



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

(21) PI 0721940-7 A2



* B R P I 0 7 2 1 9 4 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 20/07/2007

(43) Data da Publicação: 18/03/2014
(RPI 2254)

(51) Int.Cl.:

A61K 9/28
A61K 31/00

(54) Título: FORMULAÇÕES DE ANALGÉSICOS
OPIÓIDES CONFINADOS E NÃO-OPIÓIDES

(57) Resumo:

(73) Titular(es): Abbott Gmbh & Co. Kg

(72) Inventor(es): Friedrich W. Richter, Gerd Woehrle, Joerg Breitenbach, Joerg Rosenberg, SALIH DURAK, SANDEEP DUTTA, Thomas Y. Kessler, Wei Liu

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel-Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2007073957 de
20/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2009/014534de
29/01/2009

“FORMULAÇÕES DE ANALGÉSICOS OPIÓIDES CONFINADOS E NÃO-OPIÓIDES”

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere às composições para administração oral. Preferivelmente, a invenção ensina pelo menos uma composição resistente a abuso para distribuição de um medicamento com potencial de abuso, método relacionados de reparo dessas formas de dosagem e métodos de tratamento de um paciente necessitado disso compreendendo a administração das composições da invenção ao paciente. Mais preferivelmente, essas composições incluem pelo menos um analgésico não-opióide e pelo menos um analgésico opióide confinado.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O abuso de drogas de prescrição se tornou um problema de saúde pública em muitas comunidades. Opióides é uma classe comum de fármacos que está sujeita ao abuso. Opióides é a principal classe de analgésicos usados no gerenciamento de dor moderada a severa nos Estados Unidos da América devido à sua eficácia, facilidade de titulação e proporção risco/benefício favorável. Um dos efeitos da administração de opióides é a capacidade de tais fármacos em alguns indivíduos de alterar o humor e sensação de modo a proporcionar a sensação desejável de “bem estar” dissociada dos efeitos de melhora terapêutica. O abuso ilícito repetido ainda faz com que certos usuários sejam adictos aos opióides. Semelhantemente aos opióides, muitas outras classes de fármacos também estão sujeitas ao abuso, embora os padrões e efeitos do abuso variem.

Concordantemente, na técnica vários métodos e formulações foram descritos para reduzir ou eliminar vários padrões de abuso, tais como os relacionados com a colocação de dose acidental ou intencional no álcool, extração e inalação, etc.

O Pedido de Patente Americana 11/625.705 e o Pedido PCT/US07/60864, depositados no dia 22 de janeiro de 2007, os quais são aqui incorporados por referência nas suas totalidades para todos os propósitos, descrevem vários métodos e composições de formulações resistentes ao abuso com fármacos de abuso. Nesses pedidos de patente, um programa de varredura de formulação extensivo foi usado para identificar formulações de extrudato adequadas exibindo dissolução de fármaco *in vitro* bifásica (> de 30% depois de 1 h, > de 80% depois de 8 h) para o fármaco narcótico bitartarato de hidrocodona 2,5-hidratado. Entretanto, foi descoberto que a dissolução do fármaco do segundo agente não atende ao critério acima para a dissolução de fármaco bifásica (com > de 30% depois de 1 h, > de 80% depois de 8 h) em relação ao acetaminofeno, a.k.a. paracetamol ou APAP. Embora ambos os fármacos, bitartarato de hidrocodona 2,5-hidratado e acetaminofeno foram extrusados e acetinados de uma mistura homogeneamente misturada de sólidos, todos os estudos das formas de dosagem resultantes mostraram que os dois ingredientes ativos foram liberados

em diferentes taxas. Esses dados *in vitro* também foram confirmados em estudos com animais experimentais (porquinhos) e em um estudo clínico efetuado com essas formas de dosagem. O estudo clínico também mostrou que apesar das cinéticas desejadas terem sido obtidas para o bitartarato de hidrocodona 2,5-hidratado, este não foi o caso para o acetaminofeno. Consequentemente, novos conceitos de formulação tinham que ser encontrados para obter o perfil de dissolução de fármaco bifásico requerido para o acetaminofeno da mesma forma. Além disso, também foi descoberto que na maioria dos casos os comprimidos extrusados acetinados produzidos de acordo com os pedidos de patente U.S. 11/625.705 e PCT/US07/60864 tinham superfícies irregulares e, deste modo, baseando-se em suas aparências, não atendem os critérios para comprimidos comercializáveis. Deste modo, uma necessidade de melhoria também foi percebida nesse sentido.

Embora várias composições, formulações e metodologias existem para endereçar o abuso de fármacos, todas as composições, formulações e métodos têm limitações em maior ou menor grau.

Conformemente existe uma necessidade por fornecer formulações, composições e métodos novos e/ou melhorados de prevenção do abuso de fármacos com potencial de abuso. Mais especificamente, existe uma necessidade por desenvolver formulações orais que poderiam atender o perfil de dissolução de fármaco bifásico e também ter atributos que incluem desencorajamento do fármaco e aparência desejável para atender aos critérios para um comprimido comercializável.

Essa informação precedente é fornecida com o propósito de tornar conhecido certa informação a qual o requerente acredita ser de possível relevância para a presente invenção. Nenhum consentimento é tencionado, ou deveria ser construído de que qualquer uma das informações precedentes constituem técnica anterior à presente invenção.

