,2	75	Início da cura.
27,5	10	78	77,8	74,4	76,1	
32,5	15	78	77,9	74,5	75,9	Amostra
39,5	22	77,55	77,4	74,1	75,6	
47,5	30	77,5	77,4	74,2	75,6	Amostra
55,5	38	77	76,9	74,0	75,4	
62,5	45	77	77	73,9	75,3	Amostra
69,5	52	77	77,2	73,8	75,3	
77,5	60	77	77,0	73,7	75,3	Final da cura, amostra, iniciar o arrefecimento.

[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada, [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.

Quadro 18.4.2

		Exemplo 18.4	
		Comprimidos com núcleo não curado	
		n = 25	
Dimensões do comprimido	Força de compressão (kN)	15	
	Peso (mg)	254	
	Espessura (mm)	4,15	

	Resistência à fractura (N)	85				
			Exemplo 18.4 curado a 72 °C		Exemplo 18.4 curado a 75 °C	
		Não curado	Cura de 15 min.	Cura de 60 min.	Cura de 15 min.	Cura de 60 min.
		N = 3	N = 3	N = 3	N = 3	N = 3
Dissolução (% libertada) FGS Sem mola	1 h	26	26	26	26	25
	2 h	41	41	41	42	40
	4 h	63	64	65	65	64
	8 h	89	89	94	91	89
	12 h	98	99	100	100	99

		Exemplo 18.4, 2 semanas de estabilidade, cura de 15 min a 72 °C				
		inicial	25 / 60[1]	40 / 75[1]	50°C	
		N = 3	N = 4	N = 4	N = 4	
Dissolução (% libertada) FGS Sem mola	1 h	26	26	26	27	
	2 h	41	40	41	42	
	4 h	64	62	63	65	
	6 h	-	-	-	-	
	8 h	89	88	90	92	
	12 h	99	99	99	102	

		Exemplo 18.4, 2 semanas de estabilidade, cura de 15 min a 75°C				
		inicial	25 / 60[1]	40 / 75[1]	50 °C	
		n = 3	n = 4	n = 4	n = 4	
Dissolução (% libertada) FGS Sem mola	1 h	26	25	26	25	
	2 h	42	39	41	40	
	4 h	65	60	64	63	
	6 h	-	-	-	-	
	8 h	91	84	90	91	
	12 h	100	95	99	99	

		Exemplo 18.4, 1 mês de estabilidade, cura de 15 min a 72 °C				
		inicial	25 / 60[1]	40 / 75[1]	50 °C	
		N = 3	N = 4	N = 4	N = 3	
Dissolução (% libertada) FGS Sem mola	1 h	26	26	26	26	
	2 h	41	41	40	41	
	4 h	64	63	63	66	
	6 h	-	79	79	83	
	8 h	89	89	91	93	
	12 h	99	98	99	101	
[1] condições de armazenagem, isto é, 25 °C / 60 % HR ou 40 °C / 75 % HR.						

EXEMPLO 19

No exemplo 19, preparam-se duas formulações diferentes de comprimidos de oxicodona•HCl contendo 80 mg de oxicodona•HCl usando óxido de polietileno de elevado peso molecular com um peso de comprimido de 250 mg. Uma das formulações (exemplo **19.1**) continha óxido de polietileno N60K e uma formulação (exemplo **19.2**) continha óxido de polietileno N12K.

Composições:

	Exemplo 19.1	**Exemplo 19.2**
Princípio activo	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Oxicodona•HCl	80 (32 %)	80 (32 %)
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 2 000 000; Polyox™ WSR-N60K)	168,75 (67,5%)	0
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 1 000 000; Polyox™ WSR-N12K)	0	168,75 (67,5 %)
Estearato de magnésio	1,25 (0,5%)	1,25 (0,5%)
Peso total do núcleo do comprimido (mg)	250	250
Tamanho total do lote (kg)	20	20

Revestimento	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Revestimento de película de Opadry	10	10
Peso total do comprimido (mg)	260	260
Tamanho do lote de revestimento (kg)	1,4	1,4

As etapas para o procedimento do fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Carregou-se um misturador Patterson Kelly "V" (com barra I) - de 8 quartos, na seguinte ordem:

Aproximadamente ½ do óxido de polietileno

Cloridrato de oxicodona

Remanescente do óxido de polietileno

Nota: o óxido de polietileno foi peneirado com uma peneira de 20 mesh, o material retido não foi usado.

2. Misturaram-se os materiais da etapa 1 durante 5 minutos com a barra I ligada.

3. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador "V".

4. Misturaram-se os materiais da etapa 3 durante 1 minuto com a barra I desligada.

5. Carregou-se a mistura da etapa 4 numa bolsa plástica.

6. Comprimiu-se a mistura da etapa 5 até ao peso desejado numa prensa de comprimidos de 8 postos a 30 000 tph de velocidade usando uma ferramenta padrão côncava (em relevo), redonda, de 3/8 de polegada. Os parâmetros de compressão são apresentados nos quadros 19.1 e 19.2.

7. Carregaram-se os comprimidos da etapa 6 num tanque de revestimento Compu-Lab de 18 polegadas.

8. Colocou-se uma sonda de temperatura (fio termopar) foi no tanque directamente antes do leito de comprimidos para que a ponta da sonda esteja perto do leito móvel dos comprimidos.

9. Aqueceu-se o leito de comprimidos ajustando a temperatura de entrada para se obter a temperatura de descarga desejada de 72 °C. O ponto de início de cura (como descrito pelo processo 2) foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou a temperatura desejada. Quando a temperatura de descarga desejada foi alcançada, a temperatura de entrada foi ajustada, conforme necessário, para manter a temperatura de descarga desejada. Os comprimidos foram curados durante 15 minutos. Após a cura, a temperatura de entrada foi ajustada para 22 °C e arrefeceu-se o leito de comprimidos. Os perfis de temperaturas dos processos de cura dos exemplos 19.1 e 19.2 são apresentados nos quadros 19.1.1 e 19.2.1.

10. Depois do arrefecimento, aqueceu-se o leito de comprimidos usando uma temperatura de entrada ajustada para 53 °C. O revestimento de película foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou aproximadamente 41 °C e continuou até se obter o ganho de peso desejado de 4 %.

11. Após terminado o revestimento de película, arrefeceu-se o leito de comprimidos ajustando-se a temperatura de entrada para 22 °C. Arrefeceu-se o leito de comprimidos até se obter uma temperatura de descarga de 30 °C ou menos.

12. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro*, incluindo os ensaios de resistência à fractura foram feitos como se segue:

Fizeram-se os ensaios *in vitro* dos núcleos de comprimido (não curados), dos comprimidos curados e dos comprimidos curados/revestidos usando um aparelho USP 1 (cesto com uma mola de retenção colocada na parte superior da cesto para reduzir a propensão do comprimido para grudar na base do eixo), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37,0 °C. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa numa coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, 5µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico (pH 3,0) com detecção de UV a 230 nm. Os momentos de amostragem, ao longo do tempo, incluíram colheitas às 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0 e 16,0 horas.

Os comprimidos não curados foram submetidos a um ensaio de resistência à fractura aplicando uma força máxima de 196 Newton usando um aparelho de Schleuniger 2E/106 para avaliar a resistência à fractura do comprimido.

Os resultados das dimensões e da dissolução dos comprimidos são apresentados nos quadros 19.1.2 e 19.2.2.

Quadro 19.1.1

Exemplo 19.1 (PEO N60K)						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (°C)**	**T. real de entrada (°C)[2]**	**Sonda (°C)[3]**	**Descarga (°C)[4]**	**Comentários**
0	-	22 a 80	25,3	26,4	26,9	Carga do tanque 1,4 kg; começar o aquecimento.
21	0	80	79,9	70,0*	72,0	Começar a cura.

31	10	75,5	75,5	69,1*	72,2	Bom fluxo dos comprimidos; sem aderência.
36	15	75,5 a 22	75,4	69,5*	72,4	Final da cura, início do arrefecimento.
50	-	22	22,6	27,5	30,0	Final do arrefecimento, amostra.

[1] determinado de acordo com o processo 2,

[2] temperatura medida na entrada,

[3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar)

[4] temperatura medida na descarga,

* valores de baixa temperatura comparados com a temperatura de descarga. Trocada a bateria antes do processamento do exemplo 19.2.

Quadro 19.1.2

		Exemplo 19.1 (PEO N60K)		
		Comprimidos com núcleo não curado		
		n = 15		
Dimensões do comprimido	Força de compressão (kN)	15		
	Peso (mg)	252		
	Espessura (mm)	4,12		
	Resistência à fractura (N)	112		
			Exemplo 19.1 curado a 72 °C	
		Não curado	**Cura de 15 min.**	**Curado/revestido**
		n = 3	n = 3	n = 6
Dissolução (% libertada) FGS Cesto com mola	1 h	25 (2,3)	25 (2,1)	25 (3,7)
	2 h	40 (1,8)	40 (1,3)	40 (3,8)
	4 h	67 (0,7)	66 (1,5)	65 (1,4)
	6 h	85 (1,0)	86 (3,9)	84 (1,0)
	8 h	97 (0,8)	98 (1,8)	95 (0,7)
	12 h	101 (1,2)	103 (1,2)	102 (0,8)
	16 h	102 (0,7)	103 (2,0)	103 (1,1)

Quadro 19.2.1

Exemplo 19.2 (PEO N12K)						
		Temperatura				
Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**T. de entrada fixada (°C)**	**T. real de entrada (°C)[2]**	**Sonda (°C)[3]**	**Descarga (°C)[4]**	**Comentários**

0	-	22 a 80	27,0	31,4	30,9	Carga do tanque 1,4 kg; começar o aquecimento.
19,5	0	80	80,1	71,5	72,0	Começar a cura.
24,5	5	77	76,7	71,0	72,8	
29,5	10	75	75,0	70,3	72,0	Bom fluxo dos comprimidos; sem aderência.
34,5	15	75 a 22	75,1	70,4	72,0	Final da cura, início do arrefecimento.
49	-	22	22,4	30,0	30,0	Final do arrefecimento, amostra.
[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada, [3] temperatura medida usando a sonda de temperaturas (fio termopar) [4] temperatura medida na descarga.						

Quadro 19.2.2

		Exemplo 19.1 (PEO N12K)		
		Comprimidos com núcleo não curado		
		n = 15		
Dimensões do comprimido	Força de compressão (kN)	15		
	Peso (mg)	257		
	Espessura (mm)	4,17		
	Resistência à fractura (N)	107		
			Exemplo 19.2 curado a 72 °C	
		Não curado	**Cura de 15 min.**	**Curado/revestido**
		N = 3	N = 3	N = 6
Dissolução (% libertada) FGS Cesto com mola	1 h	277 (7,6)	25 (1,0)	26 (4,0)
	2 h	44 (4,9)	42 (0,6)	43 (3,7)
	4 h	72 (2,5)	70 (0,6)	71 (1,8)
	6 h	92 (1,1)	92 (0,6)	91 (1,2)
	8 h	102 (0,9)	101 (1,1)	100 (1,4)
	12 h	102 (1,1)	101 (0,9)	101 (1,3)
	16 h	103 (0,3)	103 (1,3)	102 (1,1)

EXEMPLO 20: Ensaio de entalhe

No exemplo **20,** os comprimidos correspondentes aos exemplos **13.1** a **13.5, 14.1** a **14.5, 16.1, 16.2, 17.1** e **18.2**

foram submetidos a um ensaio de entalhe com um analisador de textura para quantificar a resistência do comprimido.

Os ensaios de entalhe foram feitos com um analisador de textura TA-XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583) equipado com uma sonda de esfera TA-8A em aço inoxidável com um diâmetro de 1/8 de polegada. A altura da sonda foi calibrada para 6 mm sobre um suporte em aço inoxidável com uma superfície levemente côncava. Os comprimidos foram colocados em cima do suporte inoxidável e alinhados directamente sob a sonda. Cada tipo de comprimido foi ensaiado pelo menos uma vez. Foram comunicados os valores de medições simples. Os ensaios feitos com o mesmo tipo de comprimido produziram resultados similares, a menos que o comprimido e a sonda estivessem desalinhados. Nessa eventualidade, os dados seriam rejeitados após confirmação por exame visual do comprimido ensaiado.

Os ensaios de entalhe foram feitos com os seguintes parâmetros:

velocidade pré-ensaio	0,5 mm/s,
velocidade de ensaio	0,5 mm/s,
força de disparo automático	10 gramas,
velocidade pós-ensaio	1,0 mm/s,
distância de ensaio	3,0 mm.

Os resultados são apresentados nos quadros 20.1 a 20.3 e nas figuras 20 a 33.

Quadro 20.1:Valores de força de craqueamento, distância de "profundidade de penetração até ao rompimento" e força.

	Resultados do Ensaio de Entalhe

	Força de craqueamento (N)	Força Máxima (N)[6]	Distância (mm)[7]	Força (J)[8]
Exemplo **13.1**[1]	-	189	3,00	0,284
Exemplo **13.2**[1]	-	188	3,00	0,282
Exemplo **13.3**[1]	191	-	2,91	0,278
Exemplo **13.4**[1]	132	-	1,81	0,119
Exemplo **13.5**[1]	167	-	1,82	0,152
Exemplo **17.1**[2]	> 250[5]	-	> 2,0	> 0,250
Exemplo **18.2**[2]	194	-	1,80	0,175
Exemplo **14.1**[3]	213	-	2,52	0,268
Exemplo **14.2**[3]	196	-	2,27	0,222
Exemplo **14.3**[3]	161	-	1,90	0,153
Exemplo **14.4**[3]	137	-	1,51	0,103
Exemplo **14.5**[3]	134	-	1,39	0,093
Exemplo **16.1**[4]	227	-	2,23	0,253
Exemplo **16.2**[4]	224	-	2,17	0,243

[1] ensaio de entalhe feito com comprimidos curados por 30 min e não revestidos (tempo de cura determinado de acordo com o processo 4, cura iniciada quando a temperatura da sonda atingiu 70 °C, ver exemplo 13).

[2] ensaio de entalhe feito com comprimidos curados a 72 °C por 15 minutos e revestidos (tempo de cura determinado de acordo com o processo 2, cura iniciada quando a temperatura do ar de descarga atingiu 72 °C, ver exemplos 17 e 18),

[3] ensaio de entalhe feito com comprimidos curados por 1 hora e revestidos (tempo de cura determinado de acordo com o processo 1, cura iniciada quando a temperatura do ar de entrada atingiu 75 °C, ver exemplo 14),

[4] ensaio de entalhe feito com comprimidos curados por 15 minutos e revestidos (tempo de cura determinado de acordo com o processo 2, cura iniciada quando a temperatura do ar de descarga atingiu 72 °C, ver exemplo 16),

[5] a força máxima ultrapassou o limite de detecção,

[6] Nos ensaios de entalhe em que os comprimidos não romperam sob as condições de ensaio supramencionadas, é dada a força máxima na profundidade de penetração de 3,0 mm em vez da força de rompimento;

[7] valor aproximado da distância[8] de "profundidade de penetração até ao craqueamento", calculado usando a equação: Força ≈ ½•Força [N] x Distância [m].

Quadro 20.2: Valores selectivos de força na mudança da distância incremental de 0,1 mm.

Distância (mm)	Força (N)						
	Ex.13.1	Ex.13.2	Ex.13.3	Ex.13.4	Ex.13.5	Ex.17.1	Ex.18.2
0,0	0,18	0,18	0,15	0,17	0,24	0,14	0,35
0,1	3,54	4,86	3,67	4,38	5,35	6,12	6,88
0,2	8,76	10,56	9,95	10,29	12,37	15,13	15,51

0,3	15,49	16,97	16,85	17,62	22,22	25,57	25,33
0,4	22,85	24,19	23,81	25,44	32,98	35,86	35,21
0,5	30,43	31,59	30,81	33,42	43,85	46,10	45,25
0,6	37,80	38,82	38,42	41,49	55,41	56,87	55,60
0,7	45,61	46,10	46,61	49,73	67,02	67,69	66,85
0,8	53,30	53,08	54,53	58,37	78,43	78,71	78,24
0,9	60,67	60,25	62,38	67,00	89,60	90,74	89,60
1,0	68,02	67,55	70,89	75,45	100,38	103,18	101,69
1,1	75,29	74,67	80,12	83,75	110,46	116,10	114,50
1,2	82,81	81,40	89,03	91,14	119,87	129,90	127,13
1,3	90,04	88,23	97,49	98,35	129,16	144,28	139,46
1,4	96,85	95,21	105,89	105,88	138,29	158,94	151,41
1,5	103,92	101,84	114,37	112,94	146,76	173,41	162,88
1,6	111,30	108,30	122,31	119,59	154,61	188,13	173,95
1,7	118,27	115,16	129,99	125,85	161,87	202,39	184,52
1,8	125,02	121,81	136,94	131,63	167,65	216,08	193,31
1,9	131,71	128,37	143,45	137,30	165,05	229,06	190,80
2,0	138,09	134,64	149,56	142,86	163,03	241,23	191,16
2,1	144,38	140,46	155,52	148,05	165,82	150,17[1]	192,11
2,2	150,54	146,46	160,93	153,34	168,86	-	191,84
2,3	156,18	152,31	166,39	158,55	171,13	-	189,31
2,4	161,57	157,73	171,41	163,52	172,21	-	185,17
2,5	166,80	163,24	176,29	168,34	171,66	-	179,55
2,6	171,67	168,53	180,67	172,34	169,90	-	173,09
2,7	176,24	173,45	184,52	175,57	167,51	-	166,68
2,8	180,39	178,37	187,79	177,84	164,67	-	158,70
2,9	184,61	183,24	190,54	180,35	161,12	-	148,39
3,0	188,65	187,97	192,92	182,88	156,21	-	137,65

[1] Valor da força a uma distância de 2,0825 mm.

Quadro 20.3: Valores selectivos de força na mudança da distância incremental de 0,1 mm.

Distância (mm)	Força (N)						
	Ex.14.1	Ex.14.2	Ex.14.3	Ex.14.4	Ex.14.5	Ex.16.1	Ex.16.2
0,0	0,33	0,27	0,33	0,31	0,41	0,27	0,26
0,1	6,06	6,03	6,55	6,61	5,78	6,22	7,25

0,2	13,81	13,05	13,65	15,53	13,51	13,88	15,52
0,3	22,48	21,42	21,55	24,82	21,87	23,31	25,11
0,4	31,41	29,68	29,51	34,09	31,12	33,72	35,29
0,5	40,00	37,79	37,99	43,44	41,26	43,82	45,31
0,6	48,85	46,69	47,69	52,78	52,22	54,19	55,47
0,7	57,85	55,26	57,19	62,09	63,53	64,60	66,58
0,8	66,76	64,45	66,87	71,64	74,72	75,69	78,37
0,9	75,69	73,68	76,43	81,47	85,73	87,70	90,38
1,0	84,63	83,33	86,31	91,14	96,72	99,88	103,07
1,1	94,04	92,81	95,86	100,28	107,27	112,14	116,67
1,2	103,45	101,93	105,14	109,77	118,11	124,54	130,10
1,3	112,69	111,76	115,04	119,97	128,22	137,12	143,13
1,4	122,63	122,04	125,05	129,55	133,77	149,34	155,78
1,5	132,50	132,04	134,14	137,20	134,95	161,51	168,25
1,6	141,98	141,82	142,58	135,04	139,81	173,01	180,44
1,7	151,21	150,82	150,69	139,12	144,84	184,28	192,28
1,8	160,27	159,44	157,82	143,60	148,83	194,58	203,45
1,9	169,02	168,09	161,72	146,81	151,39	204,27	212,71
2,0	177,84	176,40	162,87	148,59	152,52	213,25	218,71
2,1	186,18	184,67	165,88	149,32	152,56	221,06	223,17
2,2	194,39	192,38	169,78	149,19	151,29	226,97	224,84
2,3	202,16	196,66	173,59	148,16	147,83	219,64	226,60
2,4	208,46	199,43	176,38	146,05	141,54	210,57	228,33
2,5	212,94	202,98	178,44	142,81	134,06	203,85	228,97
2,6	213,83	206,77	179,87	137,70	124,24	197,33	228,49
2,7	216,58	209,46	181,13	131,34	109,53	189,49	227,40
2,8	219,71	211,32	182,02	123,72	88,60	181,26	225,10
2,9	222,51	211,01	181,70	114,09	20,86	174,45	222,87
3,0	224,59	208,85	179,91	102,93	0,16	168,70	220,36

EXEMPLO 21: Ensaio de entalhe.

No exemplo **21,** os comprimidos correspondentes aos Exemplos **16.1** (60 mg de oxicodona•HCl) e **16.2** (80 mg de oxicodona•HCL) e os comprimidos comerciais de OxyContin™ de 60 mg e de OxyContin™ de 80 mg foram submetidos a um ensaio de entalhe com um analisador de textura para quantificar a resistência do comprimido.

Os ensaios de entalhe foram feitos como descrito no exemplo 20.

Os resultados são apresentados no quadro 21 e nas figuras 34 e 35.

Quadro 21:

Valores selectivos da força na mudança da distância incremental de 0,1 mm

Distância (mm)	Força (N)			
	Ex. **16.1**	OxyContin™ 60 mg	Ex. **16.2**	OxyContin™ 80 mg
0,0	0,27	0,42	0,26	0,42
0,1	6,22	14,14	7,25	14,21
0,2	13,88	30,39	15,52	29,75
0,3	23,31	46,53	25,11	44,30
0,4	33,72	61,94	35,29	59,46
0,5	43,82	78,14	45,31	75,33
0,6	54,19	13,58	55,47	91,91
0,7	64,60	0,30	66,58	108,71
0,8	75,69	0,09	78,37	1,48
0,9	87,70	0,00	90,38	1,52
1,0	99,88	0,01	103,07	1,17
1,1	112,14	0,01	116,67	1,31
1,2	124,54	0,00	130,10	3,61
1,3	137,12	0,01	143,13	7,85
1,4	149,34	0,00	155,78	3,49
1,5	161,51	0,00	168,25	0,15
1,6	173,01	0,00	180,44	0,85
1,7	184,28	0,00	192,28	1,46
1,8	194,58	0,00	203,45	1,12
1,9	204,27	0,00	212,71	0,81
2,0	213,25	0,02	218,71	0,52
2,1	221,06	-0,01	223,17	0,14
2,2	226,97	-0,01	224,84	0,13
2,3	219,64	-0,01	226,60	0,10
2,4	210,57	0,01	228,33	0,09
2,5	203,85	0,00	228,97	0,08
2,6	197,33	0,00	228,49	0,08
2,7	189,49	-0,01	227,40	0,07
2,8	181,26	0,00	225,10	0,08
2,9	174,45	0,00	222,87	0,07
3,0	168,70	0,00	220,36	0,08

EXEMPLO COMPARATIVO 22

No exemplo comparativo **22**, foram preparados cinco comprimidos diferentes de 150 mg (exemplos **22.1** a **22.5**) incluindo comprimidos de 10, 15, 20, 30 e 40 mg de oxicodona•HCl usando as composições descritas no exemplo 13, e actualizando o processo de fabrico do exemplo 13 na medida em que os comprimidos foram submetidos à etapa de moldagem em vez da etapa de cura.

Composições:

	Exemplo 22.1	**Exemplo 22.2**	**Exemplo 22.3**	**Exemplo 22.4**	**Exemplo 22.5**
Princípio activo	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Oxicodona HCl	10	15	20	30	40
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR -301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Estearato de magnésio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Peso total do núcleo do comprimido (mg)	150	150	150	150	150
Tamanho total do lote	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg	10 kg

As etapas para o procedimento da fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Carregou-se um misturador Patterson Kelly "V" (com barra I) - de 16 quartos, na seguinte ordem:

   Aproximadamente ½ do óxido de polietileno WSR 301
   Cloridrato de oxicodona

   Remanescente do óxido de polietileno WSR 301

2. Misturaram-se os materiais da etapa 1 durante 5 minutos com a barra I ligada.

3. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador "V".

4. Misturaram-se os materiais da etapa 3 durante 1 minuto com a barra I desligada.

5. Carregou-se a mistura da etapa 4 numa bolsa plástica.

6. Comprimiu-se a mistura da etapa 5 até ao peso desejado numa prensa de comprimidos de 8 postos a 35 000 tph de velocidade usando uma ferramenta padrão côncava (em relevo), redonda de 9/32 polegadas.

7. Os comprimidos da etapa 6 foram moldados numa prensa Specac com uma temperatura controlada. Os comprimidos prensados da etapa 6 foram colocados entre duas placas aquecidas com pré-aquecimento até 120 °C recebendo então a compressão ajustada para 1000 kg e manteve-se assim durante 3 minutos. Os comprimidos moldados foram arrefecidos até à temperatura ambiente antes da medição de densidade.

A medição de densidade foi feita como se segue:

A densidade dos comprimidos, antes e depois da etapa de moldagem, foi determinada pelo princípio de Arquimedes, usando uma balança Toledo da Mettler de carregamento superior Modelo # AB 135-S/FACT, Série # 1127430072 e um estojo para a determinação de densidade 33360, de acordo com o seguinte procedimento:

1. Ajustar a balança Toledo da Mettler com o estojo para

a determinação de densidade.

2. Encher um copo dimensionado adequadamente (200 ml) com hexano.
3. Pesar o comprimido ao ar e registar o peso como peso A.
4. Transferir este comprimido para a serpentina inferior com o copo cheio de hexano.
5. Determinar o peso do comprimido em hexano e registar o peso como peso B.
6. Fazer o cálculo da densidade de acordo com a equação

$$\rho = \frac{A}{A-B} \cdot \rho_0,$$

em que

ρ = Densidade do comprimido

A: Peso do comprimido ao ar

B: Peso do comprimido quando imerso em líquido

ρ_0 = Densidade do líquido a uma dada temperatura (densidade do hexano a 20 °C = 0,660 g/ml (índice de Merck).

7. Registar a densidade.

Os valores relatados de densidade são os valores médios de 3 comprimidos e todos referem-se a comprimidos não revestidos.

Os resultados são apresentados no quadro 22.1.

Quadro 22.1

	Densidade (g/cm^3)[1]		
	Comprimido não moldado	Comprimido moldado	**Variação de densidade**

			após moldagem (%)[3]
Exemplo 22.1	1,172	1,213	+3,498
Exemplo 22.2	1,174	1,213	+3,322
Exemplo 22.3	1,179	1,222	+3,647
Exemplo 22.4	1,182	1,231	+4,146
Exemplo 22.5	1,222	1,237	+1,227

[1] O valor da densidade é um valor médio das medições de 3 comprimidos;

[5] A densidade do "comprimido não moldado" corresponde à densidade dos "comprimidos não curados" dos exemplos **13.1** a **13.5**;

[6] A alteração de densidade após a moldagem corresponde à alteração de densidade observada, em %, dos comprimidos moldados, em comparação com os comprimidos não moldados.

EXEMPLO 23

No exemplo **23**, prepararam-se comprimidos de 154,5 mg incluindo 30 mg de hidromorfona•HCl usando óxido de polietileno de elevado peso molecular.

Composição:

Princípio activo	**mg/unidade**	**g/lote**
Hidromorfona•HCl	30	1000
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR- 301)	119,25	3975
Estearato de magnésio	0,75	25
Peso total do núcleo do Comprimido (mg)	150	
Tamanho total do lote	10 kg (2x 5 kg)	
Revestimento	**mg/unidade**	
Revestimento película Opadry	4,5	
Peso total do comprimido (mg)	154,5	
Tamanho do Lote de Revestimento (kg)	8,835 kg	

As etapas para o procedimento da fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Carregou-se um misturador PK V (com a barra I) - 16 quartos foi carregado na seguinte ordem:

Aproximadamente metade do óxido de polietileno 301.

Hidromorfona•HCl

Remanescente do óxido de polietileno 301

2. Misturaram-se os materiais da etapa 1 durante 5 minutos com a barra intensificadora ligada (ON).

3. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador PK V.

4. Misturaram-se os materiais da etapa 3 durante 1 minuto com a barra intensificadora desligada (OFF).

5. Carregou-se a mistura da etapa 4 numa bolsa plástica (Nota: foram feitas duas misturas de 5 kg para produzir 10 kg disponíveis para compressão).

6. Comprimiu-se a mistura da etapa 5 até ao peso desejado numa prensa rotativa de comprimidos com 8 postos usando uma ferramenta padrão côncava (em relevo), redonda de 9/32 polegadas, a 35 000 a 40 800 tph de velocidade, usando força de compressão de 5-8 kN.

7. Carregaram-se os comprimidos da etapa 6 num tanque de revestimento Compu-Lab de 24 polegadas com uma carga do tanque de 9,068 kg.

8. A velocidade do tanque foi ajustada para 10 rpm e o leito de comprimidos foi aquecido pela fixação da temperatura do ar de entrada para se obter uma temperatura de descarga de aproximadamente 72 °C. O ponto de início da cura (como descrito pelo processo 2)

foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou 72 °C. Os comprimidos foram curados à temperatura de descarga desejada durante 1 hora. Recolheram-se amostras de comprimidos após 30 minutos de cura.

9. Passada 1 hora de cura, à temperatura de descarga desejada de 72 °C, a temperatura de entrada foi ajustada para 90 °C para aumentar a temperatura de descarga (a temperatura do leito).

10. Depois de 10 minutos de aquecimento crescente, a temperatura de descarga alcançou 82 °C. O comprimido continuou mantendo-se um bom fluxo/movimento do leito. Não se observou aderência.

11.A temperatura de entrada foi fixada em 22 °C para iniciar o arrefecimento. Durante o período de arrefecimento (até a uma temperatura de descarga de 42 °C), não houve aderências ou aglomeração dos comprimidos.

12. Carregaram-se os comprimidos da etapa 11 num tanque de revestimento Compu-Lab de 24 polegadas com uma carga do tanque de 8,835 kg.

13. O leito de comprimidos foi aquecido ajustando a temperatura do ar de entrada para 55 °C. O revestimento de película foi iniciado quando a temperatura de descarga se aproximou de 42 °C e continuou até que o ganho de peso desejado, de 3 %, tivesse sido alcançado.

14. O revestimento de película foi feito com um índice de pulverização de 40-45 g/min, fluxo de ar desejado de 350 cfm e uma velocidade do tanque com

início a 10 rpm e aumentada para 15 rpm. Após o término do revestimento, a velocidade do tanque foi fixada em 3,5 rpm e deixou-se os comprimidos arrefecerem.

15. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro*, incluindo a dissolução, ensaio e o teste de uniformidade de teor foram feitos como se segue:

Os comprimidos curados durante 30 minutos (não revestidos) foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37,0°C. Analisaram-se as amostras por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa, em coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, 5µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico (pH 3,0) com detecção de UV a 220 nm. Os momentos de amostragem ao longo do tempo incluem recolhas às 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 e 12,0 horas.

Os comprimidos curados, durante 30 minutos, (não revestidos) foram submetidos ao teste do ensaio. Extraiu-se o cloridrato de oxicodona de dois conjuntos de dez comprimidos cada um com 900 mL de uma mistura a 1:2 de acetonitrilo e fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), sob constante agitação magnética num frasco volumétrico de 1000 mL até a dispersão completa de todos os comprimidos ou durante uma noite. As soluções de amostras foram diluídas e analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC_{18} 3,0 x 250 mm, 5 µm, mantida a 60 °C, usando uma fase móvel que consiste em acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico a pH 3,0 com detecção de UV a 280 nm.

Os comprimidos curados durante 30 minutos (não revestidos) foram submetidos ao ensaio de uniformidade de teor. O cloridrato de oxicodona foi extraído de dez comprimidos separados, cada um com 90 mL de uma mistura a 1:2 de acetonitrilo e fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS) sob constante agitação magnética num frasco volumétrico de 100 mL até que os comprimidos fossem totalmente dispersos ou durante uma noite. As soluções de amostras foram diluídas e analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC_{18} 3,0 x 250 mm, 5 µm, mantida a 60 °C, usando uma fase móvel que consiste em acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico a pH 3,0, com detecção de UV a 280 nm.

Os resultados são apresentados no quadro 23.

Quadro 23

		Exemplo 23 cura de 30 min.
Ensaio (% oxicodona HCl)[1]		98,9
Uniformidade do teor (% oxicodona HCl)[1]		97,9
Dissolução (% libertada) (n=6)	1 h	26
	2 h	42
	4 h	66
	8 h	92
	12 h	101

[1] relativo ao declarado no rótulo de oxicodona•HCl.

EXEMPLO 24

No Exemplo **24,** prepararam-se comprimidos de 150 mg incluindo 2 mg de hidromorfona•HCl usando óxido de polietileno de elevado peso molecular.

Composição:

Princípio activo	mg/unidade	g/lote
Hidromorfona•HCl	2	66,5
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR- 301)	147,25	4908,5
Estearato de magnésio	0,75	25
Peso total do núcleo do comprimido (mg)	150	
Tamanho total do lote	10 kg(2x 5 kg)	

As etapas para o procedimento do fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Carregou-se um misturador PK V (com barra I) - 4 quartos na seguinte ordem:

Aproximadamente 600 g do óxido de polietileno 301.

Hidromorfona•HCl

Aproximadamente 600g do óxido de polietileno 301.

2. Misturaram-se os materiais da etapa 1 durante 2 minutos com a barra I ligada (ON) e depois foram descarregados.

3. Carregou-se um misturador PK V (com barra I) - 16 quartos na seguinte ordem:

Aproximadamente metade do óxido de polietileno 301 remanescente.

Material pré-misturado (da etapa 2)

Remanescente do óxido de polietileno 301.

4. Misturaram-se os materiais da etapa 3 durante 5 minutos com a presença da barra intensificadora (ON).

5. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador PK V.

6. Misturaram-se os materiais da etapa 5 durante 1 minuto com a barra intensificadora desligada (OFF).

7. Carregou-se a mistura da etapa 6 numa bolsa plástica (Nota: foram feitas duas misturas de 5 kg para se obter 10 kg disponíveis para compressão).

8. Comprimiu-se a mistura da etapa 7 até ao peso desejado numa prensa rotativa de comprimidos de 8 postos usando uma ferramenta padrão côncava (em relevo), redonda, de 9/32 polegadas a 40.800 tph de velocidade usando uma força de compressão de 2 kN.