RESUMO DA INVENÇÃO

Certas modalidades preferidas da presente invenção proporcionam formas e métodos de dosagem para a distribuição de fármacos, particularmente de drogas de abuso, caracterizadas pela resistência à extração com solvente; adulteração, quebra ou trituração, e proporcionando uma explosão repentina de liberação de fármaco seguindo por um período prolongado de liberação de fármaco controlada. Preferivelmente, a forma de dosagem inclui pelo menos um analgésico não-opiíide e pelo menos um analgésico opiíide confinado.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica com um núcleo e uma camada que não é núcleo, compreendendo: (a) hidrocodona, um sal farmaceuticamente aceitável ou um hidrato seu, e (b) acetaminofeno ou ibuprofeno. Nesta modalidade, pelo menos 75% de toda a hidrocodona, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu está no núcleo, e o acetaminofeno ou ibuprofeno é a camada que não é o núcleo. Além disso, esta composição é adaptada de modo a ser útil para adminis-

tração oral a um humano 3, 2 ou 1 vez por dia. Preferivelmente, mais de 90% da hidrocodona, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu está no núcleo. Mais preferivelmente, substancialmente toda a hidrocodona, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu está no núcleo. Em outra modalidade, o núcleo ainda compreende acetaminofeno ou ibuprofeno.

5 Mais preferivelmente, o núcleo compreende acetaminofeno.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemii-
 dratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrado ao paciente, em jejum. Preferi-
 velmente quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz
 10 um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} de hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg
 até cerca de 1,4 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cerca de 2,8 ng/mL/mg e
 7,9 ng/mL/mg depois de uma dose única. Em outra modalidade, a composição farmacêutica
 produz um perfil plasmático caracterizado por uma c_{max} de hidrocodona de cerca de 0,4
 ng/ml/mg até cerca de 1,9 ng/ml/mg e uma c_{max} para acetaminofeno de cerca de 2,0
 15 ng/ml/mg até cerca de 10,4 ng/ml/mg depois de uma dose única. em ainda outra modalida-
 de, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} de
 hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,0 ng/mL/mg e uma C_{max} para ace-
 taminofeno de cerca de 3,0 ng/mL/mg até cerca de 5,2 ng/mL/mg depois de uma dose úni-
 ca. Outras modalidades da forma de dosagem incluem de cerca de 5 a 20 mg de bitartarato
 20 de hidrocodona pentaemiidratado e cerca de 400 – 600 mg de acetaminofeno. Ainda outra
 modalidade da forma de dosagem inclui de 10 a 15 mg de bitartarato de hidrocodona penta-
 emiidratado e cerca de 500 – 600 mg de acetaminofeno.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido
 quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemii-
 25 dratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrados a um paciente em jejum.
 Quando administrado ao paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC de hidro-
 codona de cerca de 9,1 ng*hr/mL/mg até cerca de 19,9 ng*hr/mL/mg e uma AUC para ace-
 taminofeno de cerca de 28,6 ng*hr/mL/mg até cerca de 59,1 ng*hr/mL/mg. Em outra modali-
 dade, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 7,0 ng*hr/mL/mg
 30 até cerca de 26,2 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 18,4
 ng*hr/mL/mg até cerca de 79,9 ng*hr/mL/mg. Em ainda outra modalidade, a forma de dosa-
 gem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 11,3 ng*hr/mL/mg até cerca de 18,7
 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,7 ng*hr/mL/mg até cerca de
 53,5 ng*hr/mL/mg. Preferivelmente nesta modalidade, a taxa *in vitro* de liberação da compo-
 35 sição farmacêutica tem um perfil de liberação bifásico, e em que para cada fase da taxa *in*
vitro de liberação é de ordem zero ou de primeira ordem para acetaminofeno e de ordem
 zero ou de primeira ordem para o bitartarato de hidrocodona pentaemiidratado.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemii-
 dratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno administrados ao paciente em jejum. A forma
 de dosagem produz uma concentração plasmática em 1 hora (C1) para a hidrocodona de
 5 cerca de 0,18 ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma concentração plasmática em 1
 hora C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 7,24 ng/mL/mg. Em
 modalidades preferidas, tal como a formulação 15, a forma de dosagem produz uma C1 pa-
 ra a hidrocodona de cerca de 0,32 ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma C1 para o
 acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 5,50 ng/mL/mg.

10 – Em certas outras modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente
 exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona
 pentaemiiidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno administrados ao paciente em jejum.
 A forma de dosagem produz uma concentração plasmática em 1 hora (C1) para a hidroco-
 dona de cerca de 0,30 ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetamino-
 15 feno de cerca de 2,75 ng/mL/mg até cerca de 5,57 ng/mL/mg. Em modalidades preferidas, a
 forma de dosagem produz uma C1 para a hidrocodona de cerca de 0,45 ng/mL/mg até cerca
 de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75 ng/mL/mg até cerca de
 4,43 ng/mL/mg.

Em outras modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hi-
 20 drocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 3,63 µg/mL, depois de
 uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiiidratado e 500 mg de ace-
 taminofeno, em jejum. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1
 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 2,76
 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiiidratado
 25 e 500 mg de acetaminofeno.

Em outras modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hi-
 drocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,79 µg/mL, depois de
 uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiiidratado e 500 mg de ace-
 taminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada
 30 para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,23 µg/mL, depois
 de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiiidratado e 500 mg de
 acetaminofeno.

Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para
 hidrocodona e acetaminofeno de cerca de $1,80 \pm 0,42$ µg/mL com o intervalo de confiança
 35 de 95% para o valor médio estando entre cerca de 1,61 µg/ml até cerca de 2,00 µg/mL, de-
 pois de uma dose única de 15 mg de bitartarato e hidrocodona pentaemiiidratado e 500 mg
 de acetaminofeno. O intervalo de confiança de 95% de C1 combinada para hidrocodona e

acetaminofeno para as modalidades preferidas e o controle se sobrepuseram. O intervalo de confiança de 95% para o valor médio de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para o controle variou de cerca de 1,46 a 1,96 µg/mL, depois de administrada como uma dose única de 15 mg de hidrocodona e 500 mg de acetaminofeno ao paciente humano. O controle proporciona níveis plasmáticos suficientes de analgésico opióide e não-opióide para proporcionar uma redução na intensidade da dor em cerca de 1 hora após a administração.

Quando administrada a uma população de norte-americanos ou europeus ocidentais, particularmente quando a formulação é adaptada para uso para, ou tencionada para a administração a um ser humano a cada 12 horas conforme necessário, cerca de 20 – 45% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 20 – 45% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C. Em outra modalidade, cerca de 25 - 35% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 25 – 35% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

Além disso, em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 60% até cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 6 horas até cerca de 8,5 horas. Em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas. Em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas. Ainda em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas. Em outra modalidade, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas. Em ainda outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 13 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 13 horas.

Entretanto, quando a versão de liberação lenta da formulação é adaptada para uso para, ou tencionada para a administração a um humano, duas vezes por dia, conforme necessário, então pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em

cerca de 18 horas até cerca de 23 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas. Em outra modalidade dessa formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas. Em ainda outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 27 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 27 horas.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece uma composição onde a camada do núcleo compreende um excipiente ou uma mistura de excipientes capaz de controlar a liberação de fármacos e a camada que não é núcleo compreende um excipiente capaz de liberar instantaneamente o fármaco. Além disso, em uma modalidade preferida, a camada central é produzida por extrusão de fundido seguido por modelagem direta do fundido contendo fármaco e a camada que não é núcleo é revestida por pulverização sobre a camada central. Mais preferivelmente, a composição compreende cerca de 500 mg de acetaminofeno e cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado.

Em outra modalidade exemplar, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica com uma camada nuclear e uma outra não-nuclear, compreendendo: (a) um fármaco relevante para abuso, um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu e um fármaco não-relevante de abuso ou um sal farmaceuticamente aceitável seu na camada nuclear, e (b) um fármaco não-relevante para abuso, um sal farmaceuticamente aceitável ou um hidrato seu na camada não-nuclear. Preferivelmente, esta composição é caracterizada por pelo menos uma das seguintes características:

i) a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da composição por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C *in vitro* é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade do fármaco relevante para abuso que é extraído por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C,

ii) a composição não quebra sob uma força de 150 Newtons, preferivelmente 300 Newtons, mais preferivelmente 450 Newtons, ainda mais preferivelmente 500 Newtons con-

forme medido pelo testador de dureza "Pharma Test PTB 501",

iii) a composição libera pelo menos 20% do fármaco relevante para abuso e não mais do que 45% do fármaco relevante para abuso durante a primeira hora do teste de dissolução *in vitro* e preferivelmente também durante a primeira hora do teste *in vivo*,

5 iv) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso em 1 a 2 horas depois de uma única dose,

v) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso e/ou o fármaco relevante para abuso em 1 hora e em 12 horas depois de uma dose única,

10 vi) na composição, liberação do fármaco relevante para abuso na trituração aumenta por menos de 2 a 3 vezes, em comparação com um comprimido intacto, quando a composição é moída por 1 minuto por um moedor de café a 20.000 – 50.000 rpm, em 40% de etanol aquoso por 1 hora a 37 °C,

vii) a composição quando triturada compreende um tamanho de particulado de cerca de 2 cm até cerca de 355 micrômetros por cerca de 20% da fração, mais do que cerca de 63 microns e menos do que cerca de 355 microns por cerca de 66% da fração e menos do que cerca de 63 microns por cerca de 14% da fração, conforme medido pelo teste de peneiração, ou

viii) a composição é substancialmente lisa, em que a Média da Linha Central (CLA) é de cerca de 0,1 até cerca de 0,6, preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,4, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,2.

Nessa composição, a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da formulação por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C é de cerca de 70% até cerca de 130% da quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C. Em outra modalidade, a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da formulação por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C é de cerca de 70% até cerca de 90% da quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C. Em ainda outra modalidade, a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da formulação por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C é de cerca de 75% até cerca de 90% da quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C.

Outra modalidade da presente invenção fornece uma composição farmacêutica com uma camada nuclear e uma camada não-nuclear. Nesta composição, a camada nuclear compreende uma mistura de: (a) pelo menos um opióide; e (b) pelo menos um polímero farmacêuticamente alterador de taxa, copolímero ou uma combinação desses. A camada não-nuclear compreende pelo menos um analgésico não-opióide. Além disso, essas composições são adaptadas de modo a serem úteis para administração oral a um ser humano 3, 2

ou 1 vez por dia. Preferivelmente, a camada nuclear compreende ainda pelo menos um analgésico não-opiídeo. Em uma modalidade preferida, a composição é caracterizada por pelo menos uma das seguintes características:

5 i) a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da composição por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C *in vitro* é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade do fármaco relevante para abuso que é extraído por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C,

10 ii) a composição não quebra sob uma força de 150 Newtons, preferivelmente 300 Newtons, mais preferivelmente 450 Newtons, ainda mais preferivelmente 500 Newtons conforme medido pelo testador de dureza "Pharma Test PTB 501",

iii) a composição libera pelo menos 20% do fármaco relevante para abuso e não mais do que 45% do fármaco relevante para abuso durante a primeira hora do teste de dissolução *in vitro* e preferivelmente também durante a primeira hora do teste *in vivo*,

15 iv) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso em 1 a 2 horas depois de uma única dose,

v) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso e/ou o fármaco relevante para abuso em 1 hora e em 12 horas depois de uma dose única,

20 vi) na composição, liberação do fármaco relevante para abuso na trituração aumentada por menos de 2 a 3 vezes, em comparação com um comprimido intacto, quando a composição é moída por 1 minuto por um moedor de café a 20.000 – 50.000 rpm, em 40% de etanol aquoso por 1 hora a 37 °C,

25 vii) a composição quando triturada compreende um tamanho de particulado de cerca de 2 cm até cerca de 355 micrômetros por cerca de 20% da fração, mais do que cerca de 63 microns e menos do que cerca de 355 microns por cerca de 66% da fração e menos do que cerca de 63 microns por cerca de 14% da fração, conforme medido pelo teste de peneiração, ou

30 viii) a composição é substancialmente lisa, em que a Média da Linha Central (CLA) é de cerca de 0,1 até cerca de 0,6, preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,4, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,2.