9. Carregaram-se os comprimidos da etapa 8 num tanque de revestimento Compu-Lab de 24 polegadas com uma carga do tanque de 9,146 kg.

10. A velocidade do tanque foi ajustada para 10 rpm e aqueceu-se o leito de comprimidos ajustando a temperatura de entrada do ar para se obter uma temperatura de descarga de aproximadamente 72 °C. O ponto de início de cura (como descrito pelo processo 2) foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou 72 °C. Os comprimidos foram curados na temperatura desejada de descarga durante 1 hora. As amostras de comprimido foram recolhidas após 30 minutos de cura.

11. A velocidade do tanque foi aumentada para 15 rpm

quando a temperatura de descarga atingiu 72 °C.

12. Após 1 hora de cura à temperatura de descarga desejada, a temperatura de entrada foi ajustada para 22 °C para iniciar o arrefecimento. Após 3 minutos de arrefecimento, o leito de comprimidos formou uma massa de grandes aglomerados de comprimidos. Não foi possível o revestimento.

13. Os comprimidos foram descarregados.

É suposto que a aglomeração dos comprimidos possa ser evitada, por exemplo, aumentando a velocidade do tanque, com o uso do estearato de magnésio como agente anti-aderente ou aplicando um sub-revestimento antes da cura.

Os ensaios *in vitro*, incluindo os ensaios de dissolução e de o teste de uniformidade de teor foram feitos como se segue:

Os comprimidos curados durante 30 minutos (não revestidos) foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37,0 °C. Analisaram-se as amostras por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 250 mm, 5µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico (pH 3,0) com detecção de UV a 220 nm. Os momentos de amostragem ao longo do tempo incluem recolhas às 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 e 12,0 horas.

Os comprimidos curados durante 30 minutos (não revestidos) foram submetidos ao teste do ensaio. O

cloridrato de oxicodona foi extraído de dois conjuntos de dez comprimidos cada um com 900 mL de uma mistura a 1:2 de acetonitrilo e fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), sob constante agitação magnética, num frasco volumétrico de 1000 mL até à dispersão completa de todos os comprimidos ou durante uma noite. Diluíram-se as soluções de amostras e analisaram-se por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC_{18} 3,0 x 250 mm, 5 μm, mantida a 60 °C usando uma fase móvel que consiste em acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico a pH 3,0 com detecção de UV a 280 nm.

Os comprimidos curados durante 30 minutos (não revestidos) foram submetidos ao ensaio de uniformidade de teor. O cloridrato de oxicodona foi extraído de dez comprimidos separados, cada um com 90 mL de uma mistura a 1:2 de acetonitrilo e fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), sob constante agitação magnética, num frasco volumétrico de 100 mL até que os comprimidos estivessem totalmente dispersos ou durante uma noite. As soluções de amostras foram diluídas e analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC_{18} 3,0 x 250 mm, 5 μm, mantida a 60 °C, usando uma fase móvel que consiste em acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio monobásico a pH 3,0 com detecção de UV a 280 nm.

Os resultados são apresentados no quadro 24.

Quadro 24

	Exemplo 24 cura de 30 min.
Ensaio (% de oxicodona•HCl)[1]	95,7
Uniformidade do teor (% oxicodona•HCl)[1]	94,9

Dissolução (% libertada) (n = 6)	1 h	26
	2 h	39
	4 h	62
	8 h	89
	12 h	98
[1] relativo ao valor declarado no rótulo de oxicodona HCl.		

EXEMPLO 25

No exemplo 25, preparam-se dois comprimidos diferentes de 400 mg incluindo 60 mg (exemplo **25.1** e **25.2**) e 80 mg (exemplos **25.3** e **25.4**) de oxicodona•HCl usando óxido de polietileno de elevado peso molecular e óxido de polietileno de baixo peso molecular. Preparam-se dois lotes de 100 kg para cada formulação.

	Exemplo 25	
Princípio activo	**mg/unidade**	**mg/unidade**
Oxicodona•HCl	60	80
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 4 000 000; Polyox™ WSR-301)	229,7	216
Óxido de polietileno (PM: aproximadamente 100 000; Polyox™ WSR-N10)	106,3	100
Estearato de magnésio	4	4
Peso total do núcleo do comprimido (mg)	400	400

Exemplo	**25.1**	**25.2**	**25.3**	**25.4**
Tamanho total do lote (mg)	100 kg	100 kg	100 kg	100 kg

Revestimento	**mg/unidade**		**mg/unidade**	
Revestimento de película de Opadry	16		16	
Peso total do comprimido (mg)	416		416	
Exemplo	**25.1**	**25.2**	**25.3**	**25.4**
Tamanho do lote de revestimento (kg)	91,440	96,307	95,568	98,924

As etapas para o procedimento de fabrico dos comprimidos foram as seguintes:

1. Fez-se passar o estearato de magnésio numa peneira Sweco equipada com uma tela de 20 mesh, para um recipiente adequado em separado.

2. Carregou-se um misturador Gemco "V" (com barra I) - de 10 pés cúbicos, na seguinte ordem:

Aproximadamente ½ do óxido de polietileno WSR 301

Cloridrato de oxicodona

Óxido de polietileno WSR N10

Remanescente do óxido de polietileno WSR 301

3. Misturaram-se os materiais da etapa 2 foram durante 10 minutos com a barra I ligada.

4. Carregou-se o estearato de magnésio no misturador Gemco "V".

5. Misturaram-se os materiais da etapa 4 durante 2 minutos com a barra I desligada.

6. Carregou-se a mistura da etapa 5 num recipiente limpo, tarado e de aço inoxidável.

7. Comprimiu-se a mistura da etapa 6 até ao peso desejado, numa prensa de comprimidos com 40 postos a 124 000 tph usando uma ferramenta padrão côncava (em relevo), redonda, de 13/32 polegadas .

8. Carregaram-se os comprimidos da etapa 7 num tanque de revestimento Accela-Coat de 48 polegadas, com uma

carga de 91,440 kg (exemplo 25.1), 96,307 kg (exemplo 25.2), 95,568 kg (Eexemplo 25.3) e 98,924 kg (exemplo 25.4).

9. A velocidade do tanque foi ajustada para 6 a 10 rpm e aqueceu-se o leito de comprimidos usando uma temperatura do ar de descarga até à temperatura de entrada desejada de 55 °C. Foi iniciado o revestimento com película logo que a temperatura de descarga se aproximou de 40 °C e continuou-se durante 10, 15 ou 16 minutos. Este revestimento de película inicial foi feito para providenciar um "sobre-revestimento" para os comprimidos funcionando como um agente anti-aderente durante o processo de cura.

10. Depois do término do "sobre-revestimento", aqueceu-se o leito de comprimidos ajustando a temperatura do ar de descarga para se obter uma temperatura do ar de entrada de 75 °C (exemplos 25.1 e 25.3) ou para se obter uma temperatura de descarga desejada de 78 °C (exemplos 25.2 e 25.4). Os comprimidos foram curados à temperatura desejada, durante 65 minutos (exemplo 25.1), 52 minutos (Eexemplo 25.2), 80 minutos (exemplo 25.3) e 55 minutos (exemplo 25.4). Nos exemplos 25.1 e 25.3, o ponto de início de cura (como descrito pelo processo 1) foi iniciado quando a temperatura de entrada alcançou a temperatura de entrada desejada. Nos Exemplos 25.2 e 25.4, o ponto de início de cura (como descrito pelo processo 2) foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou a temperatura de descarga desejada. O perfil de temperatura dos processos de cura dos exemplos 25.1 a 25.4 é apresentado nos quadros 25.1.1 a 25.4.1.

11. Durante o processo de cura, a velocidade do tanque foi aumentada de 7 para 9 rpm (exemplos 25.1 e 25.3) e de 10 para 12 rpm (exemplos 25.2 e 25.4). Nos exemplos 25.1 a 25.4, adicionou-se 20 g de estearato de magnésio como agente anti-aderente. Arrefeceu-se o leito de comprimidos ajustando-se a temperatura de descarga para 30 °C.

12. Após o arrefecimento, aqueceu-se o leito de comprimidos usando uma temperatura de entrada fixada em 53 °C. O revestimento de película foi iniciado quando a temperatura de descarga alcançou aproximadamente 39 °C continuando-se até que o ganho de peso desejado, de 4 %, seja alcançado.

13. Após terminado o revestimento com a película, o leito de comprimidos foi arrefecido ajustando a temperatura de saída para 27 °C. Arrefeceu-se o leito de comprimidos até se alcançar uma temperatura de descarga de 30 °C ou menos.

14. Os comprimidos foram descarregados.

Os ensaios *in vitro*, incluindo os ensaios de resistência à fractura foram feitos como se segue.

Os comprimidos curados e revestidos foram ensaiados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37 °C. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa em coluna Waters Atlantis dC18 3,0 x 150 mm, 3µm, usando uma fase móvel que consiste numa mistura de acetonitrilo e tampão de fosfato de potássio não básico (pH 3,0) com detecção de UV a 230

nm. Os momentos de amostragem, ao longo do tempo, incluem recolha às 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 e 12,0 horas.

Os comprimidos não curados foram submetidos ao ensaio de resistência à fractura aplicando uma força máxima de 196 Newton usando um aparelho de Schleuniger 2E / 106 para avaliar a resistência à fractura do comprimido.

Os resultados são apresentados nos quadros 25.1.2 a 25.4.2

Quadro 25.1.1: Perfil de temperatura do processo de cura para o ex. 25.1.

Tempo total (min.)	Tempo de cura (min.)[1]	Temp. de entrada (^{0}C)[2]	Fixação da temp. de descarga (^{0}C)	Temperatura real de descarga (^{0}C)[3]	Velocidade do tanque (rpm)	Comentários
0	-	52	60	41	7	
5	0	75	60	59	7	Começar a cura.
15	10	81	65	66	7	
25	20	85	68	70	7	
35	30	73	71	70	9	
45	40	75	72	72	9	
55	50	75	72	72	9	
65	60	74	72	72	9	
70	65	75	72	72	9	Final da cura, adicionar 20g Mg St
71	-	74	30	72	9	Iniciar arrefecimento.
81	-	32	30	52	9	
91	-	24	30	36	9	
94	-	23	30	30	9	Finalizar arrefeci-mento.

[1] determinado de acordo com o processo 1, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida na descarga.

Quadro 25.1.2

		Exemplo 25.1

		Não curado	Curado, revestido
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	401 (n = 120)	-
	Resistência à fractura (N)	112 (n = 50)	-

Quadro 25.2.1: Perfil de temperatura do processo de cura para o ex. 25.2

Tempo total (min.)	Tempo de cura (min.)[1]	Temp. entrada (^{0}C)[2]	Ajuste da temp. de descarga (^{0}C)	Temperatura real de descarga (^{0}C)[3]	Velocidade do tanque (rpm)	Comentários
0	-	69	65	46	10	
3	-	75	65	53	10	
13	-	85	70	65	10	
23	-	90	75	69	10	
33	0	90	77	77	10	Começar a cura.
43	10	78	77	75	10	
53	20	79	77	77	10	
63	30	81	77	77	10	
73	40	80	77	77	12	
83	50	79	77	77	12	
85	52	80	77	77	12	Final da cura, adicionar 20g Mg St
86	-	80	30	77	12	Iniciar arrefecimento.
96	-	37	30	54	12	
106	-	29	25	47	12	
116	-	24	25	30	12	Finalizar arrefeci-mento.

[1] determinado de acordo com o processo 1,

[2] temperatura medida na entrada;

[3] temperatura medida na descarga.

Quadro 25.2.2

		Exemplo 25.2		
		Não curado	Curado, revestido dados iniciais	Curado, revestido dados do 2º ensaio

Dimensões do comprimido	Peso (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Resistência à fractura (N)	103 (n = 40)	-	-
			n = 6	n = 6
Dissolução (% Libertada) FGS	1 h	-	23	24
	2 h	-	39	43
	4 h	-	62	70
	6 h	-	79	88
	8 h	-	90	99
	12 h	-	97	103

Quadro 25.3.1: Perfil de temperatura do processo de cura para o ex. 25.3

Tempo total (min.)	Tempo de cura (min.)[1]	Temp. de entrada (^{0}C)[2]	Ajuste da temp. de descarga (^{0}C)	Temperatura real de descarga (^{0}C)[3]	Velocidade do tanque (rpm)	Comentários
0	-	55	65	39	7	
5	0	75	65	58	7	Começar a cura.
15	10	82	66	66	7	
25	20	86	68	70	7	
35	30	76	72	72	7	
45	40	75	72	72	7	
55	50	75	72	72	7	
65	60	75	72	72	9	
75	70	74	72	72	9	
85	80	74	72	72	9	Final da cura, adicionar 20 g MgSt
86	-	75	30	72	9	Iniciar arrefeci-mento.
96	-	33	30	53	9	
106	-	26	30	39	9	
112	-	23	30	30	9	Finalizar arrefeci-mento.

[1] determinado de acordo com o processo 1,

[2] temperatura medida na entrada;

[3] temperatura medida na descarga.

Quadro 25.3.2

		Exemplo 25.3		
		Não curado	**Curado, revestido dados iniciais**	**Curado, revestido dados do 2º ensaio**
Dimensões do comprimido	Peso (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Espessura (mm)	-	-	-
	Diâmetro (mm)	-	-	-
	Resistência à fractura (N)	111 (n = 40)	-	-

Quadro 25.4.1: Perfil de temperatura do processo de cura para o Ex. 25.4.

Tempo total (min.)	**Tempo de cura (min.)[1]**	**Temp. de entrada (^{0}C)[2]**	**Ajuste da temp. descarga (^{0}C)**	**Temperatura real de descarga (^{0}C)[3]**	**Velocidade do tanque (rpm)**	**Comentários**
0	-	60	70	43	10	
10	-	80	75	64	10	
20	-	85	75	69	10	
30	-	88	76	74	10	
33	0	88	78	78	10	Começar a cura.
43	10	75	78	76	12	
53	20	84	78	79	12	
63	30	82	78	78	12	
73	40	79	78	78	12	
83	50	82	78	78	12	
88	55	80	78	78	12	Final da cura, adicionar 20g Mg St
89	-	79	30	78	12	Iniciar arrefeci-mento.
99	-	38	25	54	12	
109	-	26	25	45	12	
113	-	23	25	34	12	Finalizar arrefeci-mento.

[1] determinado de acordo com o processo 2, [2] temperatura medida na entrada; [3] temperatura medida na descarga.

Quadro 25.4.2

		Exemplo 25.4		
		Não curado	**Curado, revestido Dados iniciais**	**Curado, revestido Dados do 2º ensaio**

Dimensões do comprimido	Peso (mg)	400 (n = 120)	-	-
	Espessura (mm)	-	-	-
	Diâmetro (mm)	-	-	-
	Resistência à fractura (N)	101 (n = 40)	-	-
			n = 6	n = 6
Dissolução (% libertada) FGS	1 h	-	25	29
	2 h	-	42	47
	4 h	-	66	73
	6 h	-	84	91
	8 h	-	96	99
	12 h	-	100	101

Quadro 25.5

	Densidade (g/cm^3)[1]			**Variação de densidade após a cura (%)[2]**
	Não curado	Cura de 30 min.	Cura de 60 min.	
Exemplo 25.1	1,205	1,153	1,138	-5,560
Exemplo 25.3	1,207	1,158	1,156	-4,225

[1] A densidade foi medida como descrito para o exemplo 13. O valor da densidade é um valor médio medido de 3 comprimidos;

[2] A alteração da densidade após a cura corresponde à alteração observada da densidade em % dos comprimidos curados durante 60 min em comparação com os comprimidos não curados.

EXEMPLO 26

No exemplo **26**, foi feito um estudo cruzado de 4 vias, de quatro períodos de quatro tratamentos, aleatório, de marcação aberta e dose única, em indivíduos humanos saudáveis, para avaliar as características farmacocinéticas e bio-disponibilidade relativa de três formulações de oxicodona resistentes à adulteração (comprimidos de 10 mg de oxicodona•HCl dos exemplos 7.1 a 7.3 referentes à formulação comercial de OxyContin® (10 mg), nos estados em jejum e alimentado.

Os tratamentos do estudo foram os seguintes:

Tratamentos do ensaio:

- Tratamento **1A:** 1x comprimido de oxicodona•HCl de 10 mg do exemplo **7.3** (formulação **1A**) administrado nos estados em jejum ou alimentado.
- Tratamento **1B:** 1x comprimido de oxicodona•HCl de 10 mg do exemplo **7.2** (formulação **1B**) administrado nos estados em jejum ou alimentado.
- Tratamento **1C:** 1x comprimido de oxicodona•HCl de 10 mg do exemplo **7.1** (formulação **1C**) administrado nos estados em jejum ou alimentado.

Tratamento de referência:

- Tratamento **OC:** 1x comprimido de OxyContin® de 10 mg administrado nos estados em jejum ou alimentado.

Os tratamentos foram individualmente administrados por via oral com 8 oz. (240 mL) de água como dose única nos estados em jejum ou alimentado.

Como este estudo foi realizado em indivíduos humanos saudáveis, o antagonista de opióide de cloridrato de naltrexona foi administrado para minimizar os eventos adversos relacionados com o opióide.

Seleção de indivíduos

Procedimentos de triagem

Foram feitos os seguintes procedimentos de triagem para todos os potenciais indivíduos na visita de triagem realizada no prazo de 28 dias antes da administração da primeira dose:

- Consentimento esclarecido.
- Dados de peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e demográficos.
- Avaliação dos critérios de inclusão/exclusão.
- História clínica e de medicação, incluindo medicações concomitantes.
- Sinais vitais - pressão arterial, índice respiratório, temperatura oral e pulsação (após estar sentado durante aproximadamente 5 minutos) e pressão arterial e pulsação após ficar em pé durante aproximadamente 2 minutos - e oximetria do pulso (SPO_2), incluindo a pergunta "Como se sente?".
- Exame físico de rotina (também pode ser feito no registo no período 1).
- Avaliações clínicas laboratoriais (incluindo bioquímica, hematologia e análise de urina [AU]).
- Eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações.
- Triagens de hepatite (incluindo o antigénio de superfície da hepatite B [AgsHB], o anticorpo de superfície da hepatite B [AcsHB], o anticorpo da hepatite C [anti-HCV]) e drogas de abuso selecionadas.
- Teste sérico de gravidez (somente nas mulheres).
- Ensaio sérico da hormona de estimulação do folículo (FSH) (somente para mulheres na pós-menopausa).

Critérios de inclusão

Os indivíduos que cumprirem os seguintes critérios foram incluídos no estudo.

- Homens e mulheres com idades entre 18 e 50, inclusive.
- Peso corporal variando entre 50 a 100 kg (110 a 220 lbs) e IMC ≥ 18 e ≤ 34 (kg/m^2).
- Saudáveis e sem sinais anormais significativos como indicado pela história clínica, exames físicos, sinais vitais e ECG.
- Mulheres em idade fértil a usar um método adequado e fiável de contracepção (por ex., barreira com espuma ou geleia adicional espermicida, dispositivo intra-uterino, contracepção hormonal (apenas contraceptivos hormonais não é aceitável). As mulheres na pós-menopausa devem estar nesta condição há ≥ 1 ano e terem uma HEF sérica elevada.
- Que desejarem comer todos os alimentos fornecidos durante o estudo.

Critérios de exclusão

Os critérios que se seguem excluíram potenciais indivíduos do estudo.

- Mulheres grávidas (ensaio positivo de gonadotropina coriónica humana) ou que estivessem a amamentar.
- Qualquer história de abuso de drogas ou de álcool actualmente ou nos últimos 5 anos.
- História ou quaisquer condições actuais que possam interferir com a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de drogas.
- Uso de medicação contendo opióide nos últimos 30 dias.
- Histórico de sensibilidade conhecida à oxicodona, naltrexona ou compostos relacionados.
- Qualquer histórico de náuseas ou de vómitos frequentes, independentemente da etiologia.

- Qualquer histórico de convulsões ou traumatismos cranianos com sequelas presentes.
- Participação num estudo clínico com fármacos nos 30 dias que precedem a dose inicial deste estudo.
- Qualquer doença significativa nos 30 dias que precedem a dose inicial deste estudo.
- Uso de qualquer medicação incluindo terapia de reposição do hormona da tiróide (a contracepção hormonal é permitida), vitaminas, suplementos minerais e/ou à base de plantas nos 7 dias anteriores à dose inicial.
- Recusa de se abster de ingerir alimentos durante as 10 horas que antecedem e nas 4 horas após a administração dos fármacos em estudo e de se abster totalmente de ingerir cafeína ou xantina durante cada confinamento.
- Consumo de bebidas alcoólicas a 48 (quarenta e oito) horas da administração inicial do medicamento em estudo (dia 1) ou em qualquer altura após a administração inicial do fármaco em estudo.
- Histórico de fumo ou uso de produtos de nicotina nos 45 dias da administração do fármaco em estudo ou numa análise positiva de cotinina na urina.
- Doação de sangue ou dos seus produtos 30 dias antes da administração dos fármacos em estudo ou em qualquer momento durante o estudo, excepto quando exigido por este protocolo.
- Resultados positivos na triagem de drogas na urina, triagem de álcool no registo em cada período e AgsHB, AcsHB (a menos que imunizado), anti-HCV.
- Ensaio positivo de estimulação com naloxona•HCl.
- Presença da síndrome de Gilbert ou de qualquer anomalia hepatobiliar conhecida.

- O investigador entender que o indivíduo não é adequado por razões não estabelecidas especificamente nos critérios de exclusão.

Os indivíduos que cumprirem todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão foram escolhidos aleatoriamente no estudo. Previu-se que aproximadamente 34 indivíduos seriam escolhidos aleatoriamente, com 30 indivíduos orientados para completar o estudo. Qualquer indivíduo descontinuado no estudo poderia ser substituído.

Os indivíduos foram alocados pelo programa de alocação aleatória (RAS) numa proporção de 2:1 para os estados em jejum ou alimentado, com vinte indivíduos aleatoriamente no estado de jejum e 10 indivíduos aleatoriamente no estado alimentado.

Procedimentos de registo

No dia 1 do período 1, os indivíduos foram admitidos no centro de estudo e receberam um ensaio de estimulação com naloxona•HCl. Os resultados do ensaio deviam ser negativos para os indivíduos continuarem no estudo. Mediram-se os sinais vitais e SPO_2 antes e após o ensaio com Naloxona•HCl.

Também foram realizados os procedimentos que se seguem, para todos os indivíduos no registo em cada período:

- Verificação dos critérios de inclusão/exclusão, incluindo verificação da disposição em aceder aos critérios de restrição de cafeína e xantina.

- Exame físico de rotina apenas no registo do período 1 (se não realizado na triagem).
- Sinais vitais - pressão arterial, índice respiratório e pulsação (após estar sentado durante aproximadamente 5 minutos) — e SPO_2, incluindo a pergunta "Como se sente"?
- Triagem de álcool (pelo teste de análise de hálito), cotinina e drogas de abuso seleccionadas.
- Teste de gravidez na urina (para todas as mulheres).
- Verificação do histórico de medicações e história clínica.
- Monitorização e registo da medicação concomitante.
- Monitorização e registo de eventos adversos.

Para os indivíduos que continuaram a sua participação no estudo, os resultados da triagem de drogas (incluindo álcool e cotinina) tinham de estar disponíveis e negativos antes das administrações. Além disso, a conformidade continuada com a medicação concomitante e demais restrições foram verificadas na apresentação e ao longo do estudo em fontes de documentação adequadas.

Antes da primeira dose no período 1, os indivíduos foram escolhidos aleatoriamente para uma sequência de tratamento em que os tratamentos de ensaio e de referência são recebidos numa ordem específica. A sequência do tratamento, de acordo com a programação de alocação aleatória (PAA) foi preparada por um profissional de bioestatística não envolvido na avaliação dos resultados do estudo. Utilizou-se a escolha aleatória neste estudo para ampliar a validade das comparações estatísticas ao longo dos tratamentos.

As sequências do tratamento deste estudo estão apresentadas no quadro 26.1:

Quadro 26.1.

	Período 1	**Período 2**	**Período 3**	**Período 4**
Sequência	**Tratamento**			
1	OC	1C	1A	1B
2	1A	OC	1B	1C
3	1B	1A	1C	OC
4	1C	1B	OC	1A

Procedimentos do estudo

O estudo teve quatro períodos, cada qual com a administração de uma única dose. Houve um período de adaptação de sete dias entre as administrações das doses em cada período de estudo. Durante cada período, os indivíduos foram confinados no centro de estudo desde o dia anterior à administração dos fármacos em estudo e até 48 horas após a administração dos fármacos do estudo, retornando ao centro de estudo para os procedimentos das 72 horas.

Em cada período do estudo, os indivíduos receberam uma das formulações de ensaio (10 mg) de oxicodona ou os comprimidos de 10 mg de OxyContin® (OC) com 240 mL de água, após um jejum nocturno de 10 horas (para os tratamentos em jejum). Os indivíduos que receberam os tratamentos em jejum continuaram em jejum de alimentos durante 4 horas após a administração. Os indivíduos que receberam os tratamentos com alimentos iniciaram a refeição padrão (pequeno almoço com elevado teor de gorduras da FDA) 30 minutos antes da administração do fármaco. Os indivíduos receberam as doses

30 minutos após o início da refeição não sendo permitido nenhum outro alimento durante pelo menos 4 horas pós-dose.

Os indivíduos receberam comprimidos de naltrexona•HCl de 50 mg às -12, 0, 12, 24 e 36 horas em relação a cada formulação de ensaio ou administração de OxyContin®.

Os indivíduos estavam nas posições sentada ou em pé ao receberem as suas doses da medicação do estudo. Os indivíduos permaneceram na posição em pé durante pelo menos 4 horas.

A amostragem clínica laboratorial foi precedida de um jejum (isto é, pelo menos 10 horas) de alimentos (não incluindo água). O jejum não foi necessário nos dias de não dosagem do estudo.

Durante o estudo, foram registados os eventos adversos e as medicações concomitantes, sendo monitorizados os sinais vitais (incluindo pressão arterial, temperatura corporal, pulsação e índice respiratório) e SPO_2.

Colheram-se amostras de sangue para a determinação das concentrações de oxicodona no plasma de cada indivíduo na pré-dose e a 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48 e 72 horas pós-dose em cada período.

Para cada amostra, colheu-se 6 mL de sangue venoso por meio de um cateter permanente e/ou por venopuntura directa em tubos contendo anticoagulante K_2EDTA (aspiração de 6 mL em tubos de colheita em vácuo, K_2EDTA, Vacutainer®). As concentrações de oxicodona no plasma foram quantificadas

por um processo validado em tandem por espectrometria de massa e cromatografia líquida.

Procedimentos para a conclusão do estudo

Realizaram-se os procedimentos que se seguem na clínica para todos os indivíduos no final do estudo (conclusão do estudo) ou após descontinuação do estudo:

- Avaliação das medicações concomitantes.
- Sinais vitais e SPO_2, incluindo a pergunta "Como se sente"?.
- Exame físico.
- ECG de 12 derivações.
- Avaliações clínicas laboratoriais (incluindo bioquímica [em jejum durante pelo menos 10 horas], hematologia e análise de urina).
- Avaliação dos eventos adversos.
- Ensaio sérico de gravidez (somente para mulheres).

Os resultados deste estudo estão ilustrados nos quadros 26.2 a 26.5.

Quadro 26.2: Média dos dados métricos da farmacocinética no plasma. Tratamentos 1A, 1B, 1C e OC (estado alimentado)

Tratamento 1A - alimentado							
	C_{max}	t_{max}	ASC_t	ASC_{inf}	$t_{1/2z}$	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(h)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(h)	(1/h)	(h)
N	12	12	12	11	12	12	12
MÉDIA	11,3	5,08	122	134	4,22	0,170	0,0833
DP	5,54	2,46	55,3	42,5	0,884	0,0292	0,195
MIN	0,372	1,00	1,13	86,2	3,34	0,114	0
MEDIANA	10,7	5,00	120	121	3,94	0,177	0
MAX	20,5	10,0	221	223	6,10	0,207	0,500
MÉDIA	8,63	NA	85,8	128	NA	NA	NA

GEOMÉTRI-CA							
Tratamento 1B - alimentado							
	C_{max}	**t_{max}**	**ASC_t**	**ASC_{inf}**	**$t_{1/2z}$**	**λ_z**	**t_{lag}**
	(ng/mL)	**(h)**	**(ng.h/mL)**	**(ng.h/mL)**	**(h)**	**(1/h)**	**(h)**
N	12	12	12	12	12	12	12
MÉDIA	14,2	5,25	133	134	4,37	0,164	0,0833
DP	3,36	1,48	40,2	40,3	0,947	0,0283	0,195
MIN	8,11	3,00	63,7	64,5	3,28	0,0990	0
MEDIANA	14,2	5,00	126	127	4,22	0,165	0
MAX	18,5	8,00	205	207	7,00	0,211	0,500
MÉDIA GEOMÉTRI-CA	13,8	NA	127	128	NA	NA	NA
Tratamento 1C - alimentado							
	C_{max}	**t_{max}**	**ASC_t**	**ASC_{inf}**	**$t_{1/2z}$**	**λ_z**	**t_{lag}**
	(ng/mL)	**(h)**	**(ng.h/mL)**	**(ng.h/mL)**	**(h)**	**(1/h)**	**(h)**
N	12	12	12	12	12	12	12
MÉDIA	17,1	4,21	138	139	4,41	0,162	0,0417
DP	4,66	1,21	42,9	42,9	0,843	0,0263	0,144
MIN	11,6	1,50	91,4	92,5	3,43	0,107	0
MEDIANA	16,5	4,50	122	123	4,03	0,173	0
MAX	27,9	6,00	218	219	6,49	0,202	0,500
MÉDIA GEOMÉTRI-CA	16,5	NA	133	134	NA	NA	NA
Tratamento OC - alimentado							
	C_{max}	**t_{max}**	**ASC_t**	**ASC_{inf}**	**$t_{1/2z}$**	**λ_z**	**t_{lag}**
	(ng/mL)	**(h)**	**(ng.h/mL)**	**(ng.h/mL)**	**(h)**	**(1/h)**	**(h)**
N	12	12	12	12	12	12	12
MÉDIA	13,2	3,17	142	143	4,83	0,146	0
DP	3,20	1,85	39,3	39,5	0,702	0,0189	0
MIN	8,85	1,00	95,2	95,9	3,93	0,105	0
MEDIANA	12,3	2,25	124	125	4,76	0,146	0
MAX	18,1	6,00	218	219	6,59	0,176	0
MÉDIA GEOMÉTRICA	12,8	NA	137	138	NA	NA	NA
NA = Não se aplica.							

Quadro 26.3: Média dos dados métricos da farmacocinética no plasma. Tratamentos 1A, 1B, 1C e OC (estado em jejum)

Tratamento 1A – em jejum							
	C_{max}	t_{max}	ASC_t	ASC_{inf}	$t_{1/2z}$	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(h)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(h)	(1/h)	(h)
N	20	20	20	20	20	20	20
MÉDIA	8,84	4,60	109	111	4,66	0,156	0,0250
DP	2,25	1,90	20,1	20,3	1,26	0,0279	0,112
MIN	4,85	2,00	69,0	69,8	3,56	0,0752	0
MEDIANA	8,53	5,00	114	114	4,29	0,162	0
MAX	13,2	10,0	138	139	9,22	0,195	0,500
MÉDIA GEOMÉTRI-CA	8,56	NA	108	109	NA	NA	NA
Tratamento 1B – em jejum							
	C_{max}	t_{max}	ASC_t	ASC_{inf}	$t_{1/2z}$	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(h)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(h)	(1/h)	(h)
N	19	19	19	19	19	19	19
MÉDIA	9,97	4,58	115	116	4,67	0,156	0
DP	1,82	1,18	23,8	23,8	1,24	0,0309	0
MIN	6,90	2,00	75,2	76,3	3,53	0,0878	0
MEDIANA	10,0	5,00	121	122	4,35	0,159	0
MAX	14,1	6,00	152	153	7,90	0,197	0
MÉDIA GEOMÉTRI-CA	9,81	NA	113	114	NA	NA	NA
Tratamento 1C – em jejum							
	C_{max}	t_{max}	ASC_t	ASC_{inf}	$t_{1/2z}$	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(h)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(h)	(1/h)	(h)
N	22	22	22	22	22	22	22
MÉDIA	13,6	3,75	110	111	4,18	0,169	0,0227
DP	3,79	1,38	18,5	18,5	0,594	0,0256	0,107
MIN	8,64	1,00	70,6	71,1	2,92	0,135	0
MEDIANA	12,9	3,75	112	113	4,13	0,169	0
MAX	23,7	6,00	142	143	5,14	0,237	0,500
MÉDIA GEOMÉTRI-CA	13,2	NA	108	109	NA	NA	NA
Tratamento OC – em jejum							
	C_{max}	t_{max}	ASC_t	ASC_{inf}	$t_{1/2z}$	λ_z	t_{lag}
	(ng/mL)	(h)	(ng.h/mL)	(ng.h/mL)	(h)	(1/h)	(h)
N	19	19	19	19	19	19	19

MÉDIA	9,73	2,82	114	115	4,82	0,154	0
DP	1,67	0,960	26,0	26,2	1,41	0,0379	0
MIN	7,38	1,00	76,3	77,8	3,11	0,0839	0
MEDIANA	9,57	3,00	112	112	4,37	0,159	0
MAX	13,2	5,00	181	183	8,27	0,223	0
MÉDIA GEOMÉTRI-CA	9,60	NA	112	113	NA	NA	NA
NA = Não se aplica.							