Em uma modalidade, o opiídeo é selecionado do grupo consistindo de alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, 35 dipipanona, eptazocina, ethoeptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levofenacilmorfan, levorfanol, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona,

metopon, morfina, mirofina, nalbulfina, narceina, nicomorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papvretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfan, fenoperidina, piminodina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina e tramadol, e sais, hidratos e misturas suas. Além disso, o analgésico não-opiíde é selecionado do grupo consistindo de acetaminofeno, aspirina, fentainl, ibuprofeno, indometacina, cetorolac, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanil, sunlindac, interferon alfa e sais, hidratos e misturas suas. Preferivelmente, o analgésico opiíde é hidrocodona e o analgésico não-opiíde é acetaminofeno ou ibuprofeno. Mais preferivelmente, o analgésico opiíde é hidrocodona e o analgésico não-opiíde é acetaminofeno.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemii-dratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrados a um paciente em jejum. Quando administrado ao paciente humano, a forma de dosagem produz perfil plasmático caracterizado por uma c_{max} de hidrocodona de cerca de 0,6 ng/ml/mg até cerca de 1,4 ng/ml/mg e uma c_{max} para o acetaminofeno de cerca de 2,8 ng/ml/mg e 7,9 ng/ml/mg depois de uma dose única. em outra modalidade, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma c_{max} para hidrocodona de cerca de 0,4 ng/ml/mg até cerca de 1,9 ng/ml/mg e uma c_{max} para acetaminofeno de cerca de 2,8 ng/ml/mg até cerca de 10,4 ng/ml/mg depois de uma dose única. em ainda outra modalidade, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} para hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,0 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cerca de 3,0 ng/mL/mg até cerca de 5,2 ng/mL/mg depois de uma dose única.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemii-dratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrados a um paciente em jejum. Quando administrado ao paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 9,1 ng*hr/mL/mg até cerca de 19,9 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,6 ng*hr/mL/mg até cerca de 59,1 ng*hr/mL/mg. Em outra modalidade, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 7,0 ng*hr/mL/mg até cerca de 26,2 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 18,4 ng*hr/mL/mg até cerca de 79,9 ng*hr/mL/mg. Em ainda outra modalidade, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 11,3 ng*hr/mL/mg até cerca de 18,7 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,7 ng*hr/mL/mg até cerca de 53,5 ng*hr/mL/mg. Preferivelmente nesta modalidade, a taxa *in vitro* de liberação da composição farmacêutica tem um perfil de liberação bifásico, e em que para cada fase da taxa *in vitro* de liberação é de ordem zero ou de primeira ordem para acetaminofeno e de ordem zero ou de primeira ordem para o bitartarato de hidrocodona pentaemiidratado.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemii-
dratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno administrados ao paciente em jejum. Preferi-
velmente quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz
5 uma concentração plasmática em 1 hora (C1) para a hidrocodona de cerca de 0,18
ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma concentração plasmática em 1 hora C1 para
o acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 7,24 ng/mL/mg. Em modalidades
preferidas, tal como a Formulação 15, a forma de dosagem produz uma C1 para a hidroco-
dona de cerca de 0,32 ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetamino-
10 feno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 5,50 ng/mL/mg.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemii-
dratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno administrados ao paciente em jejum. Preferi-
velmente quando administrados a um paciente humano, a composição farmacêutica produz
15 uma concentração plasmática em 1 hora (C1) para a hidrocodona de cerca de 0,30
ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75
ng/mL/mg até cerca de 5,57 ng/mL/mg. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem
produz uma C1 para a hidrocodona de cerca de 0,45 ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg,
e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75 ng/mL/mg até cerca de 4,43 ng/mL/mg.

Em certas modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hi-
drocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 3,63 µg/mL, depois de
uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiidratado e 500 mg de ace-
taminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada
para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 2,76 µg/mL, depois
25 de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiidratado e 500 mg de
acetaminofeno.

Em certas modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hi-
drocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,79 µg/mL, depois de
uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiidratado e 500 mg de ace-
taminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada
para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,23 µg/mL, depois
30 de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiidratado e 500 mg de
acetaminofeno.

Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para
35 hidrocodona e acetaminofeno de $1,80 \pm 0,42$ µg/mL com o intervalo de confiança de 95%
para o valor médio estando entre cerca de 1,61 µg/ml até cerca de 2,00 µg/mL, depois de
uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiidratado e 500 mg de ace-

taminofeno. O intervalo de confiança de 95% de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para as modalidades preferidas e o controle se sobrepuseram. O intervalo de confiança de 95% para o valor médio de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para o controle variou de cerca de 1,46 a 1,96 µg/mL, depois de administrada como uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno ao paciente humano. O controle proporciona níveis plasmáticos suficientes de analgésico opióide e não-opióide para proporcionar uma redução na intensidade da dor em cerca de 1 hora após a administração.

Quando administrada a uma população de norte-americanos ou europeus ocidentais saudáveis, particularmente quando a formulação é adaptada para ser adequada para, ou tencionada para a administração a um ser humano a cada 12 horas conforme necessário, cerca de 20 – 45% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 20 – 45% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C. Em outra modalidade, cerca de 25 - 35% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 25 – 35% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

Além disso, em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 60% até cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 6 horas até cerca de 8,5 horas. Em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas. Em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas. Ainda em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas. Em outra modalidade, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas. Em ainda outra modalidade, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 13 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 13 horas.

Entretanto, quando a versão de liberação lenta da formulação é adaptada para uso

para, ou tencionada para a administração a um humano, duas vezes por dia, conforme necessário, então pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas. Em outra modalidade dessa formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas. Em ainda outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 27 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 27 horas.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece uma composição onde a camada do núcleo compreende um excipiente capaz de controlar a liberação de fármacos e a camada que não é núcleo compreende um excipiente capaz de liberar instantaneamente o fármaco. Além disso, em uma modalidade preferida, a camada central é produzida por extrusão de fundido seguido por modelagem direta do fundido contendo fármaco e a camada que não é núcleo é revestida por pulverização sobre a camada central. Mais preferivelmente, a composição compreende cerca de 500 mg de acetaminofeno e cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado.

Em outra modalidade exemplar, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica com uma camada nuclear e uma camada não-nuclear. Nessa composição, a camada nuclear compreende uma mistura de (a) pelo menos um opióide e pelo menos um primeiro analgésico não-opiídeo; (b) pelo menos um polímero farmaceuticamente aceitável alterador da taxa, copolímero ou uma combinação desses. A camada não-nuclear compreende pelo menos um segundo analgésico. Além disso, a composição é adaptada de modo a ser útil para administração oral a um humano 3, 2 ou 1 vez por dia. Nessa modalidade, preferivelmente, o opióide compreende hidrocodona e o primeiro e o segundo analgésico não-opiídeo compreende acetaminofeno ou ibuprofeno. Mais preferivelmente, o opióide compreende hidrocodona e o segundo analgésico não-opiídeo compreende acetaminofeno. Além disso, nessa modalidade, a camada não-nuclear compreende: (a) acetaminofeno; e (b) pelo

menos um polímero farmacologicamente aceitável alterador da taxa, copolímero ou uma combinação desses. Preferivelmente, o polímero ou copolímero é selecionado do grupo consistindo de: hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose; polimetacrilato, álcool polivinílico, óxido de polietileno e suas combinações. Mais preferivelmente, o polímero ou copolímero é selecionado do grupo consistindo de: hidroxipropilmetilcelulose e álcool polivinílico, ou combinações desses. Ainda mais preferivelmente, o polímero ou copolímero é selecionado do grupo consistindo de: álcool polivinílico e copolímeros de enxerto de óxido de polietileno. Além disso, nessa modalidade, a proporção de acetaminofeno em relação ao polímero controlador de taxa ou copolímero ou combinação desses é de cerca de 1:1 até cerca de 10:1. Mais preferivelmente, a proporção de acetaminofeno para o polímero controlador de taxa ou copolímero ou combinação desses é de cerca de 3:1 até 5:1. Conforme fornecido na presente invenção, em uma modalidade preferida, a camada não-nuclear tem pelo menos uma das seguintes características:

(a) substancialmente não quebra depois de 3 meses a 40 °C, 75% de umidade relativa em garrafas HDPE lacradas por indução;

(b) substancialmente seca (não úmida);

proporciona dissolução rápida em HCl 0,01 N a 37 °C para expor a camada nuclear e libera pelo menos 80% do acetaminofeno na camada não-nuclear em 20 minutos de administração a um paciente humano; ou

(e) proporciona uma pigmentação branca para a formulação sem pigmentos adicionais.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrado ao paciente, em jejum. Preferivelmente quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} de hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,4 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cerca de 2,8 ng/mL/mg e 7,9 ng/mL/mg depois de uma dose única. Em outra modalidade, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} para hidrocodona de cerca de 0,4 ng/mL/mg até cerca de 1,9 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cerca de 2,0 ng/mL/mg até cerca de 10,4 ng/mL/mg depois de uma dose única. Em ainda outra modalidade, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} de hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,0 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cerca de 3,0 ng/mL/mg até cerca de 5,2 ng/mL/mg depois de uma dose única.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrados a um paciente em jejum.

Quando administrado ao paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC de hidrocodona de cerca de 9,1 ng*hr/mL/mg até cerca de 19,9 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,6 ng*hr/mL/mg até cerca de 59,1 ng*hr/mL/mg. Em outra modalidade, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 7,0 ng*hr/mL/mg até cerca de 26,2 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 18,4 ng*hr/mL/mg até cerca de 79,9 ng*hr/mL/mg. Em ainda outra modalidade, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 11,3 ng*hr/mL/mg até cerca de 18,7 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,7 ng*hr/mL/mg até cerca de 53,5 ng*hr/mL/mg. Preferivelmente nesta modalidade, a taxa *in vitro* de liberação da composição farmacêutica tem um perfil de liberação bifásico, e em que para cada fase da taxa *in vitro* de liberação é de ordem zero ou de primeira ordem para acetaminofeno e de ordem zero ou de primeira ordem para o bitartarato de hidrocodona pentaemidratado.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno administrados ao paciente em jejum. Preferivelmente quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz uma concentração plasmática em 1 hora (C1) para a hidrocodona de cerca de 0,18 ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma concentração plasmática em 1 hora C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 7,24 ng/mL/mg. Em modalidades preferidas, tal como a formulação 15, a forma de dosagem produz uma C1 para a hidrocodona de cerca de 0,32 ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 5,50 ng/mL/mg.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno administrados ao paciente em jejum. Preferivelmente quando administrado a um paciente humano, a composição farmacêutica produz uma concentração de plasma em 1 hora (C1) para a hidrocodona de cerca de 0,30 ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75 ng/mL/mg até cerca de 5,57 ng/mL/mg. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 para a hidrocodona de cerca de 0,45 ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75 ng/mL/mg até cerca de 4,43 ng/mL/mg.