Quadro 26.4:

Resultados estatísticos da métrica farmacocinética da oxicodona: biodisponibilidade exemplo **7.1** a **7.3** comprimidos referentes à OxyContin® 10 mg no estado alimentado (população: análise completa)

	Cmax		**ASCt**	
Comparação (ensaio vs. Ref.)	**Razão média LS (ensaio/ referência)[a]**	**90 % Intervalo de Confiança[b]**	**Razão média LS (ensaio/ referência)[a]**	**90 % Intervalo de Confiança[b]**
1A vs. OC	67,5	(47,84;95,16)	62,6	(39,30;99,83)
1B vs. OC	108,0	(76,59;152,33)	92,9	(58,31;148,14)
1C vs. OC	129,0	(91,54;182,07)	97,0	(60,83;154,52)

[a] Média dos mínimos quadrados de ANOVA. Médias métricas do logaritmo natural (ln) calculadas pela transformação das médias ln de volta para a escala linear, isto é, média geométrica; Razão das médias métricas para métrica transformada para ln (expressa em percentagem). Razão transformada de ln de volta para a escala linear (ensaio = Tratamento 1A, 1B, 1C; referência = Tratamento OC);

[b] 90 % do intervalo de confiança da razão da média métrica (expressa em percentagem). Limites de confiança transformados Ln transformados de volta para a escala linear.

Quadro 26.5:

Resultados estatísticos da métrica farmacocinética da oxicodona: biodisponibilidade dos comprimidos do Exemplo **7.1** a **7.3** relativamente à OxyContin® 10 mg no estado em jejum (População: análise completa).

Comparação (Ensaio vs. Ref.)	Cmax		ASCt	
	Razão média LS (ensaio/referência)[a]	90 % Intervalo de confiança[b]	Razão média LS (ensaio/referência)[a]	90 % Intervalo de Confiança[b]
1A vs. OC	89,5	(82,76;96,89)	97,0	(92,26;102,79)
1B vs. OC	99,0	(91,33;107,30)	101,0	(95,42;106,57)
1C vs. OC	133,0	(123,23;143,86)	96,4	(91,43;101,68)

[a] Média dos mínimos quadrados de ANOVA. Médias métricas do logaritmo natural log (ln) calculadas pela transformação das médias ln de volta para a escala linear, isto é, média geométrica; Razão das médias métricas para métrica transformada para ln (expressa em percentagem). Razão transformada de ln de volta para a escala linear (ensaio = Tratamento 1A, 1B, 1C; referência = Tratamento OC); [b] 90% do intervalo de confiança da razão da média métrica (expressa em percentagem). Limites de confiança transformados Ln transformados de volta para a escala linear.

EXEMPLO 27

No exemplo **27**, os comprimidos de oxicodona•HCl do exemplo **7.2** e dos exemplos **14.2** a **14.5** contendo 10, 15, 20, 30 e 40 mg de oxicodona•HCl respectivamente, foram submetidos a vários ensaios de resistência à adulteração, usando força mecânica e extracção química para avaliar a sua resistência à manipulação física e química.

Os resultados dos ensaios são comparados com os dados do controlo, definidos como a percentagem do princípio activo farmacêutico (PAI) libertado em comprimidos intactos, após a sua dissolução *in vitro* em fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), durante 45 minutos. Esta comparação foi escolhida como ponto de referência para aproximar a quantidade de PAI presente no corpo (após 45 min) quando o produto é ingerido como recomendado. Os

resultados disponíveis da atual formulação comercializada, OxyContin™, são também apresentados para comparação.

Fabricaram-se cinco comprimidos com potências diferentes (10, 15, 20, 30 e 40 mg de oxicodona•HCl, correspondentes ao exemplo **7.2** e aos exemplos **14.2** a **14.5**). Todos os comprimidos, das diferentes potências, têm aproximadamente o mesmo tamanho e peso, portanto todos os ensaios foram feitos para as potências de comprimidos entre parentesis, com a menor proporção entre PAI e excipiente (10 mg, exemplo **7.2**) e a maior proporção entre PAI e excipiente (40 mg, exemplo **14.5**). Além disso, o ensaio de nível 1 foi feito em comprimidos com potências intermédias (15, 20 e 30 mg, exemplos **14.2**, **14.3** e **14.4**) para avaliar a resistência à manipulação física e à subsequente extracção química, ao usar um almofariz e pilão. Não foram feitos outros ensaios com estes comprimidos, já que maiores níveis de ensaios utilizam um moinho de café, que resulta em distribuições de tamanhos de partículas similares e quantidades similares de PAI extraído para os comprimidos triturados entre parentesis (exemplos **7.2** e **14.5**).

As técnicas experimentais usadas para estes ensaios foram projectadas para proporcionar procedimentos para a simulação e a avaliação dos processos comuns de abuso. Foram definidos, de forma geral, quatro níveis de resistência à adulteração para proporcionar uma aproximação do nível relativo de resistência à adulteração. Foram consideradas várias abordagens de adulteração; incluindo força mecânica (aplicada para danificar o fármaco), disponibilidade e toxicidade de dissolventes de extracção, duração da extracção e tratamento térmico. Cada nível maior de resistência à adulteração representa um aumento no grau de dificuldade necessário para violar com sucesso um

fármaco. As definições dos níveis de resistência à adulteração, incluindo exemplos de equipamentos e reagentes estão apresentadas no quadro 27.1.

Quadro 27.1: Definições e exemplos de ensaios

Nível	Definição	Grau de dificuldade	Exemplos de equipamentos	Exemplos de reagentes
0	Pode ser adulterado directamente sem preparação	Não representactivo	N/A	Nenhum
1	Facilmente violado por vários meios sem reagente ou com reagente de fácil obtenção Os reagentes são directamente ingeríveis e o tempo de extracção é mais curto	Mínimo	Ferramenta de esmagamento (martelo, sapato, esmagador de comprimido etc.)	água, bebidas destiladas (vodka, gin etc.), vinagre, bicarbonato de sódio, óleo de cozinha.
2	Facilmente violado com nova preparação que exige algum planeamento Os reagentes são directamente ingeríveis, apesar de mais danosos, o tempo de extracção é menor, sendo aplicado tratamento térmico.	Moderado	Ferramentas para preparação IV, ferramenta de moagem (moinho de café, misturador), forno de micro-ondas.	100 % de etanol (álcool de grãos, Everclear), soluções fortes ácidas e básicas.
3	A violação da preparação exige conhecimento de química de fármacos, inclui reagentes menos facilmente disponíveis, pode exigir ferramentas industriais, envolve processos complexos (ex., extracção de duas fases).	Substancial	Moinho de impacto (ex., Fitzmill).	Além dos dissolventes já listados: metanol, éter, isopropanol, acetona, acetato de etilo.

	Alguns reagentes são prejudiciais e não directamente ingeríveis, sendo aumentados o tempo de extracção e a temperatura.			

Resultados dos ensaios

Dados de controlo ("tomado como indicado") e limites da especificação.

Os ensaios de dissolução dos comprimidos intactos do exemplo **7.2** e dos exemplos **14.2** a **14.5** foram realizados *in vitro* usando um aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C. As amostras foram recolhidas após 45 minutos da dissolução e analisadas por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) de fase inversa. Os resultados médios de uma análise em triplicado estão relatados no quadro 27.2 e foram comparados com os dados equivalentes dos comprimidos de OxyContin™ de 10 mg.

Quadro 27.2: Resultados de controlo - % de PAI libertado em 45 minutos.

	% de oxicodona•HCl[1] libertada em 45 minutos					
Preparações de amostras	OxyContin™ 10 mg	Ex. **7.2** (10 mg)	Ex. **14.2** (15 mg)	Ex. **14.3** (20 mg)	Ex. **14.4** (30 mg)	Ex. **14.5** (40 mg)
nenhuma (comprimidos intactos)	34	19	20	20	18	19
[1] relativo ao valor declarado no rótulo.						

Além disso, o quadro 27.3 contém os limites da especificação da dissolução de uma hora para cada um dos comprimidos estudados. Isto ilustra o intervalo aceitável de libertação do fármaco após uma hora para todas as

formulações analisadas neste estudo. Deve notar-se que o limite superior aceitável da libertação durante uma hora, *in vitro*, de oxicodona•HCl dos comprimidos de OxyContin de 10 mg é de 49 %.

Quadro 27.3: Limites da especificação da dissolução (% de libertação).

Produto	**Limite de especificação (1 hora)**
Exemplo **7.2**	15-35
Exemplo **14.2**	15-35
Exemplo **14.3**	15-35
Exemplo **14.4**	15-35
Exemplo **14.5**	15-35
OxyContin™ 10 mg	29-49

Ensaio de nível 1

Os ensaios de nível 1 incluíram o esmagamento com almofariz e pilão e extracção simples.

Nível 1 Resultados – Esmagamento

Após o esmagamento num almofariz e pilão, foi feito o ensaio de dissolução *in vitro*, em triplicado, para cada produto, usando um aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, como antes descrito para os dados de controlo. No exemplo **7.2**, os comprimidos não puderam ser esmagados com almofariz e pilão e, portanto, a libertação do PAI não aumentou de maneira significativa quando comparada com os resultados de controlo. Apesar de difícil, os comprimidos dos exemplos **14.2** a **14.5** (comprimidos de 15, 20, 30 e 40 mg) puderam ser fracturados em grandes pedaços usando um

almofariz e pilão, produzindo muito pouco ou nenhum pó. Esta redução no tamanho das partículas resultou numa maior libertação do PAI; contudo, o aumento de volume da matriz do comprimido, quando dissolvido em FGS, proporciona proteção contra a probabilidade de libertação rápida já que menos da metade do PAI foi libertada após 45 minutos. Os comprimidos de OxyContin™ foram facilmente reduzidos a pó usando um almofariz e pilão, resultando na libertação da maior parte do PAI. A figura 40 contém imagens representativas dos comprimidos esmagados. O quadro 27.4 contém os resultados médios em percentagem de PAI libertado após o esmagamento.

Quadro 27.4: Resultados do esmagamento - % de PAI libertado em 45 minutos.

	% de oxicodona•HCl[1] libertada em 45 minutos					
Preparação de amostras	OxyContin™ 10 mg	Ex. **7.2** (10 mg)	Ex. **14.2** (15 mg)	Ex. **14.3** (20 mg)	Ex. **14.4** (30 mg)	Ex. **14.5** (40 mg)
Comprimidos esmagados	92	20	41	44	42	43
Controlo – comprimidos intactos (libertação 45 minutos)	34	19	20	20	18	19
[1] relativo ao valor declarado no rótulo.						

Além disso, os comprimidos do exemplo **14.5** não puderam ser esmagados entre duas colheres, demonstrando a necessidade da utilização de outras ferramentas para esmagar os comprimidos. Por outro lado, os comprimidos de OxyContin™ foram facilmente esmagados entre duas colheres.

Resultados do nível 1- extracção simples

No exemplo **7.2** e nos exemplos **14.2** a **14.5**, os comprimidos foram esmagados em almofariz e pilão e

vigorosamente agitados num agitador com movimento de impulso, num ângulo de 10°, durante 15 minutos, em vários dissolventes, à temperatura ambiente. Como indicado anteriormente, os comprimidos do exemplo **7.2** não foram afectados pelo esmagamento em almofariz e pilão e, portanto, as quantidades de extracção não aumentaram. Os comprimidos dos exemplos **14.2** a **14.5** foram esmagados usando almofariz e pilão antes da extracção. Devido ao aumento de volume da matriz dos comprimidos nos dissolventes ensaiados, os comprimidos esmagados permaneceram resistentes à probabilidade de libertação rápida, enquanto os comprimidos de OxyContin™ libertaram quase todo o PAI. O quadro 27.5 contém a quantidade média de PAI libertada em cada dissolvente.

Quadro 27.5: Resultados da extracção simples - % de PAI **libertada em 15 minutos.**

	% de oxicodona HCl[1] libertada					
Comprimidos esmagados no dissolvente de extracção	OxyContin™ 10 mg	Ex. **7.2** (10 mg)	Ex. **14.2** (15 mg)	Ex. **14.3** (20 mg)	Ex. **14.4** (30 mg)	Ex. **14.5** (40 mg)
Água	92	8	32	30	28	51
EtOH a 40 % (V/V)	101	5	24	18	22	40
Vinagre	102	11	28	35	41	54
Óleo de cozinha	79	0	2	1	2	6
Solução de bicarbonato de sódio 0,026 M	95	6	26	25	29	50
Controlo – comprimidos intactos (libertação aos 45 minutos)	34	19	20	20	18	19
[1] relativo ao valor declarado no rótulo.						

Ensaios do nível 2

Os ensaios do nível dois incluíram moagem, preparação simulada intravenosa (IV), tratamento térmico e extracção.

Resultados do nível 2 - Moagem

Os comprimidos do exemplo **7.2** e do exemplo **14.5** foram triturados num moinho de café Cuisanart® com lâminas de aço inoxidável (modelo DCG-12BC) durante 1 minuto. A produção de energia do moinho de café (1 minuto) foi determinada como sendo de 10,5 kJ. Em triplicado, foi removido e analisado o equivalente do material a uma unidade posológica por ensaio de dissolução usando um aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37°C, como antes descrito para os dados de controlo. Passado um minuto, os comprimidos do exemplo **7.2** e do exemplo **14.5** foram triturados para distribuições de tamanhos de partículas similares nos comprimidos de ambas as potências, libertando aproximadamente metade do PAI. Os comprimidos de OxyContin™ foram triturados numa mistura de pedaços maiores e algum pó, resultando na libertação quase completa do PAI. O quadro 27.6 contém a quantidade média de PAI libertada dos comprimidos triturados. Como mencionado anteriormente, os comprimidos triturados dos exemplos **7.2** e **14.5** aumentam de volume e tornam-se gelatinosos. Este fenómeno dá proteção contra a probabilidade de libertação rápida. A figura 41 contém imagens representativas dos comprimidos triturados antes e depois da dissolução.

Quadro 27.6: Resultados da moagem - % de PAI libertado em 45 minutos.

	% de oxicodona•HCl[1] libertada		
Preparações de Amostras	OxyContin™ (10 mg)	Ex. **7.2** (10 mg)	Ex. **14.2** (40 mg)
Comprimidos triturados	93	47	52
Controlo - comprimidos intactos (libertação aos 45 minutos)	34	19	19
[1] relativo ao valor declarado no rótulo.			

Taxa de dissolução relativa in vitro.

Para avaliar a taxa relativa de libertação do PAI, recolheram-se amostras da dissolução a cada cinco minutos a partir de t = 0 até t = 40 minutos para os comprimidos triturados do ex **7.2** (moinho de café) e dos comprimidos esmagados de OxyContin™ de 10 mg (almofariz e pilão). O comprimido de OxyContin™ é mais fácil e efectivamente esmagado usando um almofariz e pilão. Apesar de aproximadamente metade do PAI ser libertado dos comprimidos triturados no exemplo **7.2** em 45 minutos, é libertada a uma taxa gradual que é característica de um produto de libertação controlada. A probabilidade de libertação rápida não é observada. Inversamente, a dissolução dos comprimidos triturados de OxyContin™ resulta na completa probabilidade de libertação rápida em 10 minutos. Isto está ilustrado na figura 42.

Distribuição do tamanho das partículas dos comprimidos triturados

Os comprimidos triturados dos exemplos **7.2** e **14.5** (moinho de café) e dos comprimidos de OxyContin™ de 10 mg esmagados (almofariz e pilão) foram analisados peneirando para avaliar a distribuição do tamanho das partículas do material triturado. Os comprimidos foram peneirados durante 12 minutos com vibração. As peneiras usadas e os correspondentes tamanhos da malha são apresentados no quadro 27.7. Como se mostra nos gráficos de distribuição do tamanho das partículas da figura 43, 70 - 80 % dos comprimidos triturados dos exemplos **7.2** e **14.5** são maiores do que 600 µm. As partículas do material triturado de dimensão maior é provavelmente desagregável e podem ser

inaladas. O OxyContin™ de 10 mg resultou numa distribuição muito menor do tamanho das partículas.

Quadro 27.7: Tamanhos das peneiras e correspondente tamanho da malha.

Número da peneira	Tamanho da malha (μm)
30	600
40	425
60	250
80	180
120	125
200	75
325	45

Resultados do nível 2- Preparação intravenosa simulada

Os comprimidos dos exemplos **7.2** e **14.5** foram triturados no moinho de café (como antes descrito) e colocados numa colher. Os comprimidos de OxyContin™ de 10 mg foram esmagados entre duas colheres. Adicionaram-se dois mililitros de água a cada colher para extrair ou dissolver o produto do fármaco. Os comprimidos triturados dos exemplos **7.2** e **14.5** tornaram-se viscosos após a adição de água, o que resultou numa pequena quantidade (< 0,3 ml) do líquido podendo ser recolhido numa seringa de insulina e analisado em relação ao teor de PAI. Foi recuperado muito pouco PAI. Aproximadamente um mililitro contendo metade do PAI foi recuperado dos comprimidos triturados de OxyContin de 10 mg. O quadro 27.8 contém os resultados da preparação intravenosa simulada.

Quadro 27.8: Resultados IV simulados - % de PAI libertado.

	% de oxicodona•HCl[1] libertada		
Preparação das amostras	OxyContin™ (10 mg)	Ex. **7.2** (10 mg)	Ex. **14.5** (40 mg)
Preparação IV simulada	49	1	4
Controlo - comprimidos intactos (libertação aos 45 minutos)	34	19	19
[1] relativo ao valor declarado no rótulo.			

Resultados do nível 2- Tratamento térmico

Foi tentado o tratamento térmico no forno de micro-ondas; entretanto, o ensaio não teve sucesso em pequenos volumes de água. O material do comprimido triturado dos exemplos **7.2** e **14.5** não pôde ser contido em 10 - 20 ml de água fervente, portanto a quantidade de água foi aumentada para 100 ml. Depois de 3 minutos a alta potência num forno de micro-ondas de 800 Watts (GE Modelo JE835), o líquido remanescente foi analisado quanto ao teor de PAI. Além disso, a extracção numa pequena quantidade de água fervente foi avaliada por meio da adição de 10 ml de água fervente a um frasco contendo um comprimido triturado. O frasco foi vigorosamente agitado durante 15 minutos. Como se mostra no quadro 27.9, após a aplicação do tratamento térmico, o comprimido triturado manteve as propriedades de libertação controlada que evitaram completamente a probabilidade de libertação rápida. A experiência com micro-ondas não foi feita nos comprimidos triturados de OxyContin; entretanto, apresentam-se dados de comparação da experiência com água fervente.

Quadro 27.9: Resultados do tratamento térmico - % de PAI libertado.

	% de oxicodona HCl[1] libertada		
Preparação da amostra	OxyContin™ (10 mg)	Ex. **7.2** (10 mg)	Ex. **14.5** (40 mg)
Comprimidos triturados em 100 ml de água quente (micro-ondas 3 min).	N/A	44	52
Comprimidos triturados em 10 ml de água quente (agitados durante 15 min).	89	58	61
Controlo – comprimidos intactos (libertação aos 45 minutos)	34	19	19
[1] relativo ao valor declarado no rótulo.			

Resultados do nível 2- Extracção

Os comprimidos dos exemplos **7.2** e **14.5** foram triturados num moinho de café (de acordo com o processo descrito antes) e depois agitados durante 15 minutos em vários dissolventes à temperatura ambiente. Os comprimidos de OxyContin™ foram esmagados usando um almofariz e pilão. O quadro 27.10 contém a quantidade média de PAI libertado em cada dissolvente. Os comprimidos triturados permaneceram resistentes à ampla probabilidade de libertação rápida em vários dissolventes.

Quadro 27.10: Resultados da extracção - % de PAI libertado em 15 minutos.

	% de oxicodona•HCl[1] libertada		
Comprimidos Triturados com dissolvente de extracção	OxyContin™ (10 mg)	Ex. **7.2** (10 mg)	Ex. **14.5** (40 mg)
100 % EtOH	96	53	48
HCl 0,1 N	97	45	51
NaOH 0,2 N	16	27	17
Controlo – comprimidos intactos (libertação aos 45 minutos)	34	19	19
[1] relativo ao valor declarado no rótulo.			

Ensaios do nível 3

Os ensaios do nível 3 incluíram a extracção durante 60 minutos à temperatura ambiente (TA) e a 50 °C.

Resultados do nível 3- Extracção svançada (TA, 50 °C)

Os comprimidos dos exemplos **7.2** e **14.5** foram triturados num moinho de café (de acordo com o processo descrito antes) e depois agitados vigorosamente durante 60 minutos, em vários dissolventes, à temperatura ambiente. Além disso, os comprimidos triturados foram extraídos em vários dissolventes mantidos a 50 °C durante 60 minutos usando banho-maria aquecido. Foram colocadas barras de agitação em cada frasco para agitar o líquido. Depois de uma hora de extracção, os comprimidos triturados retiveram algumas propriedades de libertação controlada que forneceram protecção contra a total probabilidade de libertação rápida. A extracção a temperaturas elevadas não é significativamente mais efectiva devido ao aumento da solubilidade da matriz do comprimido a temperaturas mais altas, na maioria dos dissolventes ensaiados. No quadro 27.11, as quantidades libertadas pelos comprimidos dos exemplos **7.2** e **14.5** são comparadas à extracção durante 15 minutos dos comprimidos esmagados de OxyContin™ de 10 mg.

Quadro 27.11: Resultados da extracção avançada - % de API libertado em 60 minutos.

Comprimidos triturados com dissolvente de extracção	% Oxicodona[1] libertada (Temp. ambiente)			% Oxicodona[1] libertada (50 °C)		
	*OxyContin (10 mg)	Ex. **7.2** (10 mg)	Ex. **14.5** (40 mg)	*OxyContin (10 mg)	Ex. **7.2** (10 mg)	Ex. **14.5** (40 mg)
Etanol a 40 % (v/v)	101	55	56	N/A	61	65
Etanol a 100 %	96	66	61		78	67
Óleo de Cozinha	79	2	4		7	4
HCl 0,1N	97	58	62		62	69
NaOH 0,2N	16	38	35		41	17
isopropanol a 70 % (v/v)	97	48	35		49	69
Acetona	60	37	38		N/A	N/A
Metanol	92	71	82		72	61
Acetato de etilo	83	25	5		39	30
Éter	78	10	2		N/A	N/A
Controlo – comprimidos intactos (45 min de libertação)	34	19	19	34	19	19

[1] relativo ao valor declarado no rótulo; * Dados de OxyContin esmagado em 15 minutos, para comparação.

EXEMPLO 28

No exemplo **28**, foi feito um estudo cruzado de duas vias, aleatório, em dois períodos, com dois tratamentos, com dose única, num único centro e aberto, em indivíduos humanos saudáveis para avaliar a bioequivalência da formulação de oxicodona•HCl (10 mg) do exemplo **14.1** relativamente à formulação comercial OxyContin® (10 mg) no estado alimentado.

Os tratamentos do estudo foram os seguintes:

Tratamento de ensaio: 1x comprimido do exemplo **14.1** (10 mg de oxicodona•HCl).

Tratamento de referência: 1 x comprimido de OxyContin® de 10 mg.

Os tratamentos foram individualmente administrados por via oral com 8 oz. (240 mL) de água como dose única no estado alimentado.

Como este estudo foi feito com indivíduos humanos saudáveis, o antagonista opióide de cloridrato de naltrexona foi administrado para minimizar os eventos adversos relacionados com o opióide.

Selecção dos indivíduos

Os procedimentos de triagem foram feitos como os descritos no exemplo 26.

Os indivíduos que cumpriram os critérios de inclusão descritos para o exemplo 26 foram incluídos no estudo. Os indivíduos potenciais foram excluídos do estudo de acordo com os critérios de exclusão descritos para o exemplo 26, excepto no facto de o item 11 dos critérios de exclusão para este estudo se referir à "recusa em abster-se de alimentos, durante 4 horas, após a administração dos fármacos do estudo e abster-se totalmente de cafeína ou xantina em cada confinamento."

Os indivíduos que cumpriram todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão foram incluídos aleatoriamente no estudo. Foi comunicado que aproximadamente 84 indivíduos seriam incluídos aleatoriamente, com aproximadamente 76 indivíduos previstos para terminarem o estudo.

Procedimentos de registo

Os procedimentos de registo realizados no dia 1 do período 1 e no registo em cada período foram feitos como descritos no exemplo 26. As amostras laboratoriais de pré-dose (dia 1, apenas no período 1) (hematologia, bioquímica e análise de urina) foram recolhidas após os sinais vitais e SPO_2 terem sido medidos após um jejum nocturno (10 horas).

Antes da primeira dose no período 1, os indivíduos foram incluídos aleatoriamente para uma sequência de tratamento de acordo com a programação de alocação aleatória (PAA) descrita para o exemplo 26. As sequências de tratamento deste estudo estão apresentadas no quadro 28.1.

Quadro 28.1

	Período 1	**Período 2**
Sequência	**Tratamento**	
1	1x OxyContin® 10 mg	1x Exemplo **14.1**
2	1x Exemplo **14.1**	1x OxyContin® 10 mg

Procedimentos do estudo

O estudo incluiu dois períodos de estudo, cada um deles com a administração de uma única dose. Houve um período de adaptação de pelo menos seis dias entre as administrações das doses em cada período do estudo. Durante cada período, os indivíduos foram confinados no centro de estudo a partir do dia anterior à administração das medicações do estudo até 48 horas após a administração das medicações do estudo

e retornaram ao centro de estudo para procedimentos às 72 horas.

Em cada período do estudo, após um jejum nocturno de 10 horas, os indivíduos receberam uma alimentação padrão (pequeno almoço com elevado teor de gorduras do FDA), 30 minutos antes da administração da formulação do exemplo **14.1** ou dos comprimidos de OxyContin® de 10 mg com 240 mL de água. Não foi permitida alimentação durante pelo menos 4 horas pós-dose.

Os indivíduos receberam comprimidos de naltrexona•HCl de 25 mg às -12, 0 e 12 horas, em relação à formulação do exemplo **14.1** ou à administração de OxyContin®.

Os indivíduos estavam na posição de pé ou sentada com as enquanto receberam a sua dose da formulação do exemplo **14.1** ou de OxyContin®. Os indivíduos permaneceram numa posição erecta durante um mínimo de 4 horas.

O jejum não foi exigido nos dias do estudo em que não houve administração.

Durante o estudo, foram registrados os eventos adversos e as medicações concomitantes, sendo monitororizados os sinais vitais (incluindo pressão arterial, temperatura corporal, pulso e frequência respiratória) e SPO_2.

Foram recolhidas amostras de sangue para a determinação das concentrações plasmáticas de oxicodona para cada indivíduo na pré-dose e às 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48 e 72 horas pós-dose, em cada período.

Para cada amostra, foram recolhidos 6 mL de sangue venoso por meio de um cateter permanente e/ou venopunção directa para tubos contendo o anticoagulante K_2EDTA. As concentrações de oxicodona no plasma foram quantificadas por um processo validado em tandem de cromatografia líquida e espectrometria de massa.

Os procedimentos do término do estudo foram realizados como descrito no exemplo 26.

Os resultados deste estudo estão ilustrados no quadro 28.2.

Quadro 28.2:

Resultados estatísticos da métrica farmacocinética da oxicodona: Biodisponibilidade da formulação do exemplo **14.1** relativamente a OxyContin® de 10 mg no estado alimentado (população: análise completa).

	Média de LS [a]				Ensaio/Referência[c]	Intervalo de confiança de 90 %[d]
Métrica	**N**	**(Ensaio)[b]**	**N**	**(Referência)[b]**		
C_{max} (ng/mL)	79	13,9	81	13,3	105	(101,06; 108,51)
ASC_t (ng*h/mL)	79	138	81	145	95,7	(93,85; 97,68)
ASC_{inf} (ng*h/mL)	79	139	81	146	95,6	(93,73; 97,53)

[a] Média dos mínimos quadrados de ANOVA. Médias métricas do logaritmo natural log (ln) calculadas pela transformação das médias ln de volta para a escala linear, ou seja, as médias geométricas.

[b] Ensaio = Comprimido do exemplo **14.1**; Referência = Comprimido de OxyContin® de 10 mg.

[c] Racio das médias métricas para métrica transformada para ln (expressa em percentagem). Racio transformado de ln de volta para a escala linear.

[d] Intervalo de confiança de 90 % para o racio das médias métricas (expressas em percentagem). Limites de confiança transformados de Ln, transformados novamente para a escala linear.

Os resultados mostram que os comprimidos do exemplo **14.1** são bioequivalentes dos comprimidos de OxyContin® de 10 mg no estado alimentado.

EXEMPLO 29

No exemplo **29**, foi feito um estudo cruzado de duas vias, de dois períodos, dois tratamentos, dose única, um único centro, aberto e aleatório, em indivíduos humanos saudáveis, para avaliar a bioequivalência da formulação de oxicodona•HCl (10 mg) do exemplo **14.1** relativamente à formulação comercial de OxyContin® (10 mg) no estado de jejum.

Os tratamentos do estudo foram os seguintes:

Tratamento de ensaio: 1x comprimidos do exemplo **14.1** (10 mg de oxicodona•HCl).

Tratamento de referência: 1x comprimido de OxyContin® de10 mg.

Os tratamentos foram administrados individualmente, por via oral, com 8 oz. (240 mL) de água em dose única no estado em jejum.

Como este estudo foi feito com indivíduos humanos saudáveis, o antagonista de opióide, cloridrato de naltrexona foi administrado para minimizar os eventos adversos relacionados com o opióide.

Selecção dos indivíduos

Os procedimentos de triagem foram feitos como descrito para o exemplo 26.

Os indivíduos que cumpriam os critérios de inclusão descritos para o exemplo 26 foram incluídos no estudo. Os

potenciais indivíduos foram excluídos do estudo, de acordo com os critérios de exclusão descritos para o exemplo 26.

Os indivíduos que cumpriam todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão foram incluídos aleatoriamente no estudo. Foi comunicado que aproximadamente 84 indivíduos seriam incluídos aleatoriamente, com aproximadamente 76 indivíduos previstos para terminarem o estudo.

Procedimentos de registo

Os procedimentos de registo realizados no dia 1 do período 1 e no registo de cada período foram feitos como descrito no exemplo 26. As amostras laboratoriais de pré-dose (apenas no dia 1, período 1) (hematologia, bioquímica e análise de urina) foram recolhidas após os sinais vitais e SPO_2 terem sido medidos após um jejum nocturno (10 horas).

Antes da primeira dose no período 1, os indivíduos foram incluídos aleatoriamente para uma sequência de tratamento de acordo com a programação de alocação aleatória (PAA) descrita para o exemplo 26. As sequências de tratamento para este estudo estão apresentadas no quadro 29.1.

Quadro 29.1

	Período 1	**Período 2**
Sequência	**Tratamento**	
1	1x OxyContin® 10 mg	1x Exemplo **14.1**
2	1x exemplo **14.1**	1x OxyContin® 10 mg

Procedimentos do estudo

O estudo incluiu dois períodos, cada um com uma administração de uma única dose. Houve um período de adaptação de pelo menos seis dias entre a administração das doses em cada período do estudo. Em cada período, os indivíduos foram confinados ao centro do estudo a partir desde o dia anterior à administração das medicações do estudo até 48 horas após a administração dos fármacos do estudo, com os indivíduos a retornar ao centro do estudo para os procedimentos das 72 horas.

Em cada período do estudo, os indivíduos receberam a formulação do exemplo **14.1** ou os comprimidos de OxyContin® de 10 mg com 240 mL de água, após um jejum nocturno de 10 horas. Os indivíduos continuaram em jejum alimentar durante pelo menos 4 horas pós-dose.

Os indivíduos receberam comprimidos de naltrexona•HCl de 25 mg às -12, 0 e 12 horas em relação à formulação do exemplo **14.1** ou da administração de OxyContin®.

Os indivíduos estavam na posição de pé ou sentada com as costas rectas enquanto estavam a receber as doses da formulação do exemplo **14.1** ou de OxyContin®. Os indivíduos permaneceram em uma posição erecta por um período mínimo de 4 horas.

A amostragem clínica laboratorial (dia -1) foi precedida de um jejum (isto é, de pelo menos 10 horas) sem alimentos (não incluindo água). O jejum não foi exigido nos dias do estudo em que não houve administração.

Durante o estudo, foram registados os eventos adversos e as medicações concomitantes, sendo monitorizados os sinais vitais (incluindo pressão arterial, temperatura corporal, pulso e frequência respiratória) e SPO_2.

Foram recolhidas amostras de sangue para a determinação das concentrações plasmáticas de oxicodona para cada indivíduo na pré-dose e às 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48 e 72 horas pós-dose em cada período.

Para cada amostra, foram recolhidos 6 mL de sangue venoso por meio de um cateter permanente e/ou venopunção directa para tubos contendo o anticoagulante K_2EDTA. As concentrações de oxicodona no plasma foram quantificadas por um processo em tandem validado por espectrometria de massa e cromatografia líquida.

Os procedimentos de término do estudo foram realizados como descrito para o exemplo 26.

Os resultados deste estudo estão ilustrados no quadro 29.2.

Quadro 29.2:

Resultados estatísticos da métrica farmacocinética da oxicodona: biodisponibilidade da formulação do exemplo **14.1** relativa a OxyContin® de 10 mg no estado em jejum (população: análise completa).

	Média de LS[a]				Ensaio/Referência[c]	Intervalo de confiança de 90 %[d]
Métrica	**N**	**(Ensaio)[b]**	**N**	**(Referência)[b]**		
C_{max} (ng/mL)	81	9,36	81	9,15	102	(99,35; 105,42)
ASC_t (ng*h/mL)	81	107	81	109	98,3	(95,20; 101,48)
ASC_{inf} (ng*h/mL)	81	108	81	110	98,0	(94,94; 101,19)

[a] Média dos mínimos quadrados de ANOVA. Médias métricas do logaritmo natural log (ln) calculadas pela transformação das médias ln de novo para a escala linear, isto é, médias geométricas.

[b] Ensaio = Comprimido do exemplo **14.1**; Referência = Comprimido de OxyContin® de 10 mg.

[c] Proporção entre as médias métricas para a métrica transformada para ln (expressa em percentagem). Racio da transformada de ln, transformada de novo para a escala linear.

[d] Intervalo de confiança de 90 % para o racio das médias métricas (expresso em percentagem). Limites de confiança da transformada Ln, transformada de novo para a escala linear.

Os resultados mostram que os comprimidos do exemplo **14.1** são bioequivalentes dos comprimidos de OxyContin® de 10 mg no estado em jejum.

EXEMPLO 30

No exemplo **30**, foi feito um estudo cruzado de duas vias, em dois períodos, com dois tratamentos, com dose única, num único centro, aberto e aleatório, em indivíduos humanos saudáveis, para avaliar a bioequivalência da formulação de oxicodona•HCl (40 mg) do exemplo **14.5** relativamente à formulação comercial de OxyContin® (40 mg) no estado alimentado.