Em certas modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 3,63 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 2,76 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de

acetaminofeno.

Em certas modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,79 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,23 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno.

Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de $1,80 \pm 0,42$ µg/mL com o intervalo de confiança de 95% para o valor médio estando entre cerca de 1,61 µg/mL até cerca de 2,00 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato e hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. O intervalo de confiança de 95% de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para as modalidades preferidas e o controle se sobrepuseram. O intervalo de confiança de 95% para o valor médio de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para o controle variou de cerca de 1,46 a 1,96 µg/mL, depois de administrada como uma dose única de 15 mg de hidrocodona e 500 mg de acetaminofeno ao paciente humano. O controle proporciona níveis plasmáticos suficientes de analgésico opióide e não-opiíde para proporcionar uma redução na intensidade da dor em cerca de 1 hora após a administração.

Quando administrada a uma população de norte-americanos ou europeus ocidentais, particularmente quando a formulação é adaptada para uso para, ou tencionada para a administração a um ser humano a cada 12 horas conforme necessário, cerca de 20 – 45% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 20 – 45% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C. Em outra modalidade, cerca de 25 - 35% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 25 – 35% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

Além disso, em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 60% até cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 6 horas até cerca de 8,5 horas. Em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas. Em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 9

horas até cerca de 12 horas. Ainda em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas. Em outra modalidade, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas. Em ainda outra modalidade, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 13 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 13 horas.

Entretanto, quando a versão de liberação lenta da formulação é adaptada para uso para, ou tencionada para a administração a um humano, duas vezes por dia, conforme necessário, então pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas. Em outra modalidade dessa formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas. Em ainda outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 27 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 27 horas.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece uma composição onde a camada do núcleo compreende um excipiente capaz de controlar a liberação de fármacos e a camada que não é núcleo compreende um excipiente capaz de liberar instantaneamente o fármaco. Além disso, em uma modalidade preferida, a camada central é produzida por extrusão de fundido seguido por modelagem direta do fundido contendo fármaco e a camada que não é núcleo é revestida por pulverização sobre a camada central. Mais preferivelmente, a composição compreende cerca de 500 mg de acetaminofeno e cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado.

Esses e outros objetos, vantagens e características da invenção serão evidentes para as pessoas versadas na técnica pela leitura dos detalhes dos métodos da invenção e composições usadas nessa maneira como descrito abaixo de modo mais completo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

5 Figura q demonstra que o revestimento dos comprimidos extrusados resultou em um significativo alisamento da superfície do comprimido.

Figura 2 demonstra esquemas para o cálculo da Aspereza da Superfície usando a abordagem de Média de Linha Central (CLA).

10 Figura 3 demonstra a Média de Linha Central (CLA) para uma formulação não-revestida. Para a formulação não-revestida, CLA = 36,1, quando (N = 69).

Figura 4 demonstra a Média de Linha Central (CLA) para uma formulação não-revestida. Para a formulação revestida, CLA = 10,4, quando (N = 69).

Figura 5 demonstra perfis de concentração-tempo de hidrocodona médios preliminares das Formulações 15 e 16 e Controle I para (a) 48 horas e (b) 12 horas.

15 Figura 6 demonstra perfis de concentração-tempo de acetaminofeno médios preliminares das Formulações 15 e 16 e Controle I para (a) 48 horas e (b) 12 horas.

Figura 7 demonstra perfis de liberação de fármaco *in vitro* para hidrocodona e acetaminofeno para as Formulações 17 e 18, Controle 2 e a Formulação VM-1 não-revestida por 480 minutos.

20 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção não está limitada à metodologia, protocolos, estudos animais e reagentes particulares descritos, os quais podem variar. Também é entendido que a terminologia usada aqui é somente para o propósito de descrever as modalidades particulares, e não é tencionada a limitar o escopo da presente invenção, o qual será somente limitado pelas reivindicações em anexo.

25 Deve ser percebido que, conforme aqui utilizado e nas reivindicações em anexo, as formas singulares “um”, “uma” e “o” incluem referências no plural, a não ser que o contexto claramente diga o contrário. Deste modo, por exemplo, referência a “um composto” inclui uma variedade de tais compostos e equivalentes seus conhecidos pelas pessoas versadas na técnica, e assim por diante. Do mesmo modo, os termos “um” (ou “uma”), “um ou mais” e “pelo menos um” podem ser usados aqui intercambiavelmente. Também é verificado que os termos “compreendendo”, “incluindo” e “tendo” podem ser usados intercambiavelmente.

30 A não ser que seja definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm os mesmos significados comumente entendidos por uma pessoa normalmente versada na técnica à qual essa invenção pertence. Embora todos os métodos e materiais semelhantes ou equivalentes àqueles descritos aqui possam ser usados na prática ou testagem da presente invenção, os métodos e materiais preferidos são agora descritos. To-

das as publicações aqui mencionadas são aqui incorporadas por referência com o propósito de descrever e revelar as substâncias químicas, animais, instrumentos, análises estatísticas e metodologias as quais são reportadas nas publicações as quais devem ser usadas juntamente com a invenção. Nada aqui é para ser construído como uma aceitação de que a invenção não é intitulada para antecipar tal descoberta em virtude da invenção anterior.

Marcas comerciais são registradas nesta descrição como uma abreviação conveniente para materiais bem conhecidos. Conforme uma pessoa versada na técnica poderia perceber, os seguintes nomes de marca indicam as substâncias indicadas:

EUDRAGIT®: Polímeros derivados dos ésteres do ácido acrílico e do ácido metacrílico.

METHOCEL: Metil ou metoxilcelulose

KOLLI-COAT IR®: copolímeros do álcool polivinílico-polietilenoglicol-enxerto

PLASDONE®: Polímero ou copolímero de polivinilpirrolidona

LAUROGLUYCOL®: Éster de laurato de propilenoglicol

SPAN®: Ésteres do ácido graxo de sorbitan

CREMOPHOR®: Óleo de castóreo polietoxilado

POLOXAMER®: Copolímeros em bloco de polioxietileno polioxipropileno ou polioxietileno polipropilenoglicol

TWEEN®: Ésteres de sorbitan polietoxilados

KLUCEL®: Hidroxipropilcelulose

KOLLIDON®: Homo ou copolímeros de polivinilpirrolidona

XYLITOL®: (2,3,4,5)tetraidroxipentanol

ISOMALT®: Uma composição equimolar de 6-0- α -D-glicopiranosídeo-D-sorbitol (1,6-GPS) e 1-0- α -D-glicopiranosídeo-D-manitol diidratado (1,1-GPM-diidratado)

POLYOX®: Resinas hidrossolúveis a base de óxido de polietileno

XYLIT®: (2,3,4,5)tetraidroxipentanol

PLUROL OLEIQUE®: Ésteres oleicos de poliglicerol

LUTROL®: Copolímeros em bloco de polioxietileno polioxipropileno ou de polioxietileno polipropilenoglicol

ETHOCEL®: Etilcelulose

PRIMOJEL®: Glicolato de amido sódico

A presente invenção fornece uma solução sólida ou sólida melhorada, formulação de dosagem oral que proporciona a liberação sustentada *in vivo* dos compostos farmacologicamente ativos ("fármacos") que têm propriedades que os tornam propensos a serem abusados ou têm demonstrado que têm sido frequentemente abusados, assim como sais, ésteres, promedicamentos e outros equivalentes farmacologicamente aceitáveis seus.

O termo "AUC" se refere à área sob a curva concentração tempo, calculada usando a regra trapezoidal e C_{last}/k , onde C_{last} é a última concentração observada e k é a constan-

te da taxa de eliminação calculada.

O termo "AUCt" se refere à área sob a curva concentração tempo para a última concentração observada calculada usando a regra trapezoidal.

5 O termo "Cmax" se refere à concentração plasmática referente ao fármaco relevante de abuso em Tmax, expressa como ng/mL e µg/mL, respectivamente, produzida pela ingestão oral de uma composição da invenção. A não ser que seja especificamente indicado, Cmax se refere à concentração observada máxima global.

10 O termo "Cmin" se refere à concentração mínima observada no intervalo de dosagem tencionado, por exemplo, um intervalo de dosagem de doze horas para uma formulação rotulada como sendo adequada para a dosagem a cada 12 horas ou conforme necessário, ou uma forma de dosagem da invenção administrada para intervalos de dosagem contínuos de 5 doses.

15 O termo "ng*hr/mL/mg" se refere à quantidade da substância medida em nanogramas vezes a quantidade de horas por mililitro de sangue dividido pelos miligramas do fármaco relevante de abuso administrado ao animal ou humano.

20 Conforme aqui utilizado, a frase "taxa de liberação ascendente" se refere a uma taxa de dissolução que geralmente aumenta no decorrer do tempo, de modo que a droga se dissolve no fluido no ambiente de uso em uma taxa que geralmente aumenta com o passar do tempo, ao invés de permanecer constante ou diminuir, até a forma de dosagem se exaurir de cerca e 80% do fármaco.

25 Quando usada nos tratamentos acima ou em outros, uma dose terapeuticamente eficaz de um dos compostos da presente invenção pode ser empregada na forma pura ou, quando tais formas existem, na forma de sal, éster ou promedicamento farmaceuticamente aceitável. A frase "dose terapeuticamente eficaz" do composto inclui da invenção meios de uma quantidade suficiente do composto para tratar distúrbios, em uma proporção benefício/risco aceitável, aplicável a qualquer tratamento médico. Entretanto, será entendido que o uso diário total dos compostos e composições da presente invenção será decidido pelo médico responsável no escopo do julgamento médico correto. O nível de dose terapeuticamente eficaz específico para qualquer paciente particular irá depender de uma variedade de fatores
30 incluindo o distúrbio sendo tratado e a severidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração e taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou coincidentes com o composto específico empregado; e fatores
35 similares bem conhecidos nas técnicas médicas.

Em uma modalidade preferida, a invenção fornece formas de dosagem que inibem a extração do fármaco por solventes comuns, por exemplo, sem limitação, etanol aquoso

destilado, da formulação. As formulações detem o abuso pela limitação da capacidade das pessoas de extrair o opióide da formulação (seja intencionalmente ou não-intencionalmente), de modo que o opióide não pode ser facilmente concentrado para administração parenteral. Também essas formulações resistentes a abuso não podem ser facilmente quebradas em particulados menores ou na forma de pó que sejam facilmente abusados por inalação nasal. Tal formulação resistente a abuso não requer a incorporação de um antagonista opióide (ainda que um antagonista opióide possa ser adicionado à preparação para ainda dissuadir o abuso). Embora não se deseje estar ligado por qualquer teoria particular, acredita-se que a incorporação de alquilceluloses, tais como (sem limitação) hidroximetilceluloses, e preferivelmente hidroxipropilmetilceluloses contribui para a resistência da formulação à extração em álcool, particularmente em etanol aquoso a 20% ou 40%. A alquilcelulose preferivelmente tem pelo menos 12% de substituição com um substituinte alquil, mais preferivelmente pelo menos 16% de substituição com um substituinte alquil, e mais preferivelmente pelo menos 19% de substituição com um substituinte alquil. Substituições alquil da celulose abaixo de cerca de 40%, e mais preferivelmente abaixo de cerca de 30% são preferidas no contexto da invenção. Adicionalmente, o substituinte alquil é preferivelmente C₁-C₆, mais preferivelmente C₁, C₂ ou C₄, e mais preferivelmente C₃, e pode ser de cadeia linear ou ramificado quando o substituinte alquil contém 3 ou mais átomos de carbono.