Os tratamentos do estudo foram os seguintes:

Tratamento de ensaio: 1x comprimido do exemplo **14.5** (40 mg de oxicodona•HCl)

Tratamento de referência: 1x comprimido de OxyContin® de 40 mg.

Os tratamentos foram individualmente administrados por via oral com 8 oz. (240 mL) de água, em dose única, no estado alimentado.

Como este estudo foi feito com indivíduos humanos saudáveis, o antagonista opióide, cloridrato de naltrexona, foi administrado para minimizar os eventos adversos relativos ao opióide.

Seleção dos indivíduos

Os procedimentos de triagem foram feitos como descrito para o exemplo 26.

Os indivíduos que cumpriam os critérios de inclusão descritos para o exemplo 26 foram incluídos no estudo. Os potenciais indivíduos foram excluídos do estudo, de acordo com os critérios de exclusão descritos para o exemplo 26, excepto o item 11 dos critérios de exclusão para este estudo que se refere à "recusa de se abster de alimentos durante 4 horas após a administração dos fármacos do estudo e de se abster totalmente de cafeína ou xantina em cada confinamento."

Os indivíduos que cumpriram todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão foram incluídos aleatóriamente no estudo. Foi comunicado que aproximadamente 84 indivíduos seriam incluídos

aleatóriamente, com aproximadamente 76 indivíduos previstos para terminarem o estudo.

Procedimentos de registo

Os procedimentos de registo realizados no dia 1 do período 1 e no registo de cada período foram feitos como descrito no exemplo 26. As amostras laboratoriais de pré-dose (apenas dia 1, período 1) (hematologia, bioquímica e análise de urina) foram colhidas após a medição dos sinais vitais e SPO_2, após um jejum mínimo de 4 horas.

Antes da primeira dose no período 1, os indivíduos foram incluídos aleatóriamente numa sequência de tratamento de acordo com a programação de alocação aleatória (PAA) descrita para o exemplo 26. As sequências de tratamento para este estudo estão apresentadas no quadro 30.1.

Quadro 30.1

	Período 1	**Período 2**
Sequência	**Tratamento**	
1	1x OxyContin® de 40 mg	1x exemplo **14.5**
2	1x exemplo **14.5**	1x OxyContin® de 40 mg

Procedimentos do estudo

O estudo incluíu dois períodos, cada um com uma administração de dose única. Houve um período de adaptação de pelo menos seis dias entre a administração das doses em cada período do estudo. Durante cada período, os indivíduos ficaram confinados ao centro de estudo desde o dia anterior à administração dos fármacos do estudo até 48 horas após a administração dos fármacos do estudo e os indivíduos

voltaram ao centro do estudo para os procedimentos das 72 horas.

Em cada período do estudo, após um jejum nocturno de 10 horas, os indivíduos receberam uma alimentação padrão (pequeno almoço com elevado teor de gorduras do FDA) 30 minutos antes da administração quer da formulação do exemplo **14.5** quer dos comprimidos de OxyContin® de 40 mg com 240 mL de água. Não foi permitida alimentação durante pelo menos 4 horas pós-dose.

Os indivíduos receberam comprimidos de naltrexona•HCl de 50 mg às -12, 0, 12, 24 e 36 horas em relação à formulação do exemplo **14.5** ou da administração de OxyContin®.

Os indivíduos estavam na posição de pé ou sentada com as costas verticais ao receberem as doses da formulação do exemplo **14.5** ou de OxyContin®. Os indivíduos permaneceram em posição erecta durante um mínimo de 4 horas.

O jejum não foi exigido nos dias do estudo em que não houve administração.

Durante o estudo, foram registados os eventos adversos e as medicações concomitantes, sendo monitorizados os sinais vitais (incluindo pressão arterial, temperatura corporal, pulsação e frequência respiratória) e SPO_2.

Foram recolhidas amostras de sangue para a determinação das concentrações de oxicodona no plasma para cada indivíduo na pré-dose e às 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48 e 72 horas pós-dose em cada período.

Para cada amostra, foram colhidos 6 mL de sangue venoso por um cateter permanente e/ou venopunção directa para tubos contendo o anticoagulante K_2EDTA. As concentrações de oxicodona no plasma foram quantificadas por um processo validado em tandem por espectrometria de massa associado a cromatografia líquida.

Os procedimentos de término do estudo foram realizados como descrito para o exemplo 26.

Os resultados deste estudo estão ilustrados no quadro 30.2.

Quadro 30.2:

Resultados estatísticos da métrica farmacocinética da oxicodona: biodisponibilidade da formulação do rxemplo **14.5** relativamente à OxyContin® de 40 mg no estado alimentado (População: análise completa).

	Média de LS [a]				**Ensaio/**	**Intervalo de**
Métrica	**N**	**(Ensaio)[b]**	**N**	**(Referência)[b]**	**referência[c]**	**Confiança de 90 %[d]**
C_{max} (ng/mL)	76	59,8	80	59,9	99,9	(95,40; 104,52)
ASC_t (ng*h/mL)	76	514	80	556	92,5	(90,01; 94,99)
ASC_{inf} (ng*h/mL)	76	516	80	558	92,4	(90,00; 94,96)

[a] Média dos mínimos quadrados de ANOVA. Médias métricas do logaritmo natural (ln) calculadas pela transformação das médias ln novamente para a escala linear, isto é, média geométrica.

[b] Ensaio = Comprimido do exemplo **14.5**; Referência = Comprimido de OxyContin® de 40 mg.

[c] Razão das médias métricas para métrica transformada para ln (expressa em percentagem). Razão da transformada de ln de volta para a escala linear.

[d] Intervalo de confiança de 90 % da razão da média métrica (expressa em percentagem). Limites de confiança da transformada Ln, transformados de novo para a escala linear.

Os resultados mostram que, no Exemplo **14.5**, os comprimidos são bioequivalentes aos comprimidos de OxyContin® de 40 mg, no estado alimentado.

EXEMPLO 31

No exemplo **31**, foi feito um estudo cruzado de duas vias, dois períodos, dois tratamentos, dose única, num único centro, aberto e aleatório, em indivíduos humanos saudáveis para avaliar a bioequivalência da formulação de oxicodona•HCl (40 mg) do exemplo **14.5** relativamente à formulação comercial de OxyContin® (40 mg) no estado em jejum.

Os tratamentos do estudo foram os seguintes:

Tratamento de ensaio: 1x comprimido do exemplo **14.5** (40 mg de oxicodona•HCl).

Tratamento de referência: 1x comprimido de OxyContin® de 40 mg.

Os tratamentos foram individualmente administrados por via oral com 8 oz. (240 mL) de água em dose única no estado em jejum.

Como este estudo foi feito com indivíduos humanos saudáveis, o antagonista opióide, cloridrato de naltrexona, foi administrado para minimizar os eventos adversos relacionado com o opióide.

Selecção dos indivíduos

Os procedimentos de triagem foram feitos como descrito para o exemplo 26.

Os indivíduos que cumprem os critérios de inclusão descritos para o exemplo 26 foram incluídos no estudo. Os

indivíduos potenciais foram excluídos do estudo de acordo com os critérios de exclusão descritos para o exemplo 26.

Os indivíduos em conformidade com todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão foram incluídos aleatóriamente no estudo. Foi comunicado que aproximadamente 84 indivíduos seriam incluídos aleatóriamente, com aproximadamente 76 indivíduos previstos para terminarem o estudo.

Procedimentos de registo

Os procedimentos de registo realizados no dia 1 do período 1 e no registo de cada período foram feitos como descrito no exemplo 26. As amostras laboratoriais de pré-dose (apenas no dia 1, período 1) (hematologia, bioquímica e análise de urina) foram recolhidas após a medição dos sinais vitais e SPO_2, após um jejum mínimo de 4 horas.

Antes da primeira dose, no período 1, os indivíduos foram incluídos aleatóriamente para uma sequência de tratamento de acordo com o programa de alocação aleatória (PAA) descritos para o exemplo 26. As sequências de tratamento para este estudo estão apresentadas no quadro 31.1.

Quadro 31.1

	Período 1	**Período 2**
Sequência	**Tratamento**	
1	1x OxyContin® de 40 mg	1x exemplo **14.5**
2	1x exemplo **14.5**	1x OxyContin® de 40 mg

Procedimentos do estudo

O estudo incluiu dois períodos, cada um com uma administração de dose única. Houve um período de adaptação de pelo menos seis dias entre as administrações de doses em cada período do estudo. Em cada período, os indivíduos ficaram confinados ao centro de estudo desde o dia anterior à administração dos fármacos do estudo até 48 horas após a administração dos fármacos do estudo, com os indivíduos a voltar ao centro do estudo para os procedimentos das 72 horas.

Em cada período do estudo, os indivíduos receberam a formulação do exemplo **14.5** ou os comprimidos de OxyContin® de 40 mg com 240 mL de água, após um jejum nocturno de 10 horas. Os indivíduos continuaram em jejum alimentar durante pelo menos 4 horas pós-dose.

Os indivíduos receberam os comprimidos de naltrexona•HCl de 50 mg às -12, 0, 12, 24 e 36 horas em relação à formulação do exemplo **14.5** ou da administração de OxyContin®.

Os indivíduos estavam na posição de pé ou sentada com as costas direitas ao receberem as doses da formulação do exemplo **14.5** ou de OxyContin®. Os indivíduos permaneceram numa posição erecta por um mínimo de 4 horas.

O jejum não foi exigido nos dias do estudo em que não houve administração.

Durante o estudo, foram registados os eventos adversos e as medicações concomitantes, sendo monitorizados os

sinais vitais (incluindo pressão arterial, temperatura corporal, pulso e frequência respiratória) e SPO_2.

Recolheram-se amostras de sangue para a determinação das concentrações de oxicodona no plasma, para cada indivíduo, na pré-dose e às 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 28; 32; 36; 48 e 72 horas pós-dose em cada período.

Para cada amostra, foram recolhidos 6 mL de sangue venoso por um cateter permanente e/ou venopunção directa para tubos contendo o anticoagulante K_2EDTA. As concentrações de oxicodona no plasma foram quantificadas por um processo validado em tandem por espectrometria de massa associada a cromatografia líquida.

Os procedimentos de término do estudo foram realizados como descrito para o exemplo 26.

Os resultados deste estudo estão ilustrados no quadro 31.2.

Quadro 31.2:

Resultados estatísticos da métrica farmacocinética de oxicodona: Biodisponibilidade da formulação do exemplo **14.5** relativamente a OxyContin® de 40 mg no estado de jejum (População: análise completa)

	LS Médio[a]				Ensaio/	Intervalo de
Métrica	**N**	**(Ensaio)[b]**	**N**	**(Referência)[b]**	**Referência[c]**	**confiança de 90 % [d]**
C_{max} (ng/mL)	85	46,1	83	47,7	96,6	(92,80; 100,56)
ASC_t (ng*h/mL)	85	442	83	463	95,5	(92,93; 98,18)
ASC_{inf} (ng*h/mL)	85	444	83	468	94,8	(92,42; 97,24)

[a] Média dos mínimos quadrados de ANOVA. Médias métricas do logaritmo natural log (ln) calculadas pela transformação das médias ln de volta para a escala linear, isto é, média geométrica.

[b] Ensaio = Comprimido do Exemplo **14.5**; Referência = Comprimido de OxyContin® 40 mg.

[c] Razão das médias métricas para métrica transformada para ln (expressa em percentagem).

Razão transformada de ln de volta para a escala linear.
[d] 90 % do intervalo de confiança da razão da média métrica (expressa em percentagem).
Limites de confiança transformados Ln transformados de volta para a escala linear.

Os resultados mostram que os comprimidos do exemplo **14.5** são bioequivalentes dos comprimidos de OxyContin® de 40 mg no estado em jejum.

Outras modalidades da presente invenção estão relacionadas com:

1. Um processo de preparação de uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo pelo menos as etapas de:

(a) combinação de

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000
e
(d) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;
(b) moldagem da composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e
(c) cura da referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura em que se submete a formulação de matriz de libertação prolongada a uma temperatura que é pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 1 minuto.

2. O processo do item 1, em que, na etapa c), a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma temperatura que é pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 5 minutos.

3. O processo do item 1, em que, na etapa c) a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma temperatura que é pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 15 minutos.

4. O processo do item 1, 2 ou 3, em que, na etapa b), a composição é moldada para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada, sob a forma de comprimido.

5. O processo do item 4, em que, na etapa b), a composição é moldada por compressão directa da referida composição.

6. O processo de qualquer um dos itens 1 a 5, em que, na etapa c), a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma temperatura de pelo menos cerca de 60 °C ou pelo menos cerca de 62 °C, de preferência pelo menos cerca de 68 °C, pelo menos cerca de 70 °C, pelo menos cerca de 72 °C ou pelo menos cerca de 75 °C.

7. O processo do item 6, em que a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma temperatura de cerca de 62 °C a cerca de 90 °C, de

cerca de 65 °C a cerca de 90 °C ou de cerca de 68 °C a cerca de 90 °C.

8. O processo do item 6, em que a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma temperatura de pelo menos cerca de 62 °C ou pelo menos cerca de 68 °C durante um período de tempo de cerca de 1 minuto a cerca de 5 horas ou de cerca de 5 minutos a cerca de 3 horas.

9. O processo do item 6, em que a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma temperatura de pelo menos cerca de 62 °C ou pelo menos cerca de 68 °C durante um período de tempo de pelos menos cerca de 15 minutos.

10. O processo do item 6, em que a forma farmacêuticas é submetido a uma temperatura de pelo menos cerca de 60 °C ou pelo menos cerca de 62 °C, de preferência pelo menos cerca de 68 °C, pelo menos cerca de 70 °C, pelo menos cerca de 72 °C ou pelo menos cerca de 75 °C ou de cerca de 62 °C a cerca de 85 °C, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 15 minutos, pelo menos cerca de 30 minutos, pelo menos cerca de 60 minutos ou pelo menos cerca de 90 minutos.

11. O processo de qualquer um dos itens 1 a 10, em que a formulação de matriz de libertação prolongada, na etapa c), é submetida a uma temperatura de pelo menos cerca de 60 °C ou pelo menos cerca de 62 °C, mas menos do que cerca de 90 °C ou menos do que cerca de 80 °C.

12. O processo de qualquer um dos itens 1 a 11, em que a etapa de cura c) tem lugar num forno com uma temperatura interior.

13. O processo do item 12, em que a temperatura da etapa c) é a temperatura interna alvo do forno e em que a etapa de cura começa quando a temperatura no interior do forno atinge a referida temperatura e a etapa de cura termina quer quando o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura no interior do forno, subsequentemente, cai, abaixo da referida temperatura, mais do que cerca de 10 °C ou abaixo de cerca de 62 °C, num perfil de temperatura semelhante a um patamar ou quando a temperatura no interior do forno cai abaixo da referida temperatura num perfil de temperatura parabólico ou triangular.

14. O processo do item 13, em que o perfil de temperatura, durante a etapa de cura, mostra uma forma semelhante a um patamar e em que a referida temperatura é, de preferência, pelo menos cerca de 68 °C e o tempo de cura está, de preferência, no intervalo de cerca de 30 minutos a cerca de 20 horas.

15. O processo de qualquer um dos itens 1 a 11, em que a etapa de cura c) realiza-se num dispositivo de cura por convecção compreendendo uma temperatura de entrada do ar, uma temperatura do ar de escape e/ou uma sonda de temperatura.

15. O processo do item 15, em que a temperatura da etapa c) é definida como sendo a temperatura-alvo do ar de entrada e em que a etapa de cura começa quando a temperatura de entrada do ar atinge a referida

temperatura e a etapa de cura termina quer quando o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura do ar de entrada subsequentemente cai abaixo da referida temperatura mais do que cerca de 10 °C ou abaixo de cerca de 62 °C, num perfil de temperatura semelhante a um patamar ou quando a temperatura do ar de entrada cai abaixo da referida temperatura num perfil de temperatura parabólico ou triangular.

17. O processo do item 16, em que o perfil de temperatura, durante a etapa de cura, mostra uma forma semelhante a um patamar e em que a referida temperatura

é, de preferência, de pelo menos cerca de 72 ℃ e o

tempo de cura está, de preferência, no intervalo de cerca de 15 minutos a cerca de 2 horas.

18. O processo do item 15, em que a temperatura da etapa c) é a temperatura-alvo do ar de saída e em que a etapa de cura começa quando a temperatura do ar à saída atinge a referida temperatura e a etapa de cura termina quer quando o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura do ar de saída, subsequentemente, cai abaixo da referida temperatura mais do que cerca de 10 °C ou abaixo de cerca de 62 °C, num perfil de temperatura semelhante a um patamar ou quando a temperatura do ar de saída cai abaixo da referida temperatura num perfil de temperatura parabólico ou triangular.

19. O processo do item 18, em que o perfil de temperatura, durante a etapa de cura, mostra uma forma semelhante a um patamar e em que a referida temperatura

é, de preferência, de pelo menos cerca de 68 ℃ e o

tempo de cura está, de preferência, no intervalo de cerca de 1 minuto a cerca de 2 horas.

20. O processo do item 15, em que a temperatura da etapa c) é a temperatura-alvo das formulações da matriz de libertação prolongada e em que a etapa de cura começa quando a temperatura das formulações da matriz de libertação prolongada atinge a referida temperatura e a etapa de cura termina quer quando o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura das formulações da matriz de libertação prolongada subsequentemente cai, abaixo da referida temperatura, mais do que cerca de 10 °C ou abaixo de cerca de 62 °C, num perfil de temperatura semelhante a um patamar ou quando a temperatura das formulações da matriz de libertação prolongada cai abaixo da referida temperatura num perfil de temperatura parabólico ou triangular.

21. O processo do item 15, em que a temperatura da etapa c) é a temperatura-alvo medida utilizando uma sonda de temperatura e em que a etapa de cura começa quando a temperatura, medida utilizando uma sonda de temperatura, atinge a referida temperatura e a etapa de cura termina quer quando o aquecimento é interrompido ou pelo menos reduzido e a temperatura medida,

utilizando uma sonda de temperatura, subsequentemente cai, abaixo da referida temperatura, mais do que cerca de 10 °C ou abaixo de cerca de 62 °C, num perfil de temperatura semelhante a um patamar ou quando a temperatura medida utilizando uma sonda de temperatura cai abaixo da referida temperatura num perfil de temperatura parabólico ou triangular.

22. O processo do item 21, em que o perfil de temperatura, durante a etapa de cura, mostra uma forma semelhante a um patamar e em que a referida temperatura

é, de preferência, pelo menos cerca de 68 ℃ e o tempo

de cura está, de preferência, no intervalo de cerca de 15 minutos a cerca de 2 horas.

23. O processo de qualquer um dos itens 1 a 11 e 15 a 22, em que a etapa de cura c) tem lugar num leito de formulações de matriz de libertação prolongada de fluxo livre.

24. O processo do item 23, em que a cura tem lugar numa panela de revestimento.

25. O processo de qualquer um dos itens 1 a 24, compreendendo mais uma etapa de revestimento da formulação de matriz de libertação prolongada.

26. O processo de item 25, compreendendo as etapas de:

(a) combinação de

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000 e

(2) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;

(b) moldagem da referida composição para formar a formulação de matriz de libertação prolongada, sob a forma de um comprimido, por compressão directa;

(c) cura do referido comprimido por

- submissão de um leito de comprimidos de fluxo livre a uma temperatura de cerca de 62 °C a cerca de 90 °C, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 1 minuto, numa panela de revestimento e
- subsequentemente, arrefecimento do leito de comprimidos que fluem livremente até a uma temperatura de cerca de 50 °C ou inferior;

e subsequentemente

(d) revestimento da forma farmacêutica na referida panela de revestimento.

27. Um processo de preparação de uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo pelo menos as etapas de:

(a) combinação de

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso

molecular aproximado de pelo menos 1 000 000 e

(2) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;

(b) moldar a composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e

(c) cura da referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura em que o referido óxido de polietileno funde pelo menos parcialmente.

28. O processo do item 27, em que, na etapa b), a composição é moldada para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada sob a forma de comprimido.

29. O processo do item 28, em que, na etapa b), a composição é moldada por compressão directa da referida composição.

30. O processo do item 29, em que funde pelo menos cerca de 20 %, pelo menos cerca de 40 % ou pelo menos cerca de 75 % do óxido de polietileno de elevado peso molecular.

31. O processo do item 30, em que funde cerca de 100 % do óxido de polietileno de elevado peso molecular.

32. O processo de qualquer um dos itens 27 a 31, em que a etapa de cura c) tem lugar num forno.

33. O processo de qualquer um dos itens 27 a 31, em que a etapa de cura c) tem lugar num dispositivo de cura por convecção.

34. O processo de qualquer um dos itens 27 a 31, em que a etapa de cura c) tem lugar em um leito de formulações de matriz de libertação prolongada de fluxo livre.

35. O processo do item 34, em que a cura tem lugar numa panela de revestimento.

36. O processo de qualquer um dos itens 27 a 35, compreendendo mais uma etapa de revestimento da formulação de matriz de libertação prolongada.

37. O processo de qualquer um dos itens 1 a 36, em que o agente activo é um analgésico opióide.

38. O processo do item 37, em que o analgésico opióide selecciona-se no grupo que consiste em alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, di-hidroetorfina, fentanilo e derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfinea, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papavereto,

pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, pro-heptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus hidratos e solvatos e misturas de quaisquer dos produtos anteriores.

39. O processo do item 37, em que o analgésico opióide é seleccionado no grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona ou oximorfona ou os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e as misturas de qualquer dos anteriores.

40. O processo do item 39, em que o analgésico opióide é o cloridrato de oxicodona e a forma farmacêutica compreende cerca de 5 mg a cerca de 500 mg de cloridrato de oxicodona.

41. O processo do item 40, em que a forma farmacêutica compreende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oxicodona.

42. O processo de qualquer um dos itens 39 a 41, em que o agente activo é cloridrato de oxicodona e o cloridrato de oxicodona tem um nível de 14-hidroxi-codeinona inferior a cerca de 25 ppm, de preferência inferior a cerca de 15 ppm, inferior a cerca de 10 ppm ou inferior a cerca de 5 ppm.

43. O processo do item 37, em que o analgésico opióide é o cloridrato de oximorfona e a forma farmacêutica

compreende cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de cloridrato de oximorfona.

44. O processo do item 43, em que a forma farmacêutica compreende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oximorfona.

45. O processo do item 37, em que o analgésico opióide é o cloridrato de hidromorfona e a forma farmacêutica compreende cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de cloridrato de hidromorfona.

46. O processo do item 45, em que a forma farmacêutica compreende 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ou 64 mg de cloridrato de hidromorfona.

47. O processo de qualquer um dos itens 1 a 46, em que pelo menos um óxido de polietileno tem, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 2 000 000 a 8 000 000.

48. O processo do item 47, em que pelo menos um óxido de polietileno tem, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 2 000 000, 4 000 000, 7 000 000 ou 8 000 000.

49. O processo de qualquer um dos itens 1 a 48, em que a composição compreende ainda pelo menos um óxido de polietileno que tem, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado inferior a 1 000 000.

50. O processo do item 49, em que a composição compreende ainda pelo menos um óxido de polietileno

tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 100 000 a 900 000.

51. O processo do item 50, em que a composição compreende ainda pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 100 000.

52. O processo de qualquer um dos itens 1 a 51, em que o teor global de óxido de polietileno na composição é pelo menos de cerca de 80 % (em peso).

53. O processo de qualquer um dos itens 1 a 52, em que o agente activo é o cloridrato de oxicodona e o teor global de cloridrato de oxicodona na composição é superior a cerca de 5 % (em peso).

54. O processo de qualquer um dos itens 1 a 53, em que o teor de pelo menos um óxido de polietileno na composição que tem, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000, é de pelo menos cerca de 80 % (em peso).

55. O processo de qualquer um dos itens 1 a 54, em que a composição compreende pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000 e pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado inferior a 1 000 000, em que a composição compreende pelo menos cerca de 10 % (em peso) ou pelo menos cerca de 20 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado inferior a 1 000 000.

56. O processo do item 55, em que a forma farmacêutica é submetida a uma temperatura inferior a cerca de 80 °C ou inferior a cerca de 77 °C.

57. O processo de qualquer um dos itens 1 a 56, em que a etapa de cura c) leva à diminuição da densidade da formulação de matriz de libertação prolongada.

58. O processo do item 57, em que a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada curada, em comparação com a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada não curada diminui em pelo menos cerca de 0,5 %, de preferência pelo menos cerca de 0,7 %.

59. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada que se pode obter por um processo de acordo com qualquer um dos itens 1 a 58.

60. Um forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo um agente activo sob a forma de um comprimido ou partículas, em que o comprimido ou as múltiplas partículas individuais podem pelo menos ser achatadas sem fractura, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais do que cerca de 60 % da espessura do comprimido ou do partículas múltiplas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as partículas múltiplas achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a

100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37° C, caracterizado por a quantidade percentual de agente activo libertado, às 0,5 horas de dissolução desviar-se não mais do que cerca de 20 pontos % da taxa de dissolução *in vitro* correspondente de um comprimido de referência ou de partículas múltiplas de referência não achatadas.

61. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada do item 60, em que o comprimido ou as partículas múltiplas podem ser pelo menos achatados sem quebrar, caracterizada por uma espessura do comprimido ou das partículas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais do que cerca de 50 % ou não mais do que cerca de 40 % ou não mais do que cerca de 30 % ou não mais do que cerca de 20 % ou não mais do que cerca de 16 % da espessura do comprimido ou das partículas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as referidas partículas achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto) a 100 rpm em 900 ml de fluido gástrico simulado (FGS) sem enzimas, a 37° C, caracterizada por a quantidade percentual de agente activo libertado, às 0,5 horas de dissolução, não se desviar mais do que cerca de 20 pontos % ou mais do que cerca de 15 pontos % da correspondente taxa de dissolução *in vitro* de um comprimido de referência não achatado ou de partículas múltiplas de referência não achatadas.

62. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo um agente activo sob a forma de um comprimido ou de partículas,

em que o comprimido ou as múltiplas partículas individuais podem pelo menos ser achatadas sem fractura, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais do que cerca de 60 % da espessura do comprimido ou do partículas múltiplas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as partículas múltiplas achatadas e o comprimido de referência não achatado ou as partículas múltiplas de referência não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, que, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37° C, está entre 5 e 40 % (em peso) de agente activo libertado, às 0,5 horas.

63. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada do item 62, em que o comprimido ou as partículas múltiplas podem pelo menos estar achatados sem quebrar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das partículas individuais múltiplas, após o achatamento, que corresponde a não mais do que cerca de 50 % ou não mais do que cerca de 40 % ou não mais do que cerca de 30 % ou não mais do que cerca de 20 % ou não mais do que cerca de 16 % da espessura do comprimido ou das partículas individuais antes achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as múltiplas partículas achatadas e o comprimido de referência não achatado ou as partículas múltiplas de referência não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro* que, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (SGF), a 37° C, está entre 5 e 40 % (em peso) de agente activo libertado depois de 0,5

horas ou está entre 5 e 30 % (em peso) de agente activo libertado depois de 0,5 horas ou está entre 5 e 20 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 horas ou está entre 10 e 18 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5 horas.

64. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo um agente activo sob a forma de um comprimido ou de partículas múltiplas,
em que o comprimido ou as múltiplas partículas individuais podem pelo menos ser achatadas sem fractura, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais do que cerca de 60 % da espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as partículas múltiplas achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), com etanol a 40 %, a 37° C, caracterizada por a quantidade percentual de agente activo libertado, às 0,5 horas de dissolução, desviar-se não mais do que cerca de 20 pontos % da taxa de dissolução *in vitro* correspondente, medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37° C, sem etanol, utilizando um comprimido de referência achatado ou não achatado ou partículas múltiplas de referência achatadas ou não achatadas, respectivamente.

65. Forma de dosagem farmacêutica oral sólida, de libertação prolongada do item 64,
em que o comprimido ou as partículas múltiplas podem pelo menos ser achatados sem quebrar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das partículas individuais múltiplas, após o achatamento, que corresponde a não mais do que cerca de 60 % ou não mais do que cerca de 50 % ou não mais do que cerca de 40 % ou não mais do que cerca de 30 % ou não mais do que cerca de 20 % ou não mais do que cerca de 16 % da espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais, antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as partículas individuais múltiplas achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (SGF), compreendendo 40 % de etanol, a 37° C, caracterizada por a quantidade percentual de agente activo libertado às 0,5 horas de dissolução se desviar não mais do que cerca de 20 pontos % ou não mais do que cerca de 15 pontos % da correspondente taxa de dissolução *in vitro,* medida num aparelho USP 1 (cesto) a 100 rpm em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (SGF), a 37° C, sem etanol, utilizando um comprimido de referência achatado ou não achatado ou partículas de referência achatadas ou não achatadas, respectivamente.

66. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo um agente activo sob a forma de um comprimido ou de partículas múltiplas,
em que o comprimido ou as múltiplas partículas

individuais podem pelo menos ser achatados sem fractura, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais do que cerca de 60 % da espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou não achatado ou as partículas múltiplas achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução, *in vitro*, que, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), compreendendo etanol a 40 %, a 37° C, está entre 5 e 40 % (em peso) de agente activo libertado, às 0,5 horas.

67. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada do item 66, em que o comprimido ou as partículas múltiplas podem pelo menos estar achatados sem quebrar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das partículas individuais múltiplas, após o achatamento, que corresponde a não mais do que cerca de 50 % ou não mais do que cerca de 40 % ou não mais do que cerca de 30 % ou não mais do que cerca de 20 % ou não mais do que cerca de 16 % da espessura do comprimido ou das partículas múltiplas, individualmente, antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as múltiplas partículas individuais achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução, *in vitro*, que, quando medida num aparelho USP 1 (cesto) a 100 rpm em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (SGF), a 37° C, compreendendo etanol a 40 % ou a 0 %, está entre 5 e 40 % (em peso) de agente activo libertado depois de 0,5 horas ou está entre 5 e 30 % (em peso) de agente activo libertado depois de 0,5 horas ou está entre 5 e 20 % (em peso) de agente activo libertado após 0,5

horas ou está entre 10 e 18 % (em peso) de agente activo libertado depois de 0,5 horas.

68. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(2) pelo menos um agente activo seleccionado entre analgésicos opióides; e em que a composição compreende pelo menos cerca de 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

69. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada do item 68, em que o analgésico opióide é cloridrato de oxicodona ou cloridrato de hidromorfona e a composição compreende mais do que 5 % (em peso) do cloridrato de oxicodona ou do cloridrato de hidromorfona.

70. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada do item 68,
em que a composição compreende pelo menos cerca de 80 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000.

71. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada

uma composição compreendendo:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos 10 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos cerca de 85 % (em peso) de óxido de polietileno.

72. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada
uma composição compreendendo:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos 15 mg ou 20 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos cerca de 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

73. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada
uma composição compreendendo:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(2) pelo menos 40 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos cerca de 65 % (em peso) de óxido de polietileno.

74. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada
uma composição compreendendo:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos 60 mg ou 80 mg de cloridrato de oxicodona; e

em que a composição compreende pelo menos cerca de 60 % (em peso) de óxido de polietileno.

75. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada
uma composição compreendendo:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos 8 mg de cloridrato de hidromorfona; e

em que a composição compreende pelo menos cerca de 94 % (em peso) de óxido de polietileno.

76. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada
uma composição compreendendo:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos 12 mg de cloridrato de hidromorfona; e

em que a composição compreende pelo menos cerca de 92 % (em peso) de óxido de polietileno.

77. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada
uma composição compreendendo:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e

(2) pelo menos 32 mg de cloridrato de hidromorfona; e

em que a composição compreende pelo menos cerca de 90 % (em peso) de óxido de polietileno.

78. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo uma formulação de

matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada uma composição compreendendo:

(1) pelo menos um agente activo seleccionado entre analgésicos opióides;
(2) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(3) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado inferior a 1 000 000.

79. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada do item 78, em que a composição compreende pelo menos cerca de 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

80. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada do item 78, em que a composição compreende pelo menos:

1. 15 a 30 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 1 000 000; e 65 a 80 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular inferior a 1 000 000; ou
2. pelo menos cerca de 20 % (em peso) ou pelo menos cerca de 30 % (em peso) ou pelo menos cerca de 50 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 1 000 000.

81. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada
uma composição compreendendo

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 800 000; e
(2) pelo menos um agente activo seleccionado entre analgésicos opióides; e

em que a composição compreende pelo menos cerca de 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

82. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada do item 81,
em que a composição compreende pelo menos cerca um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 900 000.

83. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada de qualquer um dos itens 59 a 82, em que a densidade da formulação da matriz de libertação prolongada é igual ou inferior a cerca de 1,20 g/cm^3, de preferência igual ou inferior a cerca de 1,19 g/cm^3.

84. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada
uma composição que compreende:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos um agente activo; e

em que a formulação da matriz de libertação prolongada, quando submetida a um ensaio de indentação, tem uma força de craqueamento de pelo menos cerca de 110 N.

85. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada
uma composição que compreende:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos um agente activo; e

em que a formulação da matriz de libertação prolongada, quando submetida a um ensaio de indentação, tem uma "profundidade de penetração até à distância de craqueamento" de pelo menos cerca de 1,0 mm.

86. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada, de qualquer um dos itens 84 e 85,
em que a formulação de matriz de libertação prolongada tem uma força de craqueamento de pelo menos cerca de 120 N, pelo menos cerca de 130 N ou pelo menos cerca de 140 N e/ou uma distância de "profundidade de penetração até quebrar" de pelo menos cerca de 1,2 mm, de

preferência de pelo menos cerca de 1,4 mm, pelo menos cerca de 1,5 mm ou pelo menos cerca de 1,6 mm.

87. A forma de dosagem farmacêutica oral sólida, de libertação prolongada, de qualquer um dos itens 84 e 85,
em que a formulação de matriz de libertação prolongada resiste a um trabalho de pelo menos cerca de 0,06 J sem rachar.

88. A forma de dosagem farmacêutica oral sólida, de libertação prolongada, de qualquer um dos itens 60, 62, 64, 66, 68, 71-78, 81, 84 e 85,
em que a formulação de matriz de libertação prolongada, após ter sido armazenada a 25 °C e a 60 % de humidade relativa (HR), durante pelo menos 1 mês, providencia uma taxa de dissolução, quando medida num aparelho USP 1 (cesto) a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (SGF), a 37° C, caracterizada por a quantidade percentual de agente activo libertado em 1, 4 e 12 horas de dissolução se desviar não mais do que cerca de 15 pontos % a partir da correspondente taxa de dissolução *in vitro* de uma formulação de referência, antes do armazenamento.

89. A forma de dosagem farmacêutica oral sólida, de libertação prolongada, do item 88,
em que a formulação de matriz de libertação prolongada tenha sido armazenada a 40 °C e a 75 % de humidade relativa (HR).

90. A forma de dosagem farmacêutica oral sólida, de libertação prolongada, de qualquer um dos itens 60, 62, 64, 66, 68, 71-78, 81, 84 e 85,

em que a formulação de matriz de libertação prolongada, após ter sido armazenada a 25 °C e a 60 % de humidade relativa (HR), durante pelo menos 1 mês, contém uma quantidade % (em peso) de agente activo em relação ao item marcado do agente activo, para a formulação da matriz de libertação prolongada que não se desvia mais do que cerca de 10 pontos % da quantidade correspondente de agente activo, em % (em peso) em relação ao item marcado do agente activo para a formulação de libertação prolongada de uma formulação de matriz de referência, antes da armazenagem.

91. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada, do item 90,
em que a formulação de matriz de libertação prolongada tenha sido armazenada a 40 °C e a 75 % de humidade relativa (HR).

92. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada, de qualquer um dos itens 60, 62, 64, 66, 68, 71-78, 81, 84 e 85,
em que a dosagem proporciona uma taxa de dissolução, a qual, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (SGF), a 37° C, está entre 12,5 e 55 % (em peso) de agente activo libertado após 1 hora, entre 25 e 65 % (em peso) de agente activo libertado após 2 horas, entre 45 e 85 % (em peso) de agente activo libertado após 4 horas e entre 55 e 95 % (em peso) de agente activo libertado após 6 horas.

93. A forma de dosagem farmacêutica oral sólida, de libertação prolongada, de qualquer um dos itens 60, 62, 64, 66, 68, 71-78, 81, 84 e 85,

em que o agente activo é o cloridrato de oxicodona e em que a forma de dosagem, quando ensaiada num estudo clínico comparativo é bioequivalente ao produto comercial OxyContin™.

94. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada, de qualquer um dos itens 60, 62, 64, 66, 68, 71-78, 81, 84 e 85,
em que o agente activo é o cloridrato de oxicodona e em que a forma de dosagem, que compreende 10 mg de cloridrato de oxicodona, quando ensaiada num estudo clínico comparativo é bioequivalente de um comprimido de referência contendo 10 mg de cloridrato de oxicodona numa formulação de matriz contendo:

a) Cloridrato de oxicodona: 10,0 mg/comprimido
b) Lactose (seca por pulverização): 69,25 mg/comprimido
c) Povidona: 5,0 mg/comprimido
d) Eudragit® RS 30D (sólidos): 10,0 mg/comprimido
e) Triacetin®: 2,0 mg/comprimido
f) Álcool estearílico: 25,0 mg/comprimido
g) Talco: 2,5 mg/comprimido
h) Estearato de magnésio: 1,25 mg/comprimido

e em que o comprimido de referência é preparado pelas seguintes etapas:

1. Combina-se Eudragit® RS 30D e Triacetin® enquanto se passa através de um crivo de malha 60 e misturou-se com cisalhamento baixo, durante aproximadamente 5 minutos ou até se observar uma dispersão uniforme.

2. Coloca-se numa tina, de um secador/granulador de leito fluidizado (SLF), cloridrato de oxicodona, lactose e povidona e pulveriza-se a suspensão em pó no leito fluidizado.

3. Após a pulverização, faz-se passar o granulado através de um crivo # 12, se necessário, para reduzir os grumos.

4. Coloca-se o granulado seco num misturador.

5. Entretanto, funde-se a quantidade necessária de álcool estearílico, a uma temperatura de aproximadamente 70 °C.

6. O álcool estearílico fundido é incorporado no granulado, enquanto se mistura.

7. O granulado encerado é transferido para um granulador/secador de leito fluidizado ou para tabuleiros e deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente ou para uma temperatura inferior.

8. O granulado arrefecido passa então através de um crivo # 12.

9. Coloca-se o granulado encerado num misturador e lubrifica-se com as quantidades necessárias de talco e de estearato de magnésio, durante cerca de 3 minutos.

10. Comprime-se o granulado, sob a forma de comprimidos de 125 mg, numa máquina de comprimidos adequada.

95. A forma de dosagem de libertação prolongada dos itens 84 a 94, em que a composição compreende pelo menos cerca de 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

96. A forma de dosagem farmacêutica de libertação prolongada do item 95, em que a composição compreende pelo menos cerca de 80 % (em peso) de óxido de

polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000.

97. A forma farmacêutica de libertação prolongada de qualquer um dos itens 60 a 96, em que o agente activo é um analgésico opióide.

98. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 97, em que o analgésico opióide selecciona-se no grupo que consiste em alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, di-hidroetorfina, fentanilo e derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, iso-metadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfinea, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, pro-heptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus hidratos e solvatos e misturas de quaisquer dos produtos anteriores.

99. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 97, em que o analgésico opióide é seleccionado no

grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona ou oximorfona ou os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, as misturas de qualquer dos anteriores.

100. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 98, em que o analgésico opióide é o cloridrato de oxicodona e a forma farmacêutica compreende cerca de 5 mg a cerca de 500 mg de cloridrato de oxicodona.

101. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 100, em que a forma farmacêutica compreende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oxicodona.

102. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 97, em que o analgésico opióide é cloridrato de oxicodona que tem um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a cerca de 25 ppm, de preferência inferior a cerca de 15 ppm, inferior a cerca de 10 ppm ou inferior a cerca de 5 ppm.

103. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 97, em que o analgésico opióide é o cloridrato de oximorfona e a forma farmacêutica compreende cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de cloridrato de oximorfona.

104. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 103, em que a forma farmacêutica compreende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oximorfona.

105. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 97, em que o analgésico opióide é o cloridrato de hidromorfona e a forma farmacêutica compreende cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de cloridrato de hidromorfona.

106. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 105, em que a forma farmacêutica compreende 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ou 64 mg de cloridrato de hidromorfona.

107. A forma farmacêutica de libertação prolongada de qualquer um dos itens 60 a 106, que está sob a forma de um comprimido formado por compressão directa da composição e curado sujeitando pelo menos o referido comprimido a uma temperatura de pelo menos cerca de 60 °C ou de pelo menos cerca de 62 °C, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 1 minuto, preferivelmente pelo menos cerca de 5 minutos ou pelo menos cerca de 15 minutos.

108. A forma farmacêutica de libertação prolongada de qualquer um dos itens 60 a 107, que está sob a forma de um comprimido e que está revestida com uma camada de pó de óxido de polietileno, para formar um comprimido que tem um núcleo do comprimido e uma camada de óxido de polietileno em torno do núcleo do comprimido.

109. A forma farmacêutica de libertação prolongada de qualquer um dos itens 60 a 107, que está sob a forma de um comprimido em duas camadas ou várias camadas, em que uma das camadas contém uma formulação de libertação prolongada e uma das outras camadas contém uma formulação de libertação imediata.

110. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 109, em que a formulação de libertação prolongada e a formulação de libertação imediata contêm agentes activos iguais ou diferentes.

111. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 109, em que a formulação de libertação prolongada compreende um analgésico opióide e a formulação de libertação imediata compreende um analgésico não opióide.

112. Um processo de tratamento em que se administra uma forma farmacêutica, de acordo com qualquer um dos itens 60 a 111, para o tratamento da dor de um paciente que dele necessite, em que a forma farmacêutica compreende um analgésico opióide.

113. Utilização de uma forma farmacêutica, de acordo com qualquer um dos itens 60 a 111, para o fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, em que a forma farmacêutica compreende um analgésico opióide.

114. Utilização de óxido de polietileno de elevadoo peso molecular que tem, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 1 000 000, como material que forma a matriz, no fabrico de uma forma farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo um agente activo seleccionado entre opióides para conferir, à forma farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada, resistência à extração com álcool.

115. Um processo de preparação de uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo pelo menos as etapas de:

a) combinação de

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 1 000 000 e
(2) pelo menos um agente activo,

para formar uma composição;
(b) moldagem da composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e
(c) cura da referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura em que se submete a formulação de matriz de libertação prolongada a uma temperatura que é pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno, por um período de tempo de pelo menos 5 minutos.

116. O processo do item 115, em que a composição é moldada para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada, sob a forma de comprimido.

117. O processo do item 116, em que a composição é moldada por compressão directa da referida composição.

118. O processo de qualquer um dos itens 115 a 117, em que, na etapa c), a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma temperatura de pelo menos 60 °C.

119. O processo do item 118 em que a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma temperatura de 65 °C a 90 °C.

120. O processo do item 118, em que a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma

temperatura de pelo menos 60 ℃ ou de 65 ℃ a 90 °C,

durante um período de tempo de pelo menos 15 minutos ou de pelo menos 30 minutos.

121. O processo do item 118, em que a forma farmacêutica é submetida a uma temperatura de pelo menos 60 °C ou de 65 °C a 85 °C, durante um período de tempo de pelo menos 60 minutos, pelo menos 75 minutos, pelo menos 90 minutos ou durante 120 minutos.

122. O processo de qualquer um dos itens 115 a 121, em que, na etapa c), a formulação de matriz de libertação prolongada é submetida a uma temperatura de pelo menos 60 °C, mas inferior a 90 °C ou inferior a 80 °C.

123. O processo de qualquer um dos itens 115 a 122, em que a etapa de cura c) tem lugar num forno.

124. O processo de qualquer um dos itens 115 a 122, em que a etapa de cura c) tem lugar num leito de formulações de matriz de libertação prolongada de fluxo livre.

125. O processo do item 124, em que a cura tem lugar numa panela de revestimento.

126. O processo de qualquer um dos itens 115 a 125, compreendendo mais uma etapa de revestimento da formulação de matriz de libertação prolongada.

127. O processo de item 126, compreendendo os etapas de:

(a) combinação de

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 1 000 000 e
(2) pelo menos um agente activo para formar uma composição;

(b) moldagem da referida composição para formar a formulação de matriz de libertação prolongada, sob a forma de um comprimido, por compressão directa;
(c) cura do referido comprimido por

- submissão de um leito de comprimidos de fluxo livre a uma temperatura de cerca de 70 ℃ a 90 °C, durante um período de tempo de pelo menos 30 minutos, numa panela de revestimento e
- subsequentemente, arrefecimento do leito de comprimidos que fluem livremente, para uma temperatura inferior a 50 °C;

e subsequentemente

(d) revestimento da forma farmacêutica na referida panela de revestimento.

128. O processo de qualquer um dos itens 115 a 127, em que o agente activo é um analgésico opióide.

129. O processo do item 128, em que o analgésico opióide selecciona-se no grupo que consiste em alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetil-tiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etilmetiltiambuteno, etil-morfina, etonitazeno, etorfina, di-hidroetorfina, fentanilo e derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfinea, nor-levorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, nor-morfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, pro-heptazina, promedol, properidina, propiram, pro-poxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus hidratos e solvatos e misturas de quaisquer dos produtos anteriores.

130. O processo do item 128, em que o analgésico opióide é seleccionado no grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona ou oximorfona ou

os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, as misturas de qualquer dos anteriores.

131. O processo do item 128, em que o analgésico opióide é o cloridrato de oxicodona e a forma farmacêutica compreende de 5 mg a 500 mg de cloridrato de oxicodona.

132. O processo do item 131, em que a forma farmacêutica compreende 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oxicodona.

133. O processo do item 128, em que o analgésico opióide é o cloridrato de oximorfona e a forma farmacêutica compreende de 1 mg a 500 mg de cloridrato de oximorfona.

134. O processo do item 133, em que a forma farmacêutica compreende 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oximorfona.

135. O processo do item 128, em que o analgésico opióide é o cloridrato de hidromorfona e a forma farmacêutica compreende de 1 mg a 100 mg de cloridrato de hidromorfona.

136. O processo do item 135, em que a forma farmacêutica compreende 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ou 64 mg de cloridrato de hidromorfona.

137. O processo de qualquer um dos itens 115 a 136, em que pelo menos um óxido de polietileno tem, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 2 000 000 a 8 000 000.

138. O processo do item 136, em que pelo menos um óxido de polietileno tem, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 2 000 000, 4 000 000, 7 000 000 ou 8 000 000.

139. O processo de qualquer um dos itens 115 a 138, em que a composição compreende ainda pelo menos um óxido de polietileno que tem, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado inferior a 1 000 000.

140. O processo do item 139, em que a composição compreende ainda pelo menos um óxido de polietileno que tem, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 100 000 a 900 000.

141. O processo do item 139, em que a composição compreende ainda pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de 100 000.

142. O processo de qualquer um dos itens 115 a 141, em que o teor global de óxido de polietileno na composição é pelo menos de 80 % (em peso).

143. O processo de qualquer um dos itens 115 a 142, em que o teor de pelo menos um óxido de polietileno na composição que tem, com base em medições reológicas, um

peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000, é de pelo menos 80 % (em peso).

144. O processo de qualquer um dos itens 115 a 143, em que a composição compreende pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000 e pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de inferior a 1 000 000, em que a composição compreende pelo menos 10 % (em peso) ou pelo menos 20 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de menos do que 1 000 000.

145. O processo do item 144, em que a forma farmacêutica é submetida a uma temperatura inferior a 80 °C ou inferior a 77 °C.

146. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada que se pode obter por um processo de acordo com qualquer um dos itens 115 a 145.

147. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada sob a forma de um comprimido ou partículas, em que o comprimido ou as múltiplas partículas individuais podem pelo menos ser achatadas sem fractura, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais do que 60 % da espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as partículas

múltiplas achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37° C, caracterizado por a quantidade percentual de agente activo libertado, às 0,5 horas de dissolução desviar-se não mais do que 20 pontos % da taxa de dissolução *in vitro* correspondente de um comprimido de referência ou de partículas múltiplas de referência não achatados.

148. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada do item 147,
em que o comprimido ou as partículas múltiplas podem ser pelo menos achatados sem quebrar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das múltiplas partículas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais do que 50 % ou a não mais do que 40 % ou a não mais do que 30 % ou a não mais do que 20 % ou a não mais do que 16 % da espessura do comprimido ou das múltiplas partículas individuais, antes do achatamento e em que o referido comprimido achatado ou as referidas partículas múltiplas achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado (FGS) sem enzimas, a 37° C, caracterizada por a quantidade percentual de agente activo libertado, às 0,5 horas de dissolução, não se desviar mais do que cerca de 20 pontos % ou mais do que cerca de 15 pontos % da correspondente taxa de dissolução *in vitro* de um comprimido de referência não achatado ou de partículas múltiplas de referência não achatadas.

149. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada sob a forma de um comprimido ou de partículas múltiplas, em que o comprimido ou as múltiplas partículas individuais podem pelo menos ser achatadas sem fractura, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais, após o achatamento, que corresponde a não mais do que 60 % da espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as partículas múltiplas achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), compreendendo etanol a 40 %, a 37° C, caracterizados por a quantidade percentual de agente activo libertado, às 0,5 horas de dissolução desviar-se não mais do que 20 pontos % da taxa de dissolução *in vitro* correspondente, medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS), a 37° C, sem etanol, utilizando um comprimido de referência achatado ou não achatado ou partículas múltiplas de referência achatadas ou não achatadas, respectivamente.

150. Forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada do item 149, em que o comprimido ou as partículas múltiplas podem pelo menos ser achatados sem quebrar, caracterizados por uma espessura do comprimido ou das partículas individuais múltiplas, após o achatamento, que corresponde a não mais do que 60 % ou a não mais do que 50 % ou a não mais do que 40 % ou a não mais do que 30 % ou a não mais do que

20 % ou a não mais do que 16 % da espessura do comprimido ou das partículas múltiplas individuais, antes do achatamento e em que o comprimido achatado ou não achatado ou as partículas individuais múltiplas achatadas ou não achatadas providenciam uma taxa de dissolução *in vitro*, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (SGF) compreendendo 40 % de etanol, a 37° C, caracterizado por a quantidade percentual de agente activo libertado às 0,5 horas de dissolução se desviar não mais do que cerca de 20 pontos % ou não mais do que cerca de 15 pontos % da correspondente taxa de dissolução *in vitro*, medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado sem enzimas (SGF), a 37° C, sem etanol, utilizando um comprimido de referência achatado ou não achatado ou partículas múltiplas de referência achatadas ou não achatadas, respectivamente.

151. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada
uma composição compreendendo:

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(2) pelo menos um agente activo; e

em que a composição compreende pelo menos 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

152. A forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada do item 151, em que a composição compreende pelo menos 80 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000.

153. Uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida de libertação prolongada compreendendo uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo essa formulação de matriz de libertação prolongada uma composição que compreende:

(1) pelo menos um agente activo;
(2) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000; e
(3) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular inferior a 1 000 000.

154. A forma de dosagem de libertação prolongada do item 153, em que a composição compreende pelo menos 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

155. A forma farmacêutica de libertação prolongada de qualquer um dos itens 151 a 154, que está sob a forma de um comprimido formado por compressão directa da composição e curado submetendo o referido comprimido a uma temperatura de pelo menos 60 °C, durante um período de tempo de pelo menos 15 minutos.

156. A forma farmacêutica de libertação prolongada, de qualquer um dos itens 146 a 155, que está sob a forma de um comprimido e que está revestida com uma camada de

pó de óxido de polietileno, para formar um comprimido que tem um núcleo do comprimido e uma camada de óxido de polietileno em torno do núcleo do comprimido.

157. A forma farmacêutica de libertação prolongada de qualquer um dos itens 146 a 155, que está sob a forma de um comprimido constituído por duas camadas ou várias camadas,
em que uma das camadas contém uma formulação de libertação prolongada e uma das outras camadas contém uma formulação de libertação imediata.

158. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 157, em que a formulação de libertação prolongada e a formulação de libertação imediata contêm agentes activos iguais ou diferentes.

159. A forma farmacêutica de libertação prolongada do item 157, em que a formulação de libertação prolongada compreende um analgésico opióide e a formulação de libertação imediata compreende um analgésico não opióide.

160. Um processo de tratamento em que se administra uma forma farmacêutica, de acordo com qualquer um dos itens 146 a 155, para o tratamento da dor de um paciente que dele necessite, em que a forma farmacêutica compreende um analgésico opióide.

161. Utilização de uma forma farmacêutica, de acordo com qualquer um dos itens 146 a 155, para o fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, em que a forma farmacêutica compreende um analgésico opióide.

162. Utilização de óxido de polietileno de elevadoo peso molecular que tem, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 1 000 000, como material que forma a matriz, no fabrico de uma forma farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo um agente activo seleccionado entre opióides para conferir, à forma farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada, resistência à extração com álcool.

163. O processo de qualquer um dos itens 1 a 58 e 115 a 145, em que a cura é realizada à pressão atmosférica.

164. O processo de qualquer um dos itens 23, 24, 124 e 125, em que se adiciona o estearato de magnésio durante ou após a etapa de cura.

165. Um comprimido farmacêutico, especialmente em conformidade com os itens anteriores, com uma força de craqueamento de pelo menos 110 N, de preferência 120 N, mais preferivelmente de 130 N e ainda mais preferencialmente de 140 N, quando submetido a um ensaio de indentação.

166. Um comprimido farmacêutico, especialmente em conformidade com os itens anteriores, com uma profundidade de penetração, até à distância de quebra, de pelo menos 1,0 mm, de preferência 1,2 mm, mais preferivelmente de 1,4 mm e ainda mais preferencialmente de 1,6 mm, quando submetido a um ensaio de indentação.

167. Um comprimido farmacêutico, especialmente em conformidade com os itens anteriores, capaz de resistir a um trabalho de pelo menos 0,06 J sem fracturar.

168. Um comprimido farmacêutico, especialmente em conformidade com os itens anteriores tendo (a) uma força de craqueamento de pelo menos 110 N, de preferência 120 N, mais preferivelmente de 130 N e ainda mais preferencialmente de 140 N, quando submetidos a um ensaio de indentação; (b) uma profundidade de penetração, até à distância de quebra, de pelo menos 1,0 mm, de preferência 1,2 mm, mais preferivelmente 1,4 mm e ainda mais preferivelmente 1,6 mm, quando submetido a um ensaio de indentação; e (c) capaz de resistir a um trabalho de pelo menos 0,06 J sem fracturar.

169. O comprimido farmacêutico, especialmente em conformidade com os itens anteriores de qualquer um dos itens 1 a 4, com uma densidade inferior a 1,20 g/cm^3, de preferência inferior a 1,19 g/cm3.

Lisboa, 23 de Maio de 2013.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada caracterizado pelo facto de compreender pelo menos as etapas de:

(a) combinação de

(1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 1 000 000 e
(2) pelo menos um agente activo

para formar uma composição;
(b) moldagem da composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e
(c) cura da referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura que submete a formulação de matriz de libertação prolongada a uma temperatura que seja pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno, durante um período de tempo de pelo menos aproximadamente 1 minuto.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, na etapa c), a formulação de matriz de libertação ser submetida a uma temperatura que é pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 5 minutos.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, na etapa c), a formulação de matriz de

libertação ser submetida a uma temperatura que é pelo menos a temperatura de amolecimento do referido óxido de polietileno, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 15 minutos.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo facto de, na etapa b), a composição ser moldada para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada, sob a forma de um comprimido.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de, na etapa b), a composição ser moldada por compressão directa da referida composição

6. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo facto de, na etapa c), a formulação de matriz de libertação prolongada ser submetida a uma temperatura de pelo menos cerca de 60 °C ou pelo menos cerca de 62 °C, de preferência pelo menos cerca de 68 °C, pelo menos cerca de 70 °C, pelo menos cerca de 72 °C ou pelo menos cerca de 75 °C.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de a formulação de matriz de libertação prolongada ser submetida a uma temperatura de pelo menos cerca de 62 °C a cerca de 90 °C, de cerca de 65 °C a cerca de 90 °C ou de cerca de 68 °C a cerca de 90 °C.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de a formulação de matriz de libertação

prolongada ser submetida a uma temperatura de pelo menos cerca de 62 °C ou pelo menos cerca de 68 °C, durante um período de tempo de cerca de 1 minuto a cerca de 5 horas ou de cerca de 5 minutos a cerca de 3 horas.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de a formulação de matriz de libertação prolongada ser submetida a uma temperatura de pelo menos cerca de 62 °C ou pelo menos cerca de 68 °C, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 15 minutos.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de a forma farmacêutica ser ser submetida a uma temperatura de pelo menos cerca de 60 °C ou pelo menos cerca de 62 °C, de preferência pelo menos cerca de 68 °C, pelo menos cerca de 70 °C, pelo menos cerca de 72 °C ou pelo menos cerca de 75 °C ou de cerca de 62 °C a cerca de 85 °C, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 15 minutos, pelo menos cerca de 30 minutos, pelo menos cerca de 60 minutos ou pelo menos cerca de 90 minutos.

11. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo facto de, na etapa c), a formulação de matriz de libertação prolongada ser submetida a uma temperatura de pelo menos cerca de 60 °C ou pelo menos cerca de 62 °C, mas menos de cerca de 90 °C ou menos cerca de 80 °C.

12. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo facto de a etapa c) de cura ter lugar num forno com uma temperatura interior.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de a temperatura da etapa c) ser a temperatura interior alvo do forno e em que a etapa de cura começa quando a temperatura interior do forno atinge a referida temperatura e a etapa de cura termina quer quando o aquecimento pára ou pelo menos quando é reduzido e a temperatura interior do forno cai em seguida abaixo da referida temperatura de mais do que cerca de 10 °C ou abaixo de cerca de 62 °C, num perfil de temperatura semelhante a um patamar ou quando a temperatura interior do forno cai abaixo da referida temperatura num perfil de temperatura parabólico ou triangular.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo facto de o perfil de temperatura durante a etapa de cura exibir uma forma semelhante a um patamar e em que a referida temperatura é, preferencialmente, de cerca de 68 °C e o tempo de cura estar, preferencialmente, no intervalo de cerca de 30 minutos a cerca de 20 horas.

15. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo facto de a etapa c) de cura ter lugar num dispositivo de cura por convecção que compreende uma temperatura de entrada do ar, uma

temperatura de saída do ar e/ou uma sonda de temperatura.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de a temperatura da etapa c) ser definida como a temperatura alvo da entrada do ar e em que a etapa de cura começa quando a temperatura do ar de entrada atinge a referida temperatura e a etapa de cura termina quer quando o aquecimento pára ou pelo menos quando é reduzido e a temperatura de entrada do ar cai em seguida abaixo da referida temperatura de mais do que cerca de 10 °C ou abaixo de cerca de 62 °C, num perfil de temperatura semelhante a um patamar ou quando a temperatura de entrada do ar cai abaixo da referida temperatura num perfil de temperatura parabólico ou triangular.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo facto de o perfil de temperatura durante a etapa de cura exibir uma forma semelhante a um patamar e em que a referida temperatura é, preferencialmente, de cerca de 72 °C e o tempo de cura estar, preferencialmente, no intervalo de cerca de 15 minutos a cerca de 2 horas.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de a temperatura da etapa c) ser a temperatura de saída do ar e em que a etapa de cura começa quando a temperatura de saída do ar atinge a referida temperatura e a etapa de cura termina quer quando o aquecimento pára ou pelo menos quando é

reduzido e a temperatura de saída do ar cai em seguida abaixo da referida temperatura de mais do que cerca de 10 °C ou abaixo de cerca de 62 °C, num perfil de temperatura semelhante a um patamar ou quando a temperatura de saída do ar cai abaixo da referida temperatura num perfil de temperatura parabólico ou triangular.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo facto de o perfil de temperatura durante a etapa de cura exibir uma forma semelhante a um patamar e em que a referida temperatura é, preferencialmente, de cerca de 68 °C e o tempo de cura estar, preferencialmente, no intervalo de cerca de 1 minuto a cerca de 2 horas.

20. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de a temperatura da etapa c) ser a temperatura interior alvo do forno e em que a etapa de cura começa quando a temperatura interior do forno atinge a referida temperatura e a etapa de cura termina quer quando o aquecimento pára ou pelo menos quando é reduzido e a temperatura interior do forno cai em seguida abaixo da referida temperatura de mais do que cerca de 10 °C ou abaixo de cerca de 62 °C, num perfil de temperatura semelhante a um patamar ou quando a temperatura interior do forno cai abaixo da referida temperatura num perfil de temperatura parabólico ou triangular.

21. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de a temperatura da etapa c) de cura se a temperatura-alvo medida utilizando uma sonda de temperatura e em que a etapa de cura começa quando a temperatura, medida utilizando a sonda de temperatura, atinge a referida temperatura e a etapa de cura termina quer quando o aquecimento para ou quando é pelo menos reduzido e a temperatura, medida utilizando uma sonda de temperatura, em seguida cai abaixo da referida temperatura de mais do que cerca de 10 °C ou abaixo de cerca de 62 °C, num perfil de temperatura semelhante a um patamar ou quando a temperatura, medida utilizando uma sonda de temperatura, cai abaixo da referida temperatura num perfil de temperatura parabólico ou triangular.

22. Processo, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo facto de o perfil de temperatura durante a etapa de cura exibir uma forma semelhante a um patamar e em que a referida temperatura é, preferencialmente, de cerca de 68 °C e o tempo de cura estar, preferencialmente, no intervalo de cerca de 15 minutos a cerca de 2 horas.

23. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 11 e 15 a 22, caracterizado pelo facto de a etapa de cura c) ter lugar num leito de fluxo livre das formulações de matriz de libertação prolongada.

24. Processo, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo facto de a cura ter lugar numa panela de revestimento.

25. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo facto de compreender ainda uma outra etapa de revestimento da formulação de matriz de libertação prolongada e, eventualmente, a adição de estearato de magnésio, durante ou após a etapa de cura.

26. Processo, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo facto de compreender as etapas de: (a) combinação de (1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 800 000 e (2) pelo menos um agente activo,para formar uma composição; (b) moldagem da referida composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada sob a forma de um comprimido, por compressão directa; (c) cura do referido comprimido por - submissão de um leito de comprimidos em fluxo livre a uma temperatura de cerca de 62 °C a cerca de 90 °C, durante um período de tempo de pelo menos cerca de 1 minuto numa panela de revestimento e, subsequentemente arrefecimento do leito de comprimidos em fluxo livre para uma temperatura abaixo de cerca de 50 °C;

e, subsequentemente (d) revestimento da forma farmacêutica na referida panela de revestimento.

27. Processo de preparação de uma forma posológica farmacêutica sólida, oral, de libertação prolongada, caracterizada pelo facto de compreender pelo menos as etapas de: (a) combinação de (1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 800 000 e (2) pelo menos um agente activo, para formar uma

composição; (b) moldagem da composição para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada; e (c) cura da referida formulação de matriz de libertação prolongada compreendendo pelo menos uma etapa de cura em que o referido óxido de polietileno funde pelo menos parcialmente.

28. Processo, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo facto de, na etapa b), a composição ser moldada para formar uma formulação de matriz de libertação prolongada, sob a forma de um comprimido.

29. Processo, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de, na etapa b), a composição ser moldada por compressão directa da referida composição

30. Processo, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo facto de fundir pelo menos cerca de 20 %, pelo menos cerca de 40 % ou pelo menos cerca de 75 % do óxido de polietileno.

31. Processo, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo facto de fundir pelo menos cerca de 100 % do óxido de polietileno.

32. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 27 a 31, caracterizado pelo facto de a etapa c) de cura ter lugar num forno.

33. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 27 a 31, caracterizado pelo facto de a etapa c) de cura ter lugar num dispositivo de cura por convecção.

34. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 27 a 31, caracterizado pelo facto de a etapa de cura c) ter lugar num leito de fluxo livre das formulações de matriz de libertação prolongada.

35. Processo, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo facto de a cura ter lugar numa panela de revestimento.

36. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 27 a 35, caracterizado pelo facto de compreender ainda uma etapa de revestimento da formulação de matriz de libertação prolongada curada.

37. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 36, caracterizado pelo facto de o agente activo ser um analgésico opióide.

38. Processo, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo facto de o analgésico opióide se seleccionar no grupo de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida,

diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, di-menoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etinetiltiambuteo, etilmorfina, etonitazeno; etorfina, di-hidroetorfina, fentanilo e derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ceto-bemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, nor-levorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, nor-morfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e misturas de quaisquer dos produtos anteriores.

39. Processo, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo facto de o analgésico opióide se seleccionar no grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona ou oximorfona ou os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e misturas de quaisquer dos produtos anteriores.

40. Processo, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo facto de o analgésico opióide ser cloridrato de oxicodona e a forma farmacêutica compreender de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg de cloridrato de oxicodona.

41. Processo, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo facto de a forma farmacêutica compreender 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oxicodona.

42. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 39 a 41, caracterizado pelo facto de o agente activo ser cloridrato de oxicodona e o cloridrato de oxicodona ter um teor de 14-hidroxicodeinona inferior a cerca de 25 ppm, de preferência inferior a cerca de 15 ppm, inferior a cerca de 10 ppm ou inferior a cerca de 5 ppm.

43. Processo, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo facto de o analgésico opióide ser cloridrato de oximorfona e a forma farmacêutica compreender de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de cloridrato de oximorfona.

44. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo facto de a forma farmacêutica compreender 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oximorfona.

45. Processo, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo facto de o analgésico opióide ser cloridrato de hidromorfona e a forma farmacêutica compreender de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de cloridrato de hidromorfona.

46. Processo, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo facto de a forma farmacêutica compreender 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ou 64 mg de cloridrato de hidromorfona.

47. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 46, caracterizado pelo facto de o teor global de óxido de polietileno na composição ser de pelo menos cerca de 80 % (em peso).

48. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo facto de o agente activo ser cloridrato de oxicodona e o teor total de cloridrato de oxicodona na composição ser de pelo menos cerca de 5 % (em peso).

49. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 48, caracterizado pelo facto de o teor, na composição, de pelo menos um óxido de polietileno com um peso molecular aproximado de pelo menos 800 000, com base em medições reológicas, ser de cerca de 80 % (em peso).

50. Processo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 49, caracterizado pelo facto de a etapa de cura c) levar a uma diminuição da densidade da formulação de matriz de libertação prolongada.

51. Processo, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo facto de a densidade da formulação

de matriz de libertação prolongada, em comparação com a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada não curada diminuir de pelo menos cerca de 0,5 %, de preferência de pelo menos cerca de 0,7 %.

52. Forma farmacêutica oral, sólida, de libertação prolongada, caracterizada pelo facto de se obter por meio de um processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 51.

53. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada caracterizada pelo facto de compreender uma formulação de matriz de libertação prolongada, compreendendo a formulação de matriz de libertação prolongada uma composição contendo pelo menos: (1) pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 800000; e (2) pelo menos um agente activo seleccionado entre analgésicos opióides; e em que a composição compreende pelo menos cerca de 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

54. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 53, caracterizada pelo facto de a composição compreender pelo menos um óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 900 000.

55. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 e 54,

caracterizada pelo facto de a densidade da formulação de matriz de libertação prolongada ser igual ou inferior a cerca de 1,20 g/cm^3, de preferência igual ou inferior a cerca de 1,19 g/cm^3.

56. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 a 55,

caracterizada pelo facto de a formulação de matriz de libertação prolongada ter uma força de fractura de pelo menos cerca de 120 N, pelo menos cerca de 130 N ou pelo menos cerca de 140 N e/ou uma distância da "profundidade de penetração até à fractura" de pelo menos cerca de 1,2 mm, de preferência pelo menos cerca de 1,4 mm, pelo menos cerca de 1,5 mm ou pelo menos cerca de 1,6 mm.

57. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 a 56,

caracterizada pelo facto de a formulação de matriz de libertação prolongada resistir a uma força de pelo menos cerca de 0,06 J sem fracturar.

58. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 a 56,

caracterizada pelo facto de a formulação de matriz de libertação prolongada, depois de ter sido armazenada a 25 °C e a 60 % de humidade relativa (HR), durante pelo menos 1 mês, providenciar uma taxa de dissolução, quando medida num aparelho 1 USP (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado (FGS) sem enzimas, a 37 °C, caracterizada pelo facto de a quantidade percentual de agente activo libertado a 1, 4 e 12 horas de dissolução não se desviar mais do que cerca de 15 pontos percentuais em relação à correspondente taxa de dissolução *in vitro* de uma formulação de referência, antes da armazenagem.

59. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 58,

caracterizada pelo facto de a formulação de matriz de libertação prolongada ter sido armazenada a 40 °C e a 75 % de humidade relativa (HR).

60. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 a 57,

caracterizada pelo facto de a formulação de matriz de libertação prolongada ter sido armazenada a 25 °C e a 60 % de humidade relativa (HR), durante pelo menos 1 mês, conter uma quantidade de pelo menos um agente activo numa % (em peso) relativamente ao agente activo reclamado no rótulo para a formulação de matriz de libertação prolongada que não se desvia mais do que 10 pontos % da quantidade correspondente de agente activo em % (em peso) relativamente ao agente activo reclamado

no rótulo para a formulação de matriz de libertação prolongada de uma formulação de referência, antes da armazenagem.

61. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 60, caracterizada pelo facto de a formulação de matriz de libertação prolongada ter sido armazenada a 40 °C e a 75 % de humidade relativa (HR).

62. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 a 57,

caracterizada pelo facto de a forma posológica providenciar uma taxa de dissolução que, quando medida num aparelho USP 1 (cesto), a 100 rpm, em 900 ml de fluido gástrico simulado (FGS), sem enzima, a 37 °C, está entre 12,5 e 55 % (em peso) de agente activo libertado após 1 hora, entre 25 e 65 % (em peso) de agente activo libertado após 2 horas, entre 45 e 85 % (em peso) de agente activo libertado após 4 horas e entre 55 e 95 % (em peso) de agente activo libertado após 6 horas.

63. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 a 62,

caracterizada pelo facto de o agente activo ser cloridrato de oxicodona e

em que a forma farmacêutica, quando ensaiada num estudo clínico comparativo, é bioequivalente ao produto comercial OxyContin™.

64. Forma oral sólida de dosagem farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 a 62,

caracterizada pelo facto de o agente activo ser cloridrato de oxicodona e

em que a forma farmacêutica, compreendendo 10 mg de cloridrato de oxicodona, quando ensaiada num estudo clínico comparativo, é bioequivalente a um comprimido de referência contendo 10 mg de cloridrato de oxicodona numa formulação de matriz contendo:

a) cloridrato de oxicodona: 10,0 mg/comprimido b) lactose (seca por pulverização): 69,25 mg/comprimido

c) povidona: 5,0 mg/comprimido

d) eudragit® RS 30D (sólidos): 10,0 mg/comprimido

e) triacetina®: 2,0 mg/comprimido

f) álcool de estearilo: 25,0 mg/comprimido

g) talco: 2,5 mg/comprimido

h) estearato de magnésio: 1,25 mg/comprimido;

e em que o comprimido de referência se prepara através das etapas que se seguem:

1. Combina-se Eudragit® RS 30D e Triacetina® e faz-se passar através de um peneiro de malha 60 e mistura-se a uma taxa de corte baixa, durante aproximadamente 5 minutos ou até se observar uma dispersão uniforme.

2. Coloca-se cloridrato de oxicodona, lactose e povidona numa tina granuladora de leito fluidizado/secador (FBD) e pulveriza-se a suspensão sobre o pó do leito fluidizado.

3. Após pulverização, faz-se passar o produto granulado através de um peneiro de calibre #12, se necessário, para evitar grumos.

4. Coloca-se o produto da granulação a seco num misturador.

5. Entretanto, funde-se a quantidade requerida de álcool de estearilo a uma temperatura de aproximadamente a 70 °C.

6. Incorpora-se o álcool de estearilo fundido no produto de granulação e mistura-se.

7. Transfere-se o produto granulado encerado para um granulador de leito fluidizado/secador ou para tabuleiros e deixa-se arrefecer para a temperatura ambiente ou para uma temperatura inferior.

8. Faz-se então passar o produto granulado através de um peneiro de calibre #12.

9. Coloca-se o produto granulado encerado num misturador e lubrifica-se com as quantidades requeridas de talco e de estearato de magnésio durante aproximadamente 3 minutos.

10. Comprime-se o produto granulado para comprimidos de 125 mg numa máquina apropriada para fazer comprimidos.

65. Forma posológica de libertação prolongada, de acordo com qualquer das reivindicações 53 a 64, caracterizada pelo facto de a composição compreender pelo menos cerca de 80 % (em peso) de óxido de polietileno.

66. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 65, caracterizada pelo facto de a composição compreender pelo menos cerca de 80 % (em peso) de óxido de polietileno tendo, com base em medições reológicas, um peso molecular aproximado de pelo menos 800 000.

67. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 a 62, caracterizada pelo facto de o agente activo ser um analgésico opióide.

68. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo facto de o analgésico opióide se seleccionar no grupo de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetilo-tiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etorfina, di-hidroetorfina, fentanilo e

derivados, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacil-morfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e misturas de quaisquer dos produtos anteriores.

69. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo facto de o analgésico opióide se seleccionar no grupo de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona ou oximorfona ou os seus sais, hidratos e solvatos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e misturas de quaisquer dos produtos anteriores.

70. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 69, caracterizado pelo facto de o analgésico opióide ser cloridrato de oxicodona e a forma farmacêutica compreender de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg de cloridrato de oxicodona.

71. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 70, caracterizada pelo facto de a forma farmacêutica compreender 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15

mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oxicodona.

72. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 69, caracterizada pelo facto de o analgésico opióide ser cloridrato de oxicodona com um teor de 14-hidroxicodeinona inferior a cerca de 25 ppm, de preferência inferior a cerca de 15 ppm, inferior a cerca de 10 ppm ou inferior a cerca de 5 ppm.

73. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 69, caracterizada pelo facto de o analgésico opióide ser cloridrato de oximorfona e a forma farmacêutica compreender de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de cloridrato de oximorfona.

74. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 73, caracterizada pelo facto de a forma farmacêutica compreender 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg ou 80 mg, 90 mg, 120 mg ou 160 mg de cloridrato de oximorfona.

75. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 69, caracterizada pelo facto de o analgésico opióide ser cloridrato de hidromorfona e a forma farmacêutica compreender de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de cloridrato de hidromorfona.

76. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 75, caracterizada pelo facto de a

forma farmacêutica compreender 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg ou 64 mg de cloridrato de hidromorfona.

77. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 a 76, caracterizada pelo facto de estar sob a forma de um comprimido que está revestido com uma camada de pó de óxido de polietileno para formar um comprimido que tem um núcleo do comprimido e uma camada de óxido de polietileno que rodeia o núcleo do comprimido.

78. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com uma qualquer das reivindicações 53 a 76, caracterizada pelo facto de estar sob a forma de um comprimido constituído por duas ou mais camadas, em que uma das camadas contém uma formulação de libertação prolongada e uma das outras camadas contém uma formulação de libertação imediata.

79. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 78, caracterizada pelo facto de a formulação de libertação prolongada e a formulação de libertação imediata conterem o mesmo agente activo ou agentes diferentes.

80. Forma farmacêutica de libertação prolongada, de acordo com a reivindicação 78, caracterizada pelo facto de a formulação de libertação prolongada compreender um analgésico opióide e a formulação de libertação imediata compreender um analgésico não opióide.

81. Utilização de uma forma farmacêutica, de acordo com uma qualquer das reivindicações 52 a 80, caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, em que a forma farmacêutica compreende um analgésico opióide.

82. Utilização de um óxido de polietileno de elevado peso molecular que tem, com base em medições reológicas, um peso molecular de pelo menos 800 000 como material de formação de uma matriz, caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de uma forma posológica oral, sólida, de libertação prolongada compreendendo um agente activo seleccionado entre opióides para conferir à forma posológica oral, sólida, de libertação prolongada resistência à extracção pelo álcool.

Lisboa, 23 de Maio de 2013.

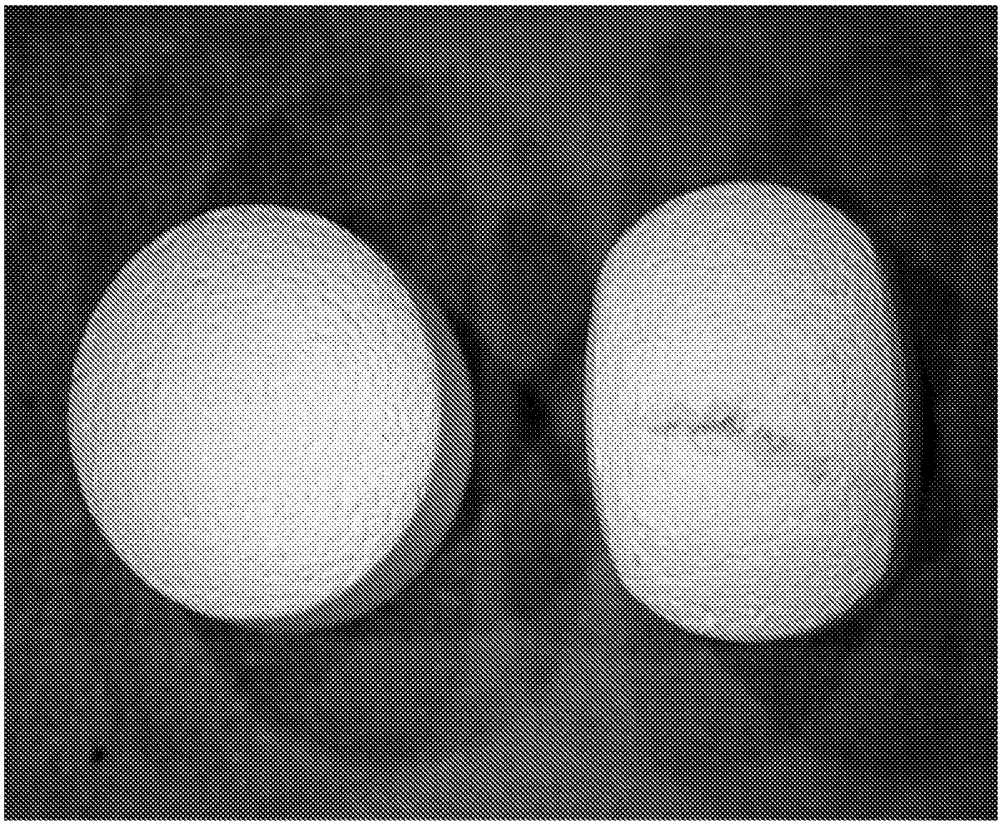


Fig. 1

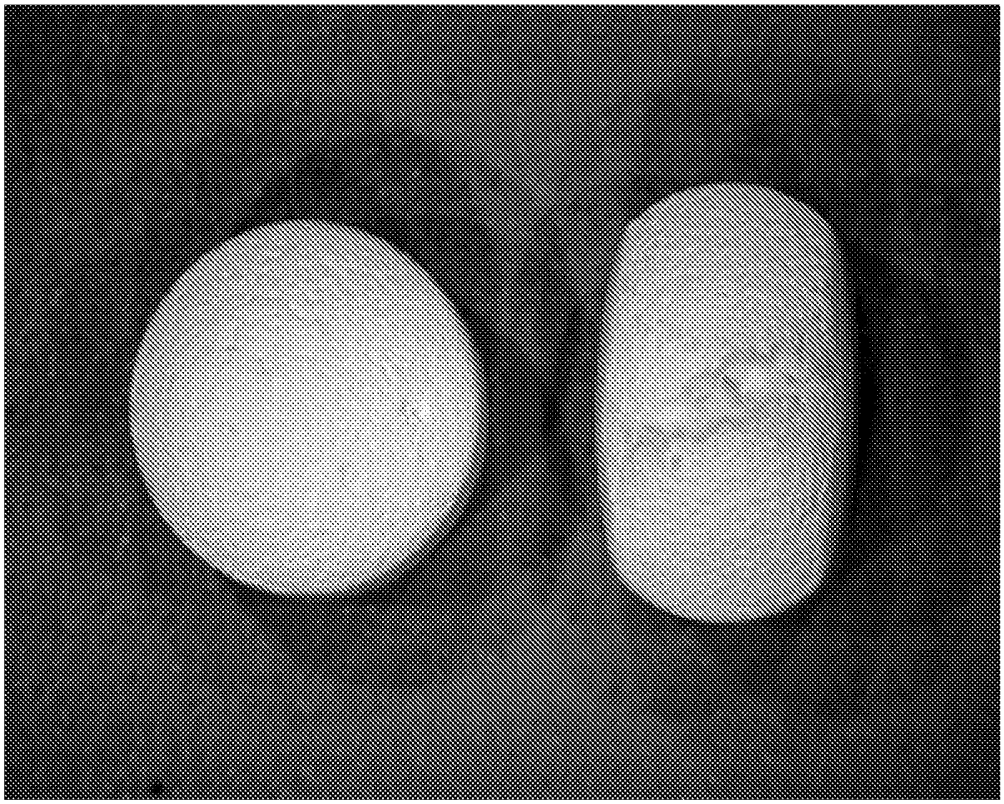


Fig. 2

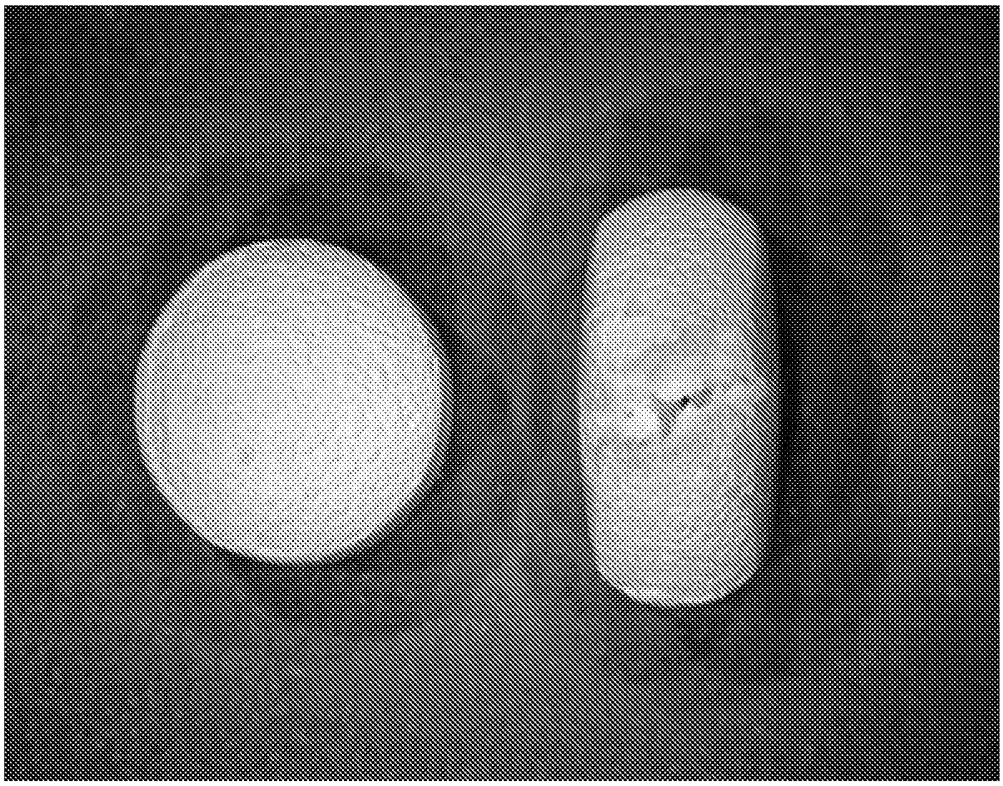


Fig. 3

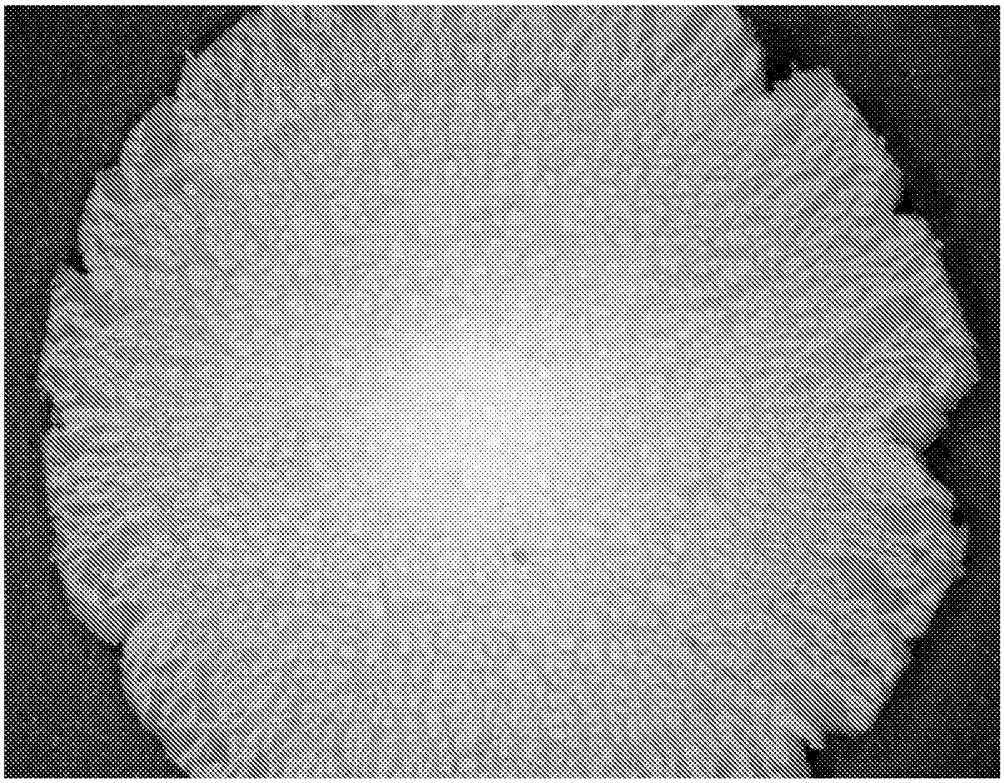


Fig. 4

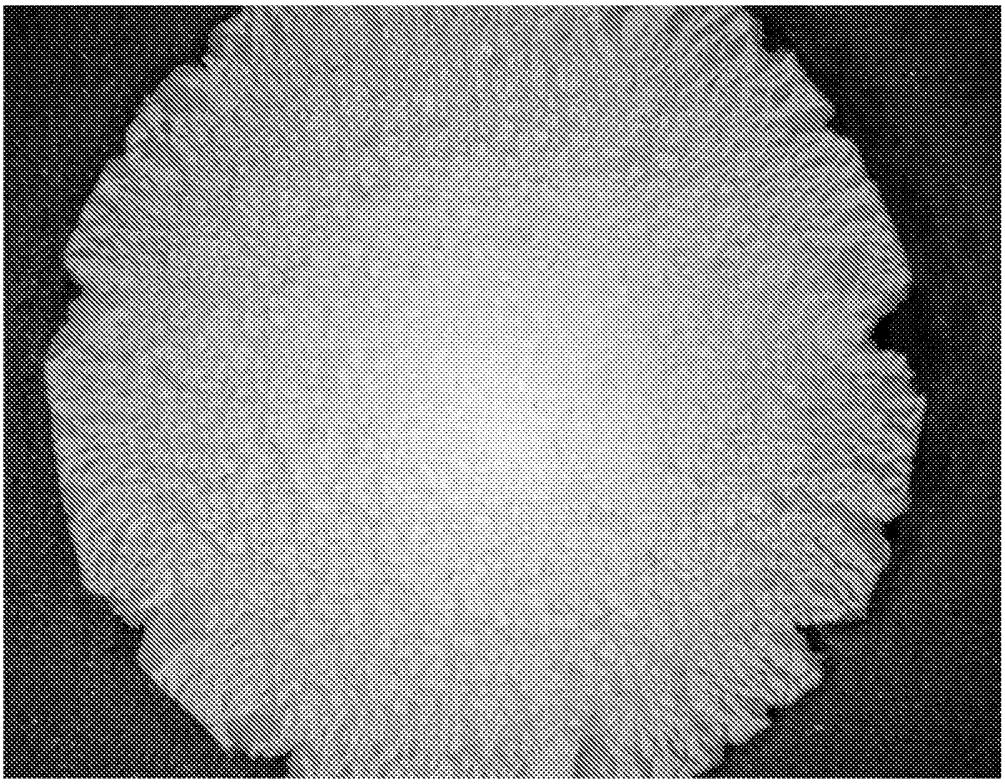


Fig. 5

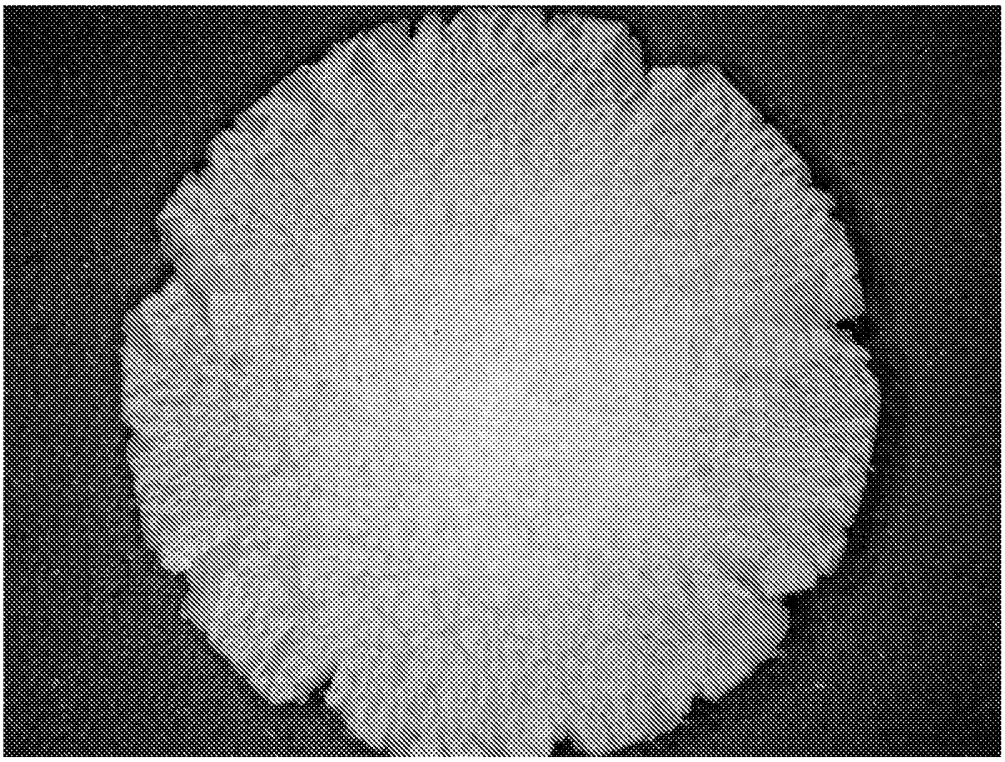


Fig. 6

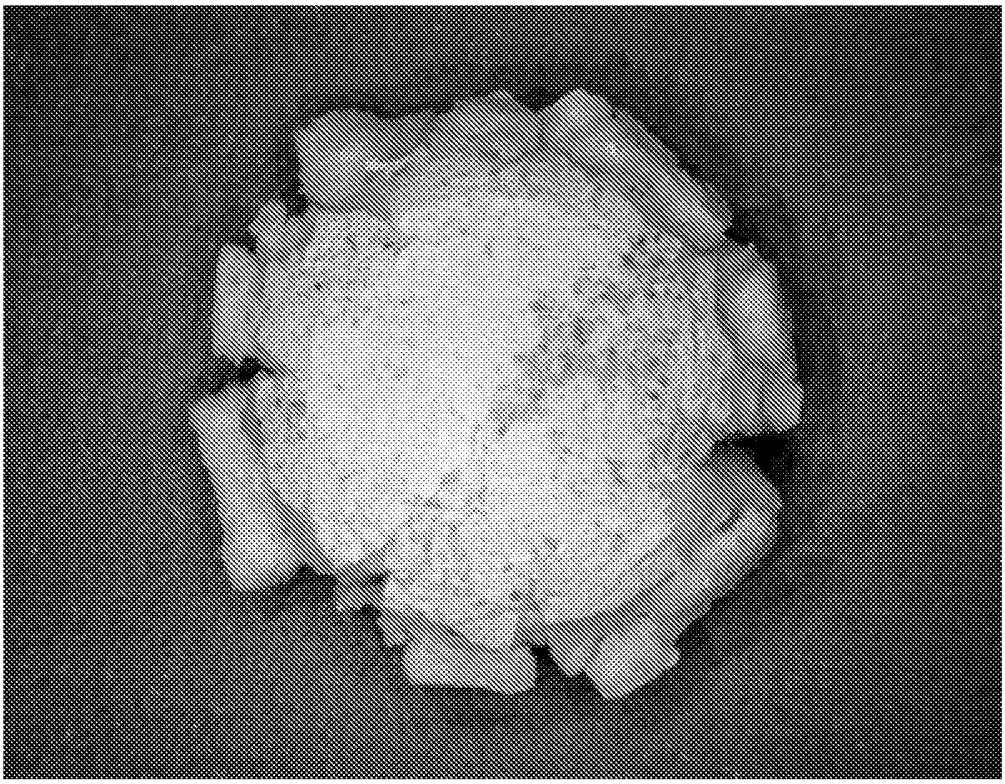


Fig. 7

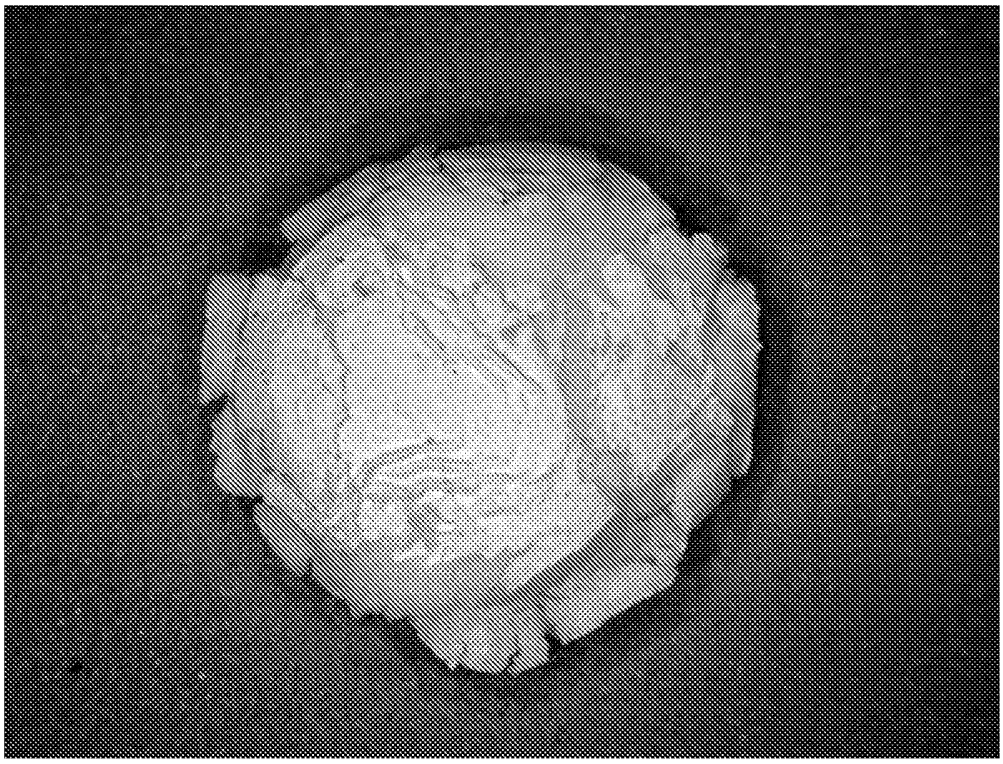


Fig.8



Fig. 9

Cura do exemplo 13.1

Perfil de Temperaturas

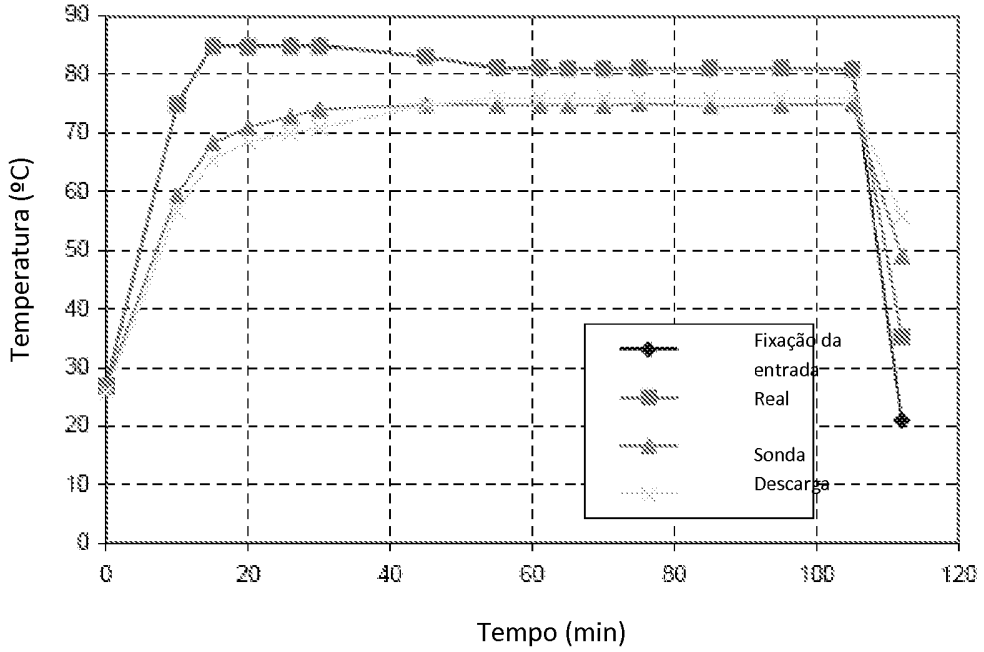


Fig. 10

Cura do Exemplo 13.2

Perfil de Temperaturas

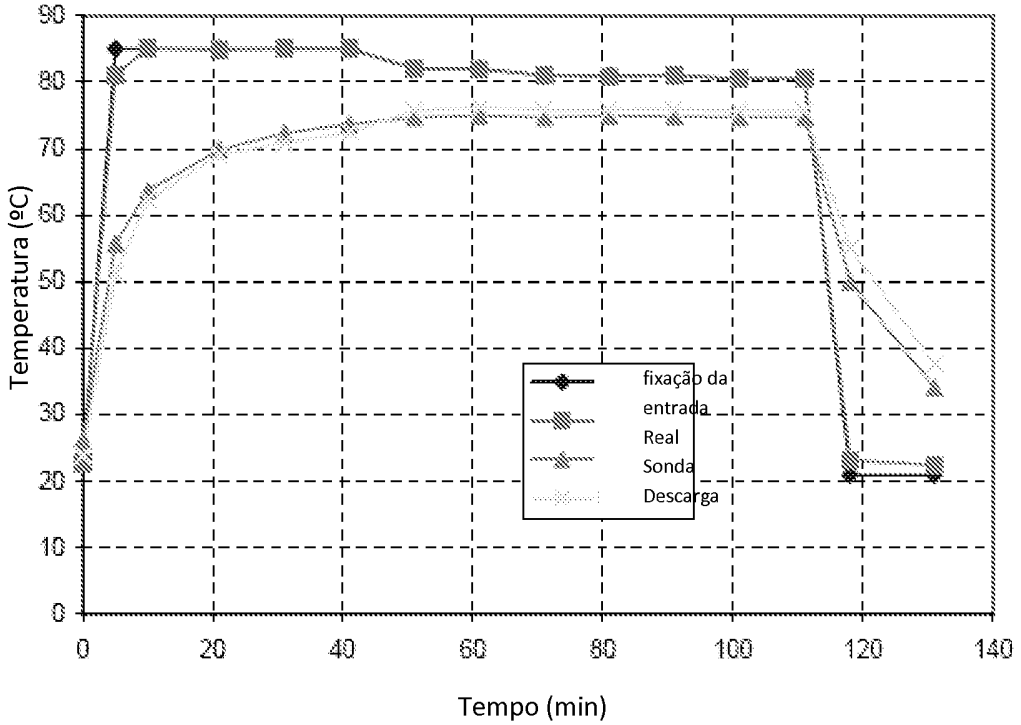


Fig. 11

Cura do exemplo 13.3

Perfil de Temperaturas

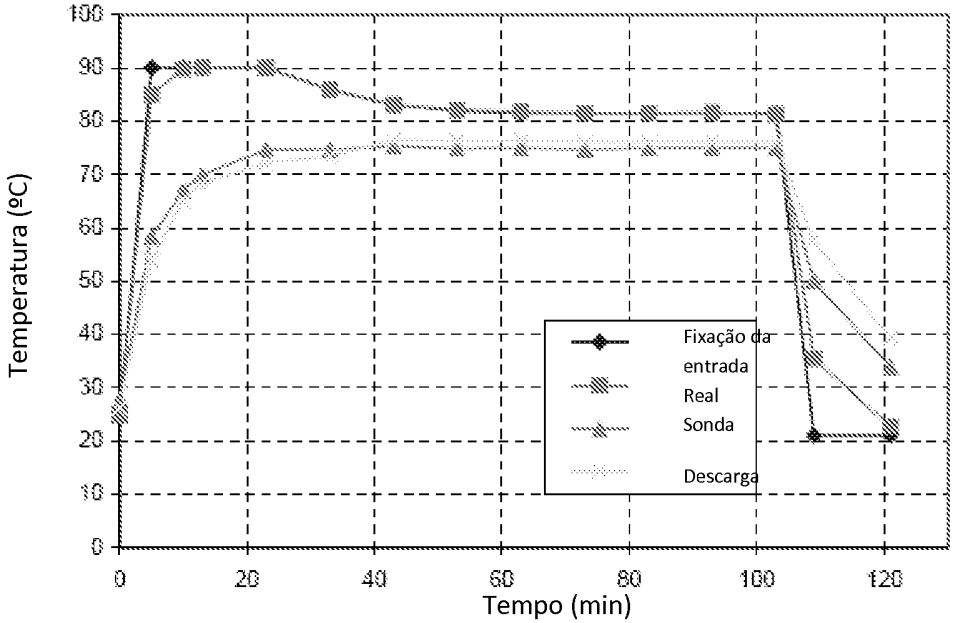


Fig. 12

Cura do exemplo 13.4

Perfil de Temperaturas

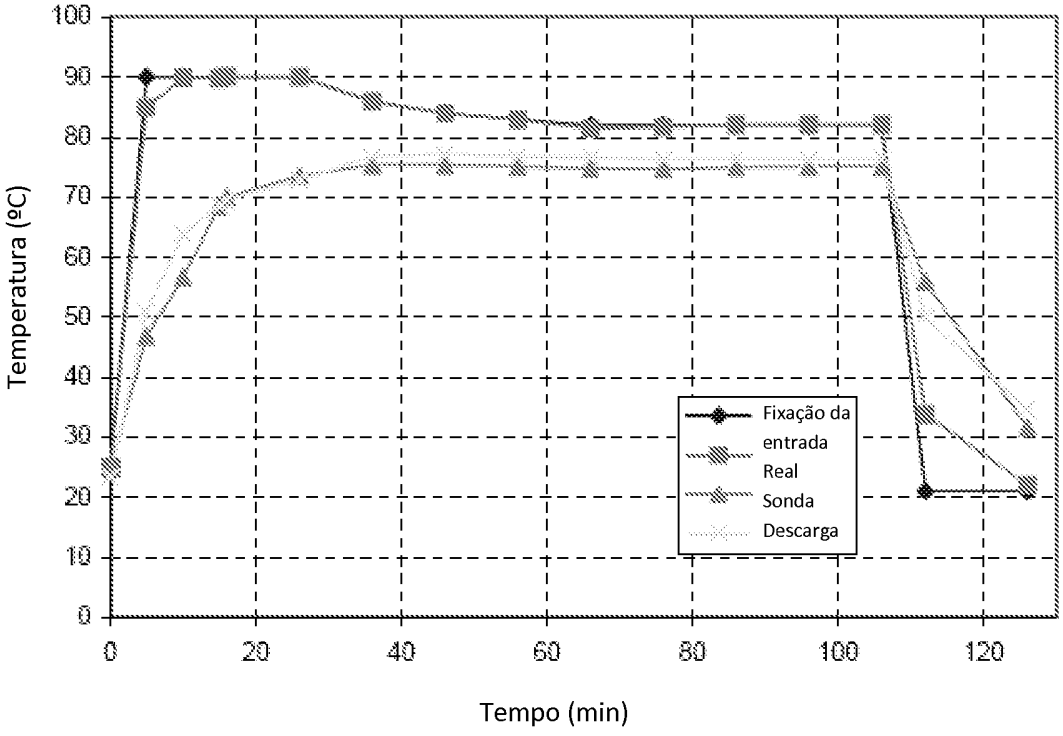


Fig. 13

Cura do exemplo 13.5

Perfil de temperaturas

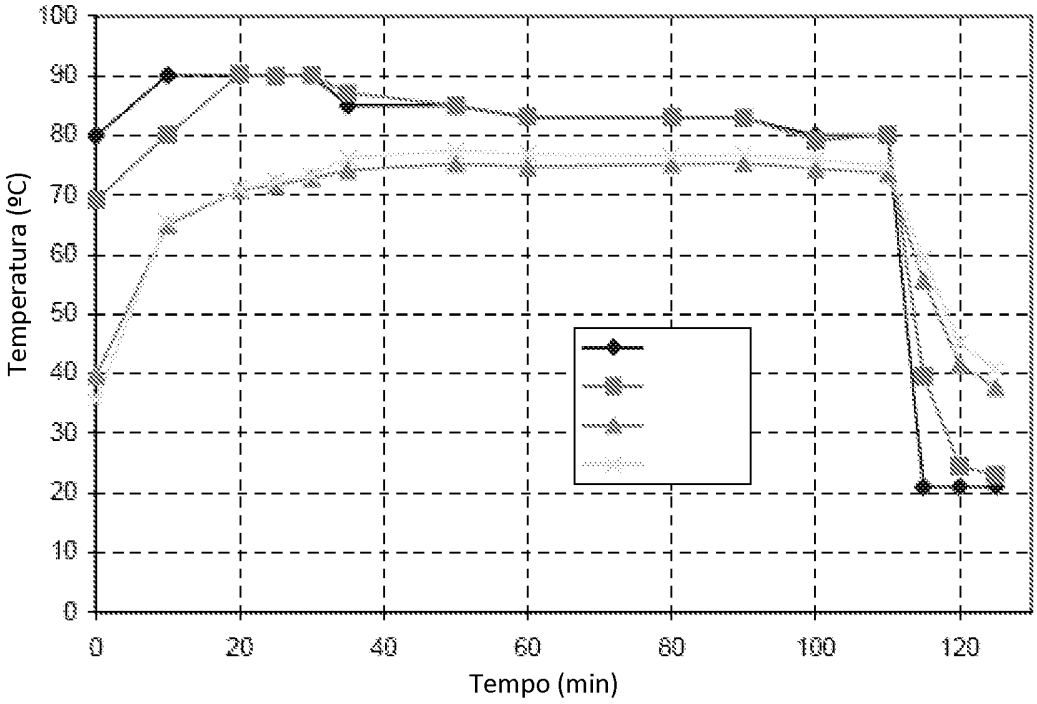


Fig. 14

Cura do Exemplo 14.1

Perfil de Temperaturas

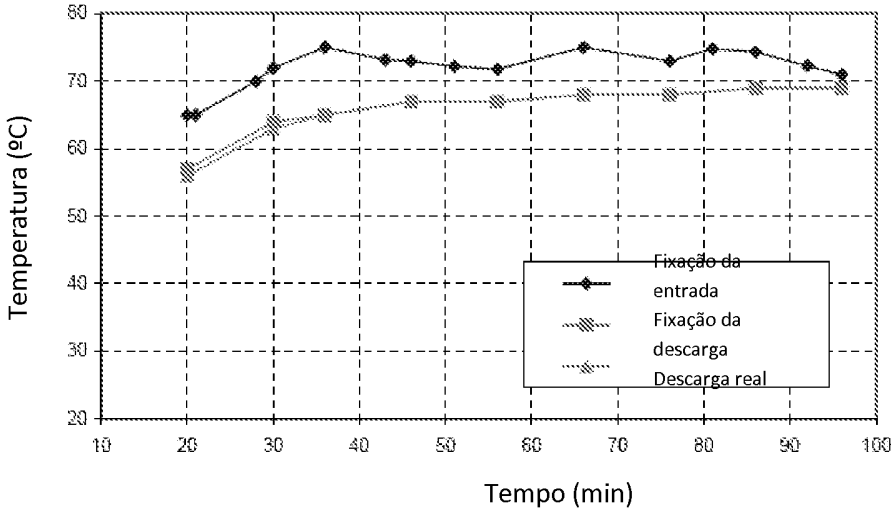


Fig. 15

Cura do exemplo 14.2

Perfil de Temperaturas

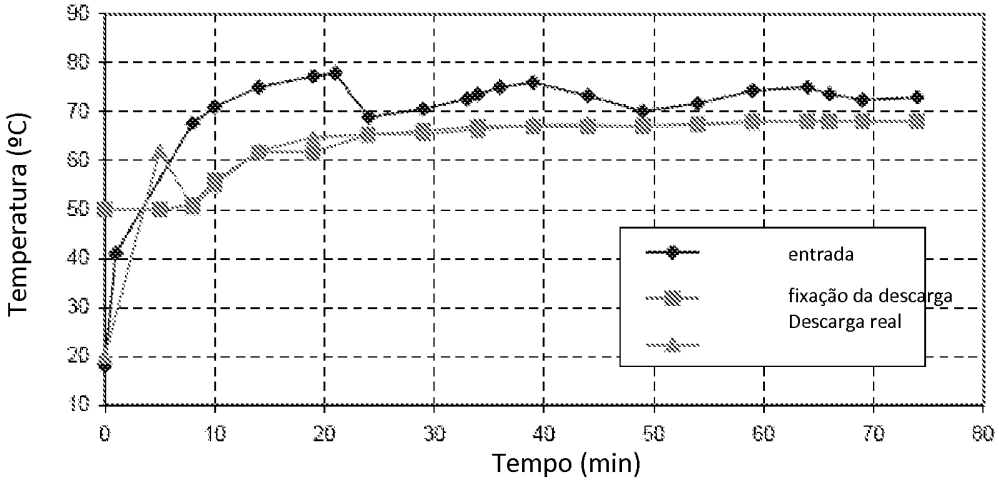


Fig. 16

Cura do exemplo 14.3

Perfil de Temperaturas

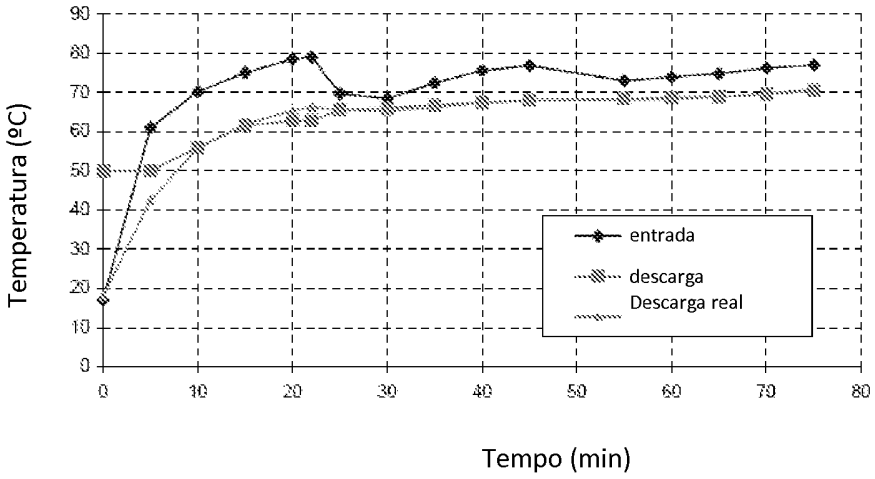


Fig. 17

Cura do exemplo 14.4

Perfil de temperaturas

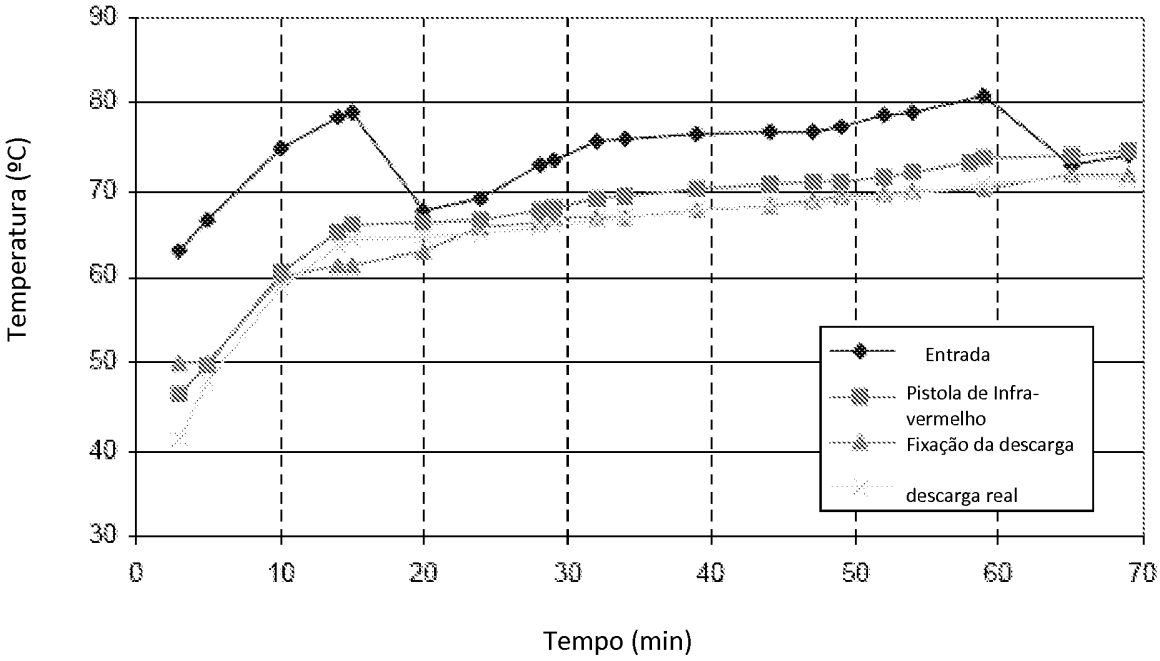


Fig. 18

Cura do exemplo 14.5

Perfil de Temperaturas

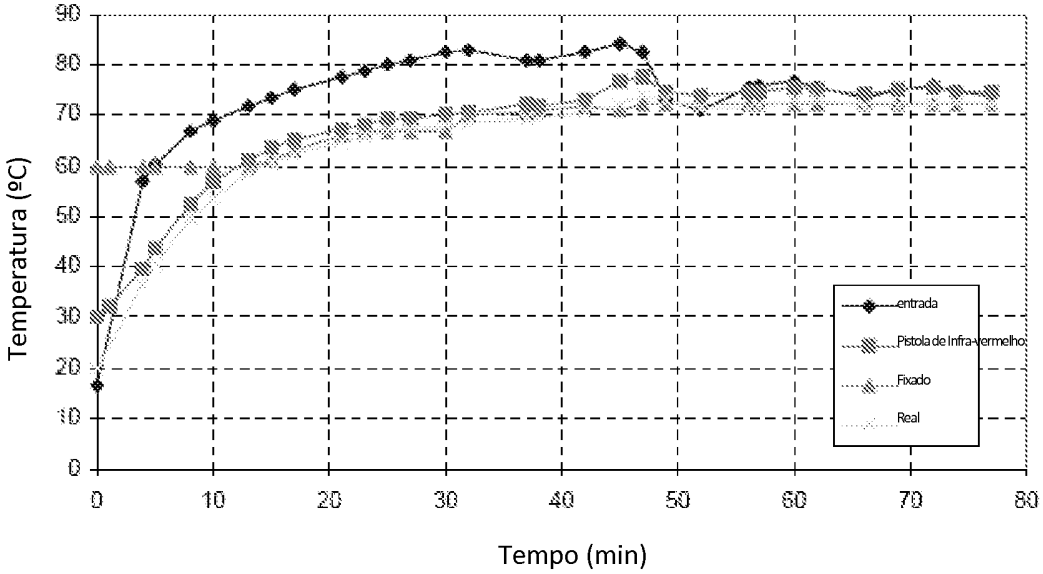


Fig. 19

Exemplo 20

Teste de Indentação do comprimido do exemplo 13.1

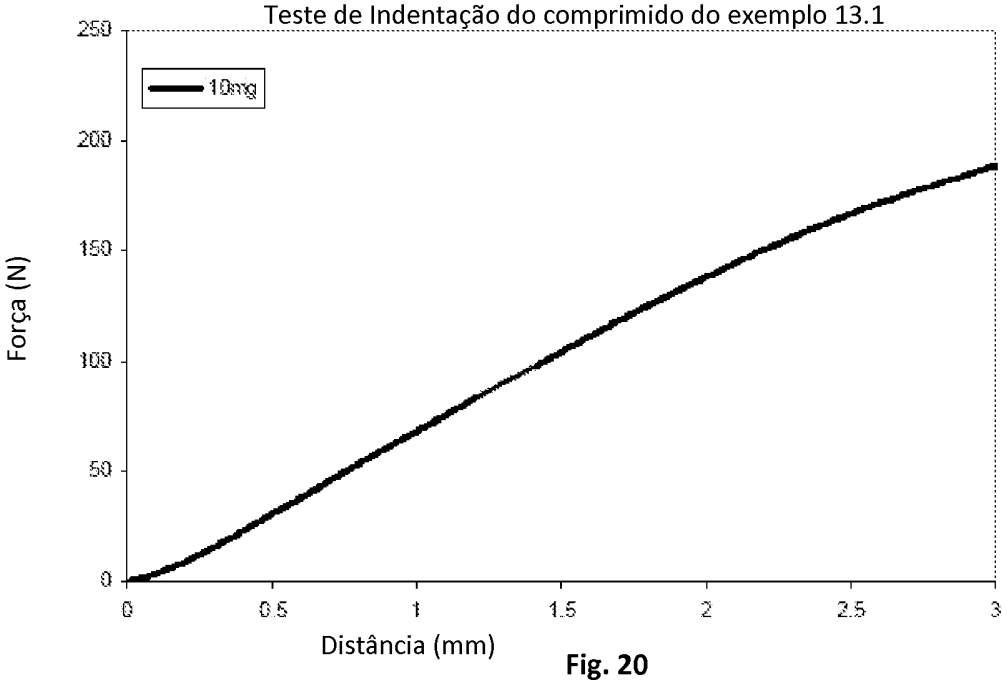


Fig. 20

Exemplo 20

Teste de Indentação do comprimido do exemplo 13.2

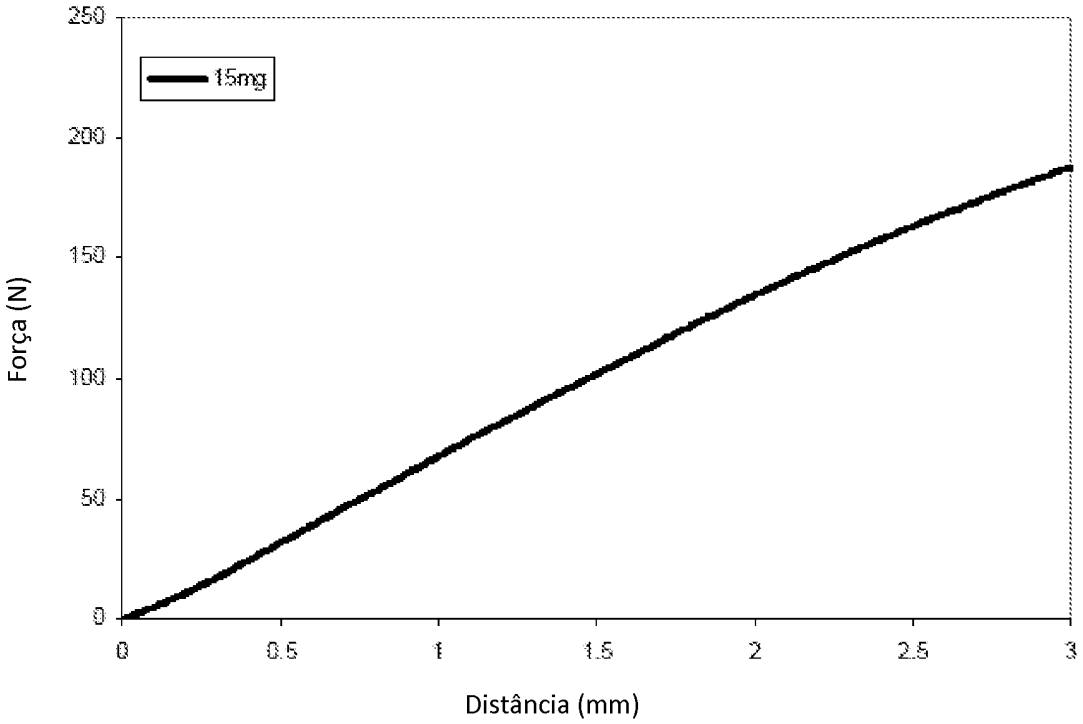


Fig. 21

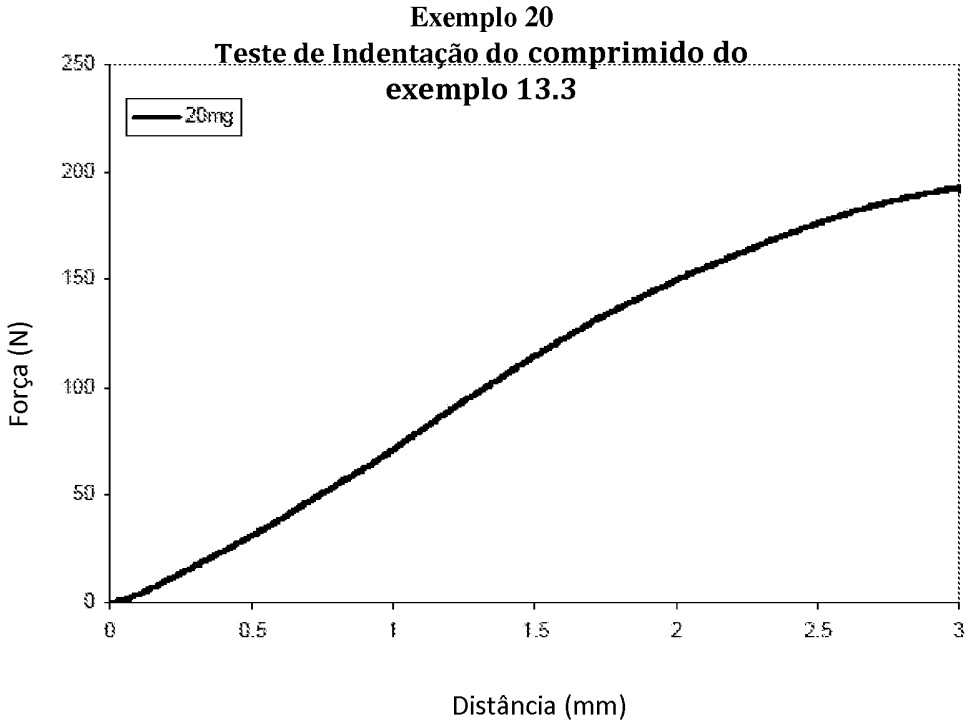

Exemplo 20
Teste de Indentação do comprimido do exemplo 13.3
20mg
250
200
150
100
50
0
Força (N)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
Distância (mm)

Fig. 22

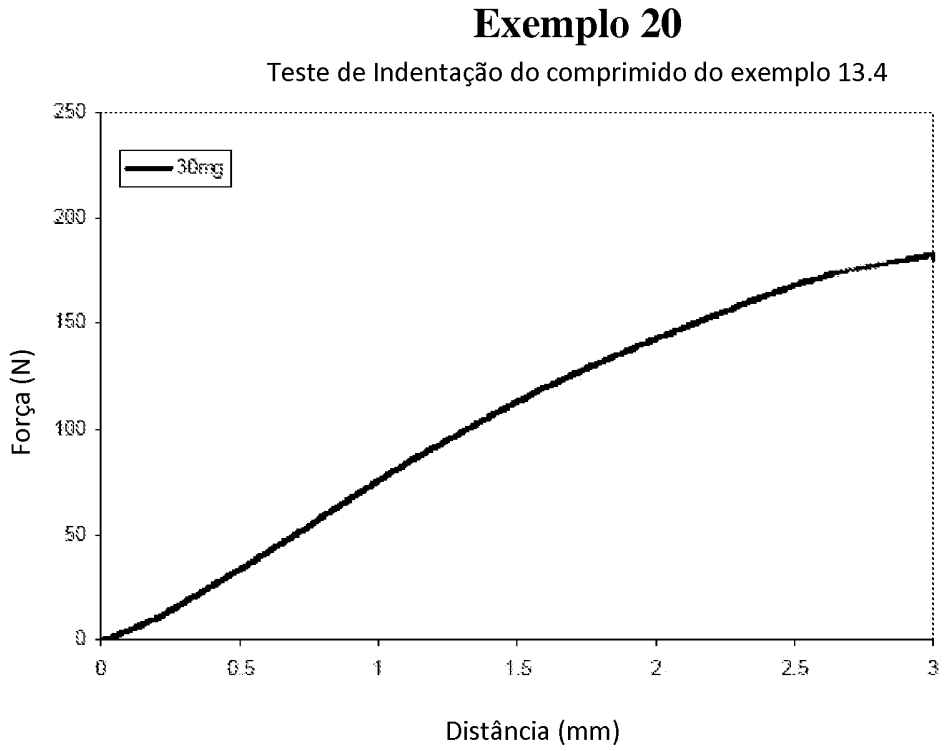

Exemplo 20
Teste de Indentação do comprimido do exemplo 13.4
30mg
250
200
150
100
50
0
Força (N)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
Distância (mm)

Fig. 23

Exemplo 20

Teste de Indentação do comprimido do exemplo 13.5

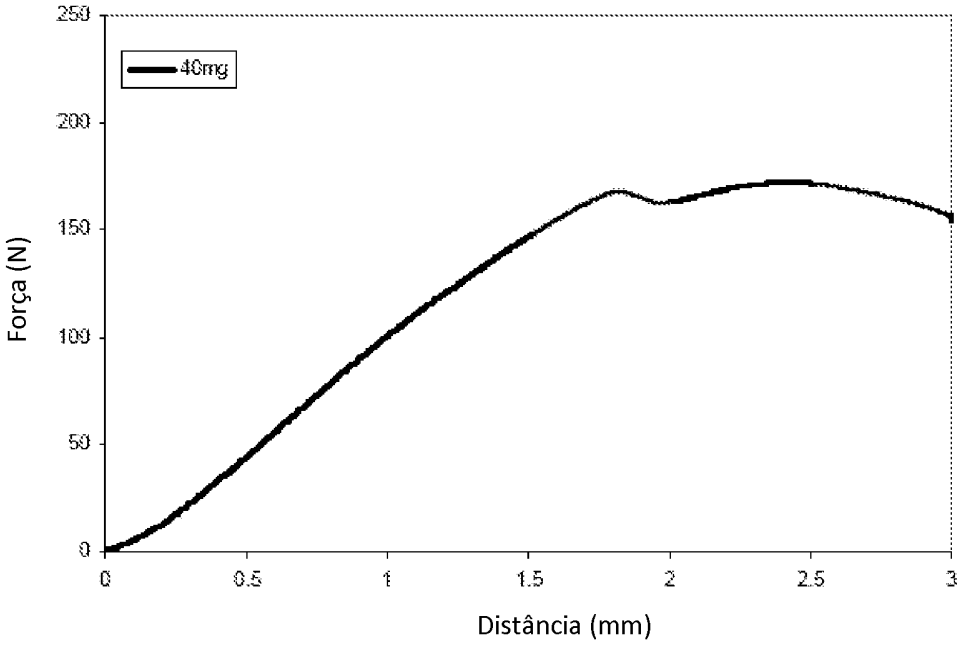


Fig. 24

Exemplo 20

Teste de indentação do comprimido do exemplo 17.1

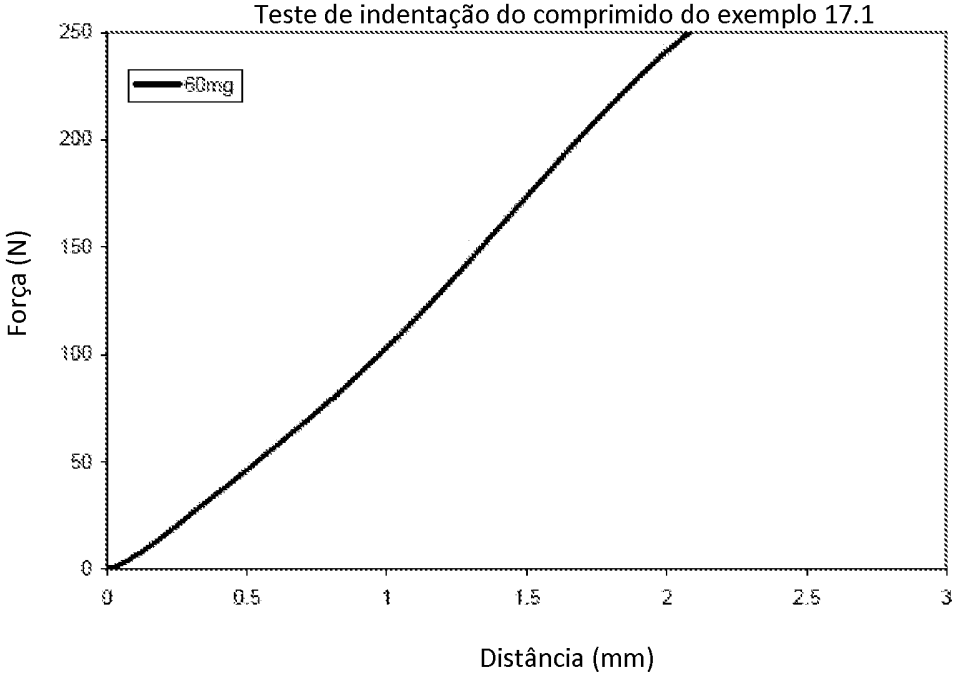


Fig. 25

Exemplo 20

Teste de Indentação do comprimido do exemplo 18.2

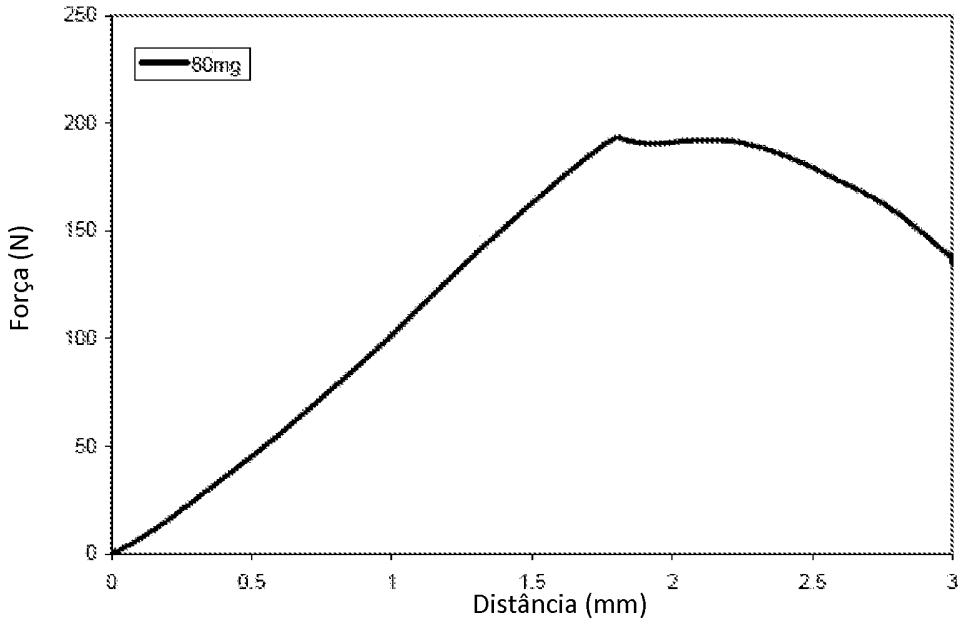


Fig. 26

Exemplo 20

Teste de indentação do comprimido do exemplo 14.1

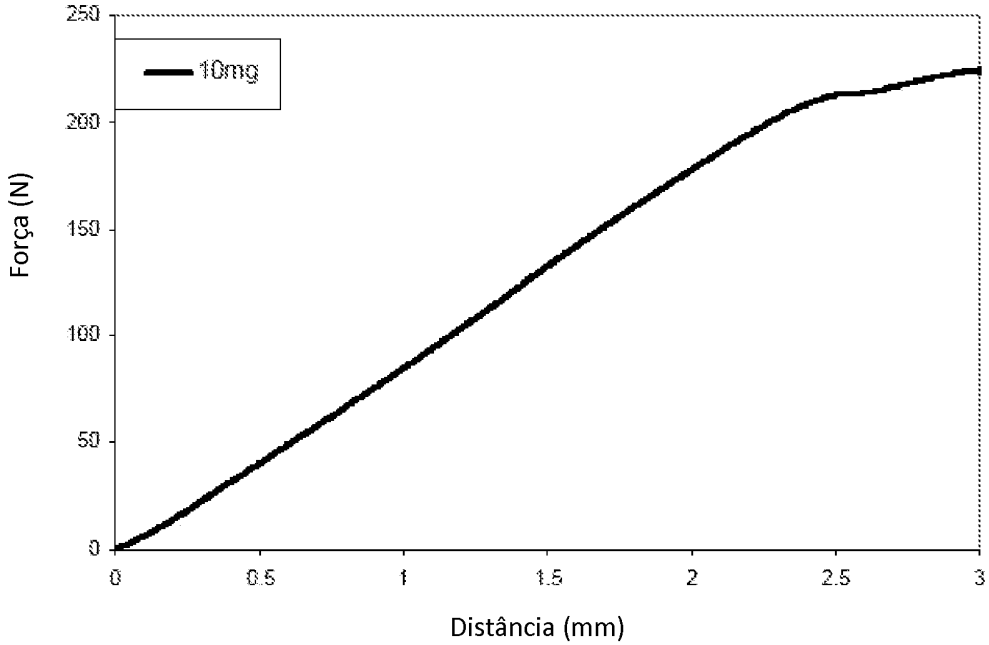


Fig. 27

Exemplo 20

Teste de indentação do comprimido do exemplo 14.2

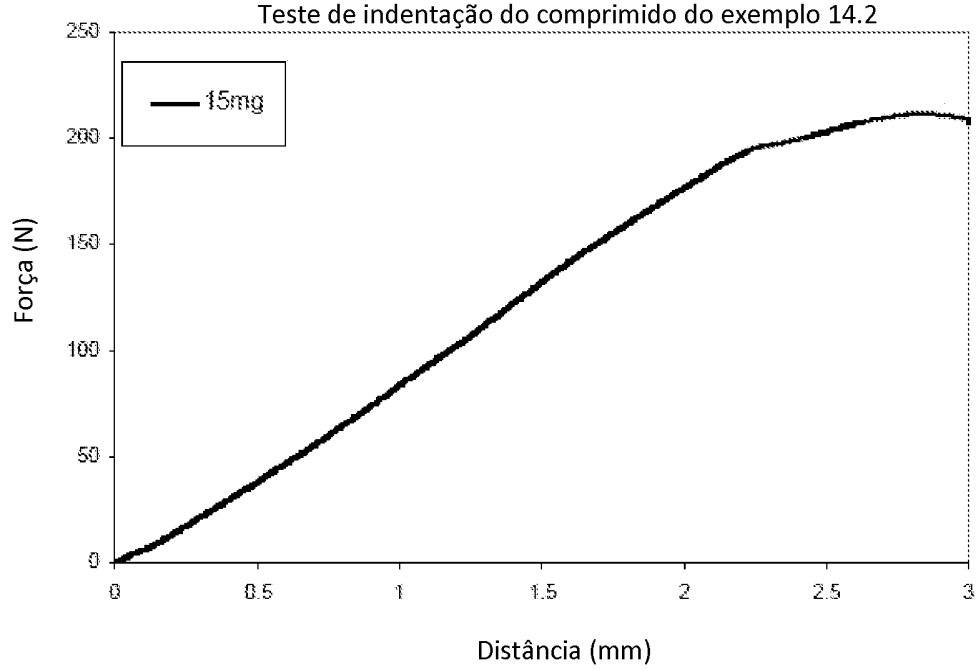


Fig. 28

Exemplo 20

Teste de indentação do comprimido do exemplo 14.3

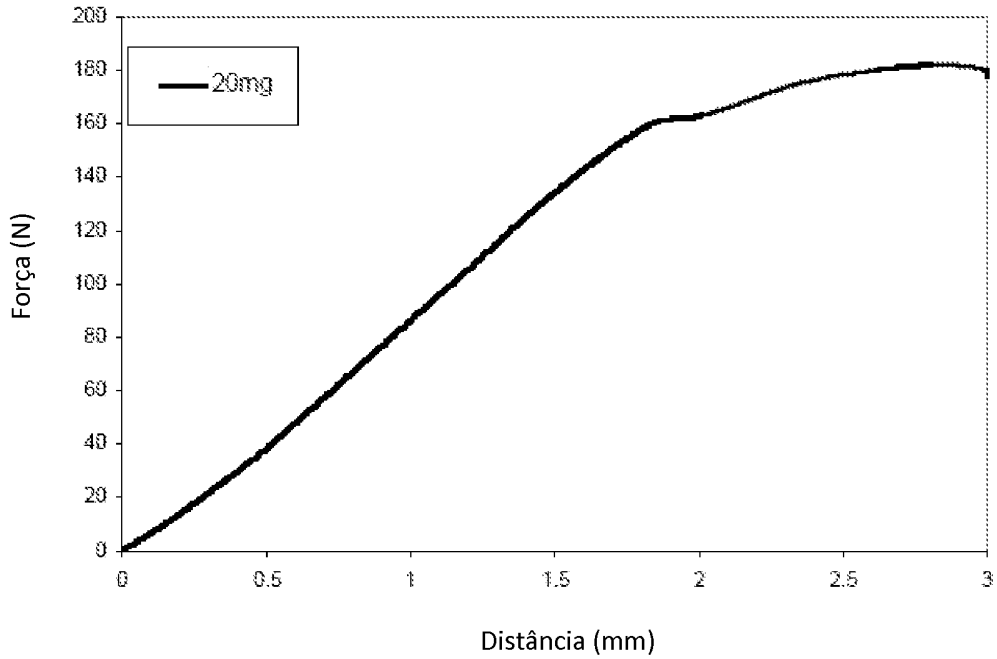


Fig. 29

Exemplo 20

Teste de indentação do comprimido do exemplo 14.4

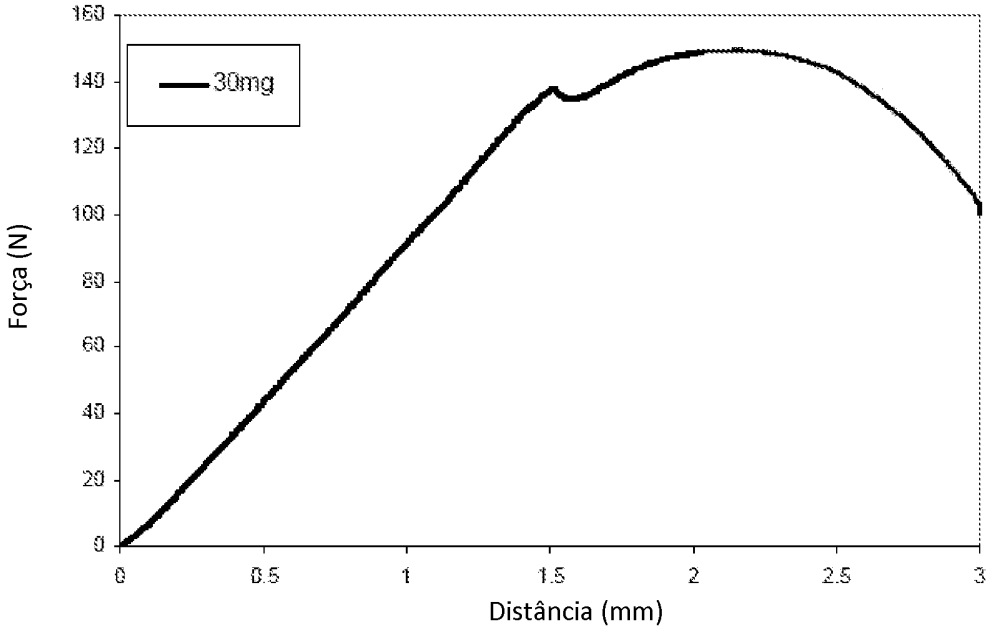


Fig. 30

Exemplo 20

Teste de indentação do comprimido do exemplo 14.5

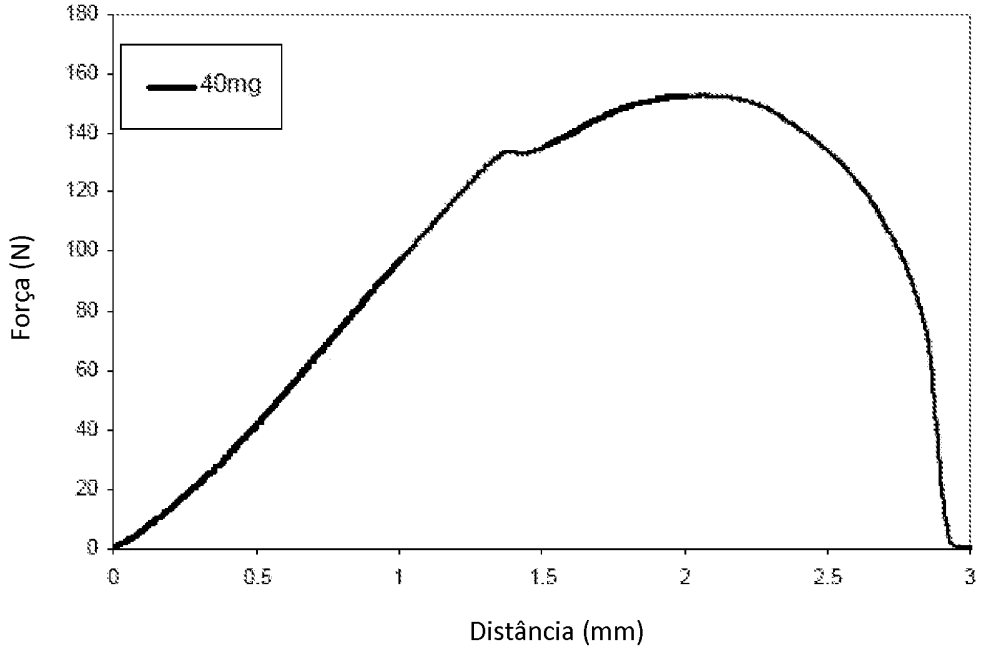


Fig. 31

Exemplo 20

Teste de indentação do comprimido do exemplo 16.1

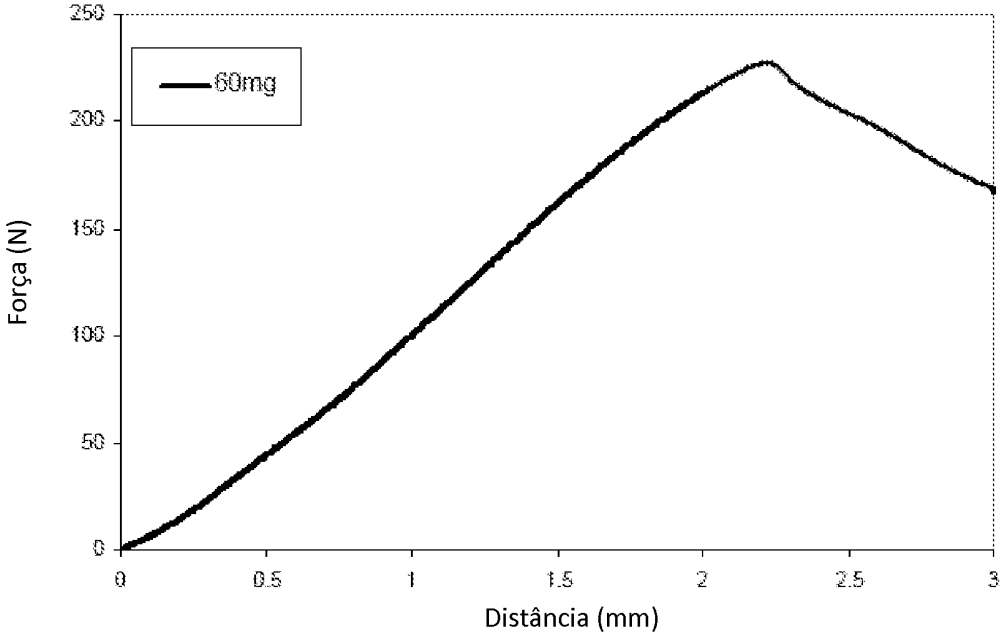


Fig. 32

Exemplo 20

Teste de indentação do comprimido do exemplo 16.2

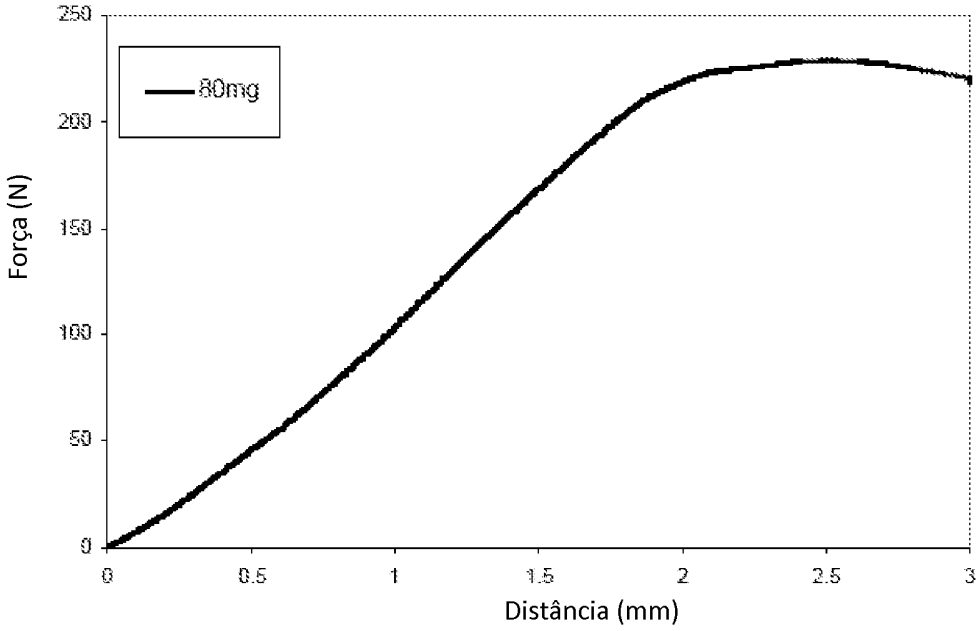


Fig. 33

Exemplo 21 Teste de Indentação

Comparação de OxyContin™ 60 mg e do comprimido do exemplo 16.1

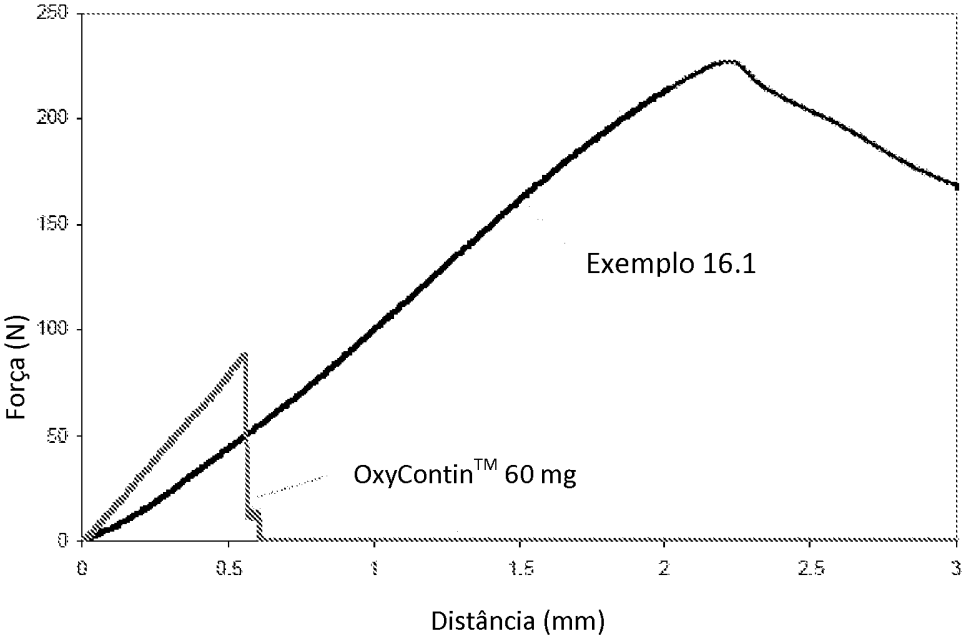


Fig. 34

Exemplo 21 Teste de Indentação

Comparação de OxyContin™ 80 mg e do comprimido do exemplo 16.2

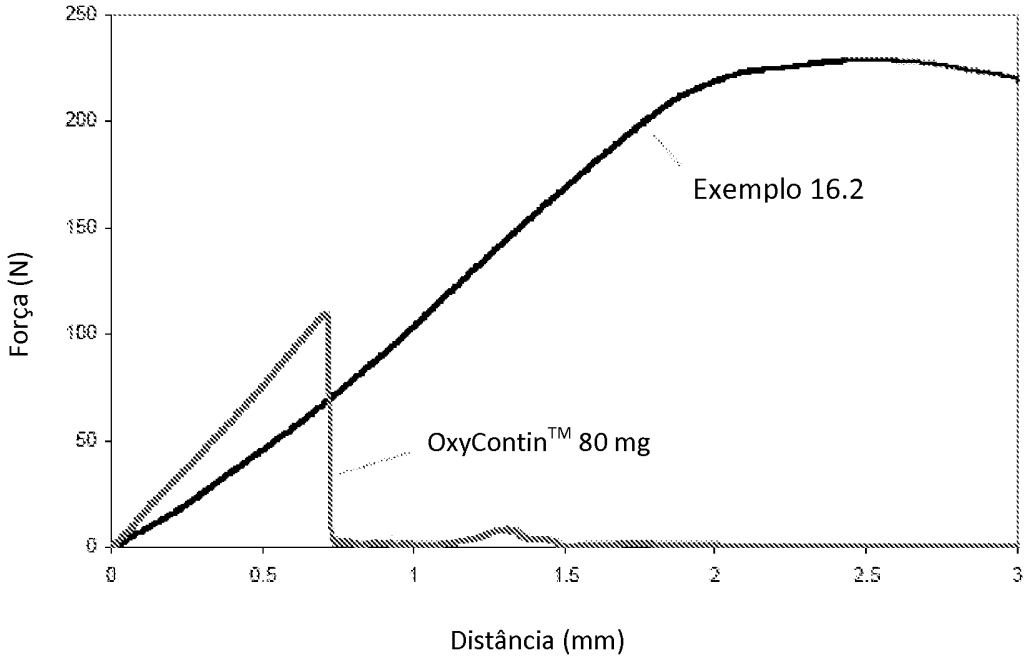
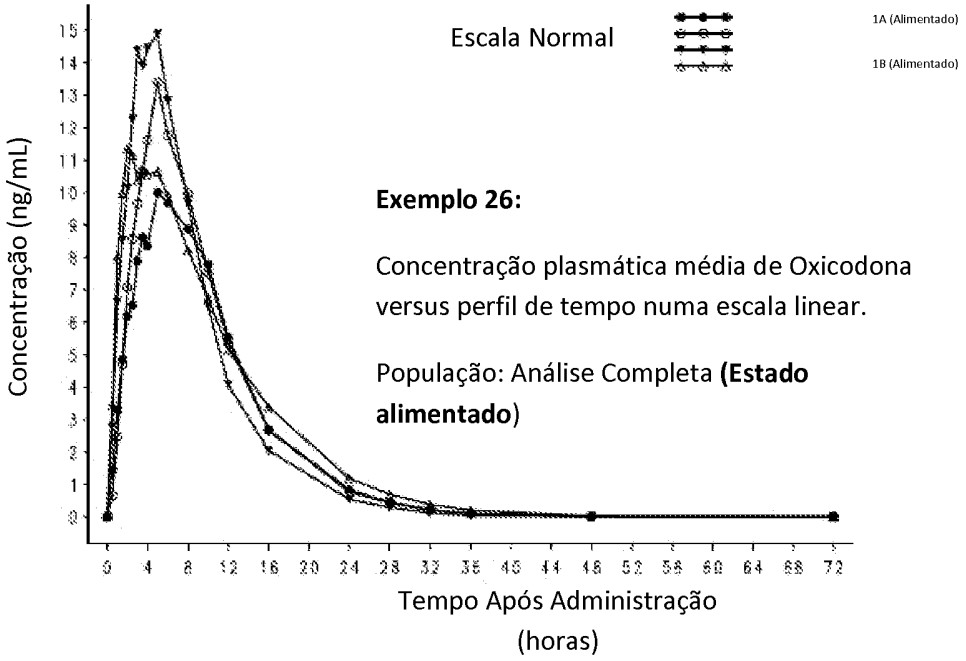


Fig. 35

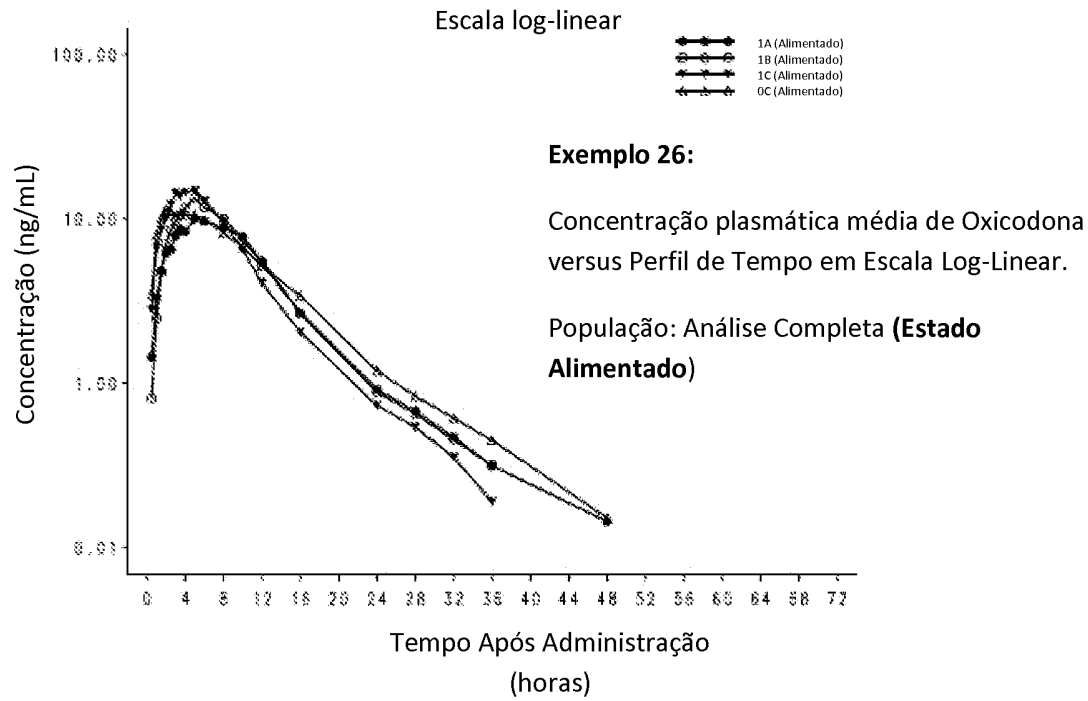


Exemplo 26:

Concentração plasmática média de Oxicodona versus perfil de tempo numa escala linear.

População: Análise Completa **(Estado alimentado**)

Fig. 36

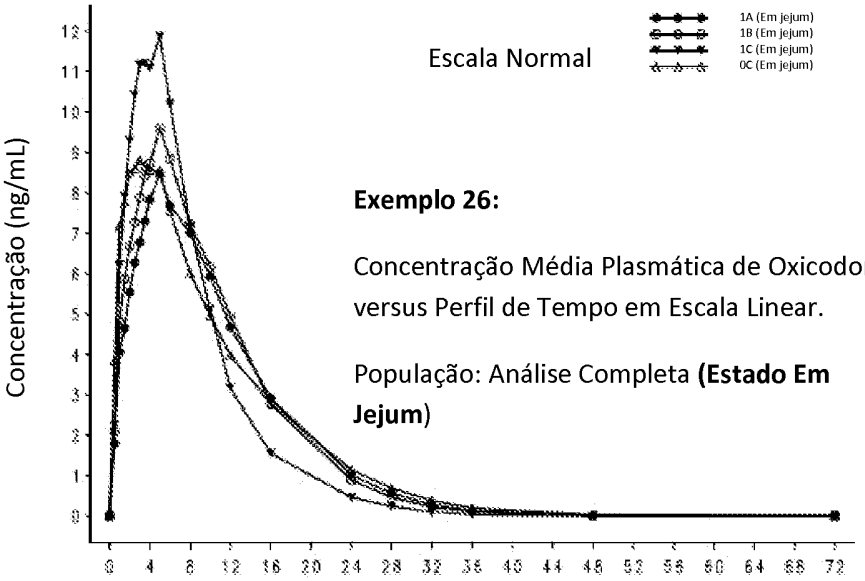


Exemplo 26:

Concentração plasmática média de Oxicodona versus Perfil de Tempo em Escala Log-Linear.

População: Análise Completa **(Estado Alimentado**)

Fig. 37

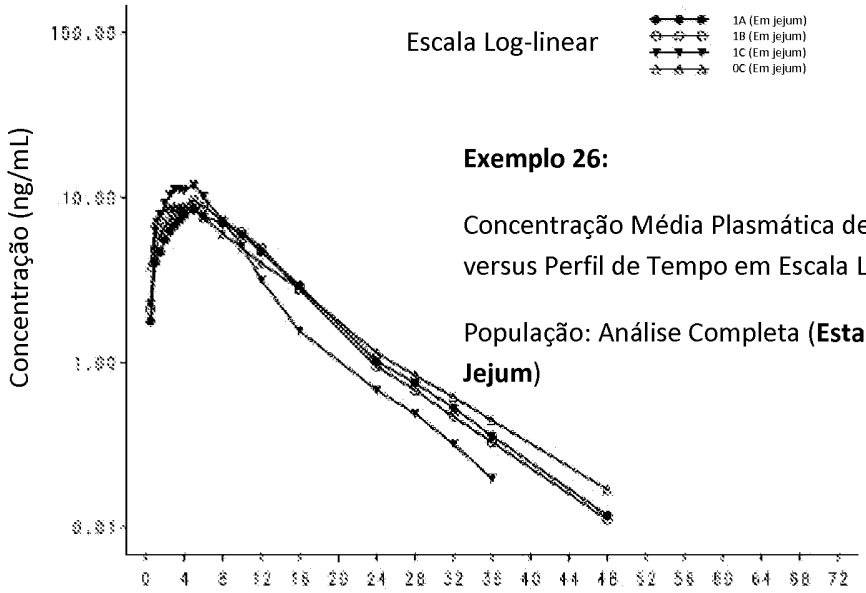


Exemplo 26:

Concentração Média Plasmática de Oxicodona versus Perfil de Tempo em Escala Linear.

População: Análise Completa **(Estado Em Jejum**)

Fig. 38



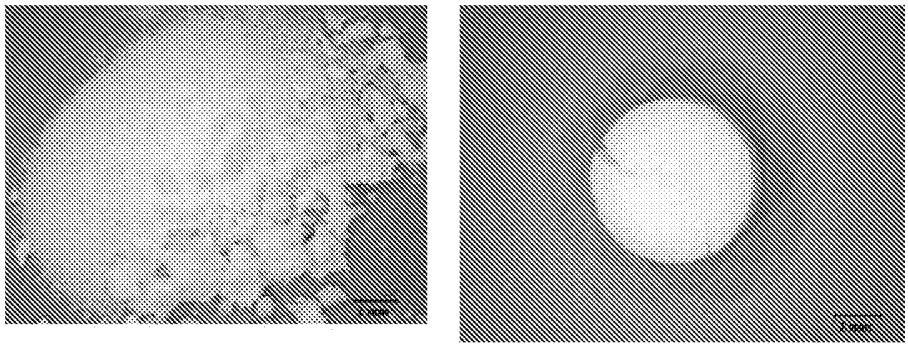
Exemplo 26:

Concentração Média Plasmática de Oxicodona versus Perfil de Tempo em Escala Log-Linear.

População: Análise Completa (**Estado Em Jejum**)

Fig. 39

Exemplo 27: Imagens representativas dos comprimidos esmagados



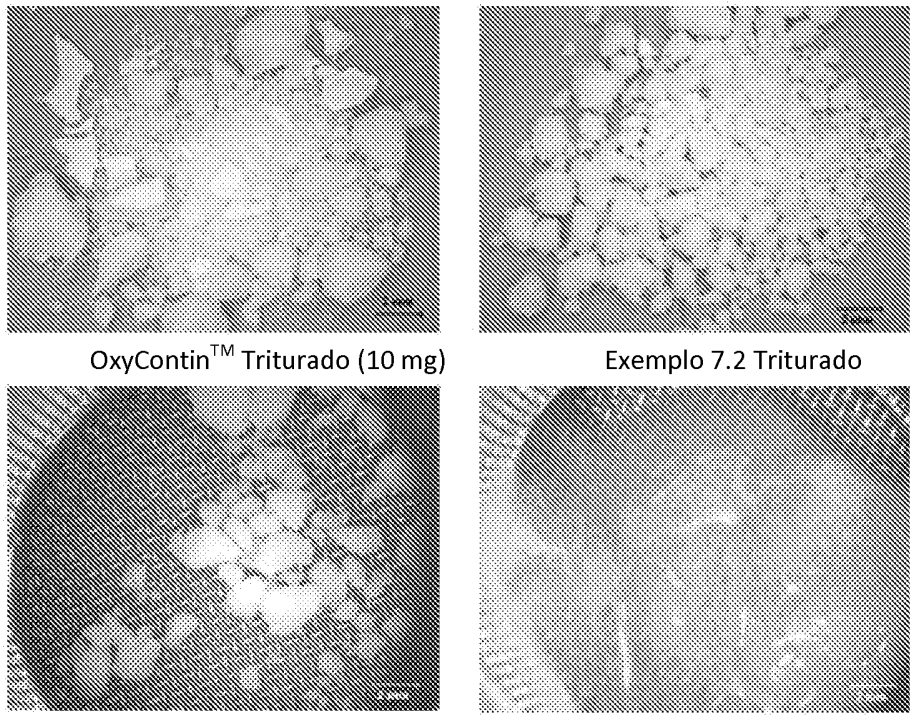
OxyContin™ Esmagado (10 mg)

Exemplo 7.2 Esmagado

Fig. 40

Exemplo 27: Imagens representativas do exemplo 7.2 triturado

e de OxyContin™ comprimidos de 10 mg antes e depois de 45 minutos de dissolução



OxyContin™ Triturado (10 mg)

Exemplo 7.2 Triturado

OxyContin™ Triturado (10 mg) após 45 minutos de dissolução

Exemplo 7.2 Triturado após 45 minutos de dissolução

Fig. 41

Exemplo 27: **Perfis de Dissolução dos Comprimidos do Exemplo 7.2 Triturado e de OxyContin™ Triturado (10 mg).**

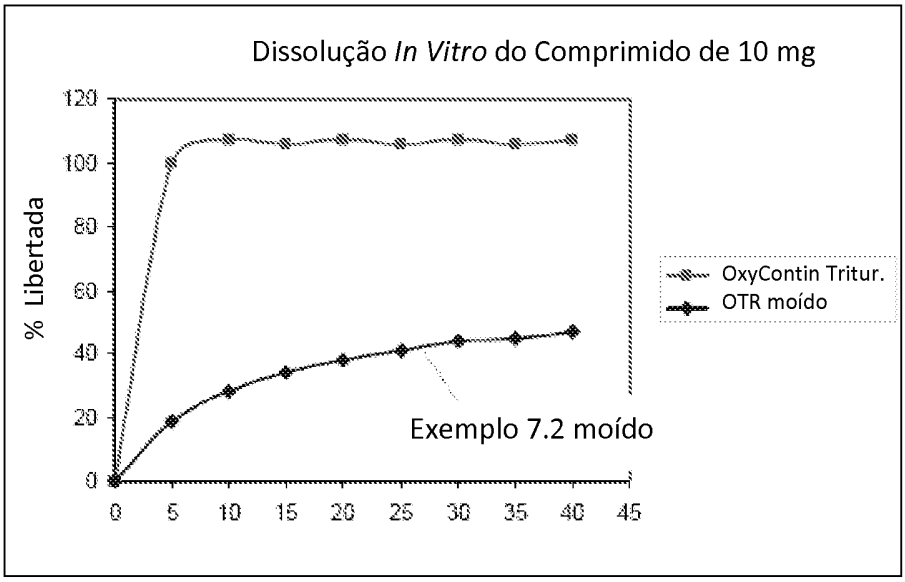


Fig. 42

Exemplo 27: **Gráficos de Distribuição de Tamanhos de Partículas dos Comprimidos moídos**

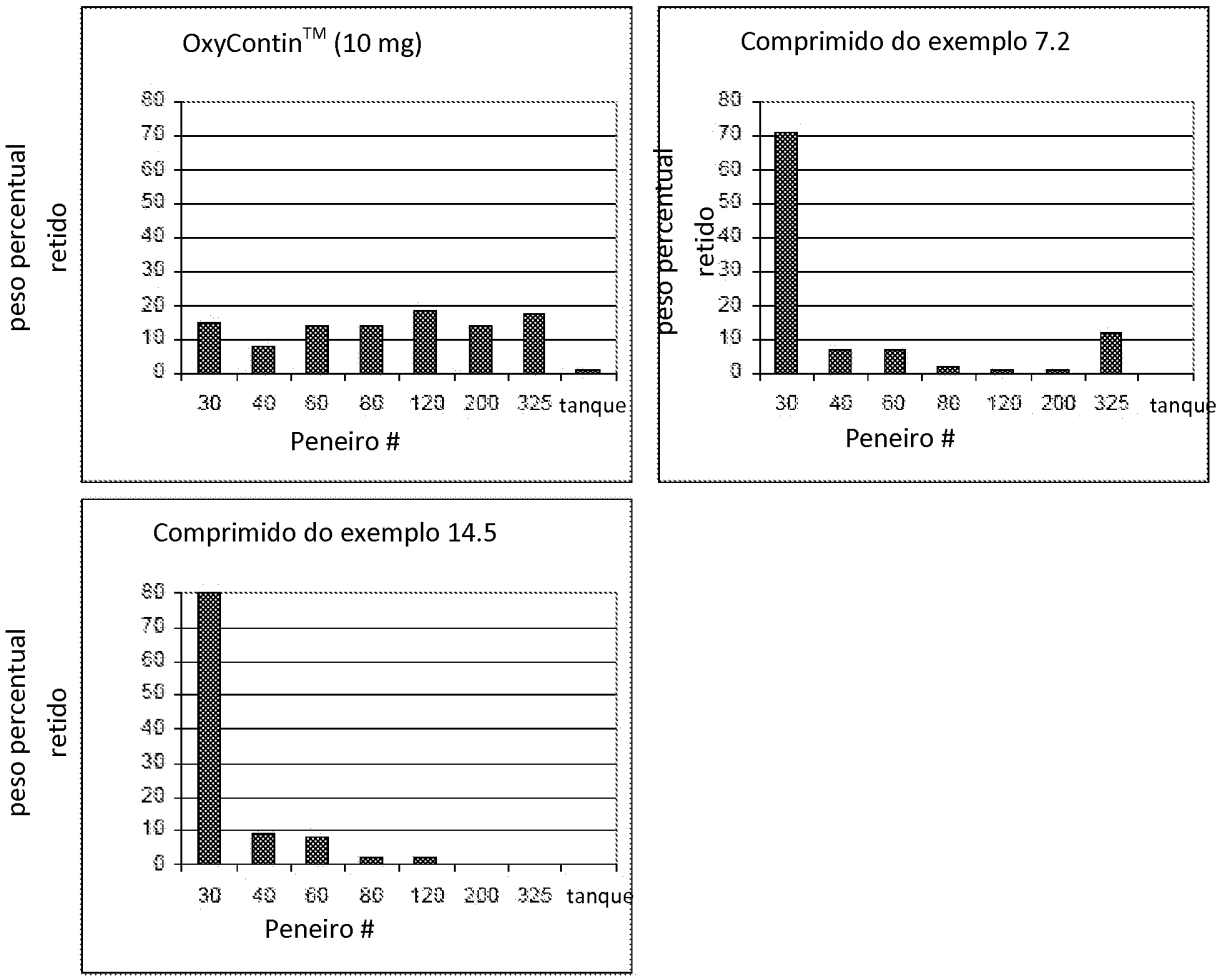


Fig. 43