Em outra modalidade preferida, as formas de dosagem opcionalmente resistem ao corte, moagem, pulverização e semelhantes. Uma medida conveniente para este aspecto da invenção é a "força de quebra", conforme medido pelo testador de dureza "Pharma Test PTB 501". A formulação da invenção preferivelmente tem uma força de quebra de pelo menos 150 Newtons (150 N). Mais preferivelmente, a formulação da invenção preferivelmente tem uma força de quebra de pelo menos 300 N, ainda mais preferivelmente de pelo menos 450 N, e ainda mais preferivelmente de pelo menos 500 N.

A força de quebra de acordo com a presente invenção pode ser determinada com um comprimido de 10 mm de diâmetro e 5 mm de largura de acordo com o método para determinar a força de quebra dos comprimidos publicado na Farmacopéia Européia 1997, páginas 143, 144, método No. 2.9.8. Um aparelho preferido usado para medir a força de quebra é um testador de materiais "Zwick Z 2.5", F_{max} = 2,5 KN, arraste máximo de 1150 mm com o conjunto compreendendo uma coluna e um fuso, a depuração inferior a 100 mm, e uma velocidade de teste de 0,1800 m/min. A medição pode ser efetuada usando um pistão de pressão com inserções para parafusos e um cilindro (10 mm de diâmetro), um transdutor de força (F_{max}. 1 KN, diâmetro = 8 mm, classe 0,5 e 10 N, classe 1 de 2 N para ISO 7500-1, força bruta Zwick F_{max} = 1,45 KN). O aparelho pode ser opcionalmente obtido de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemanha.

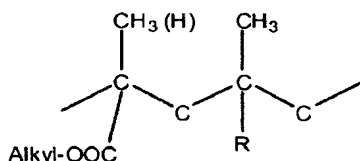
Qualquer meio adequado pode ser usado para produzir a composição da invenção.

Em uma modalidade preferida, a formulação é preferivelmente processada fundida, e mais preferivelmente extrusada fundida, e a seguir em qualquer caso diretamente modelada sem moer ou triturar a formulação.

Apesar do precedente, é contemplado que os comprimidos diretamente moldados da formulação podem ser opcionalmente revestidos com um adjuvante de absorvimento, tal como, sem limitação, um revestimento de gelatina. Embora não se deseje estar ligado a qualquer teoria particular, acredita-se que a moldagem direta para prevenir que características pontudas indesejáveis se formem na formulação sem um passo de moagem intermediário contribui para a força de quebra superior da formulação. Adicionalmente, as modalidades da formulação da invenção opcionalmente ganham força de quebra adicional por empregar pelo menos dois polímeros processados fundidos. Embora não se referindo a qualquer teoria particular, acredita-se que o segundo polímero processado fundido interaja com o primeiro polímero processado fundido de modo a ajustar vantajosamente a temperatura de transição do vidro da composição como um todo durante a formação do comprimido.

Em uma modalidade, a formulação pode usar um polímero, ou um copolímero, ou uma combinação sua para criar a formulação extrusada fundida diretamente modelada. Polímeros que são farmacologicamente inativos e proporcionam revestimentos entéricos ou um perfil de liberação sustentada para a formulação também podem ser usados. Em uma modalidade, tais polímeros/copolímeros incluem poli(met)acrilato tipo, por exemplo, Eudragit tipo L ou S, os quais são farmacologicamente inativos.

EUDRAGIT® é um nome comercial para alguns polímeros preferidos que são adequados para uso na invenção e são derivados dos ésteres do ácido acrílico e do ácido metacrílico. As propriedades dos polímeros de EUDRAGIT são principalmente determinados por grupos funcionais incorporados nos monômeros dos polímeros de EUDRAGIT. Os graus de EUDRAGIT® individuais diferem nas suas proporções dos grupos neutros, alcalinos ou ácidos e, deste modo, em termos de propriedades físico-químicas. Copolímeros de amônio-alquilmetacrilato ou copolímeros de metacrilato podem ser usados com a fórmula a seguir:



Os polímeros de Eudragit satisfazem as especificações/requerimentos na USP. De acordo com a Farmacopéia USP 2007, Eudragit é definido conforme USP 30/NF 25.

Copolímero do ácido metacrílico, tipo A NF = Eudragit L-100

Copolímero do ácido metacrílico, tipo B NF = Eudragit S-100

Copolímero do ácido metacrílico, tipo C NF = Eudragit L-100-55 (contém uma pequena quantidade de detergente)

Copolímero de metacrilato de amônio, tipo A NF = Eudragit RL-100 (grânulos)

Copolímero de metacrilato de amônio, tipo A NF = Eudragit RL-PO (pó)

Copolímero de metacrilato de amônio, tipo B NF = Eudragit RS-100 (grânulos)

Copolímero de metacrilato de amônio, tipo B NF = Eudragit RS-PO (pó)

- 5 Dispersão de poliacrilato 30 por cento Farmacopéia Européia = Eudragit NE30D (=30% de dispersão aquosa)

Copolímero de metacrilato butilado básico Farmacopéia Européia = Eudragit E-100

- em que o grupo funcional tem uma porção de amônio quaternária (metacrilato de trimetilaminoetil) ou $R = \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ [comercialmente disponível como EUDRAGIT® (RL ou RS)] ou outro grupo funcional é um ácido carboxílico, ou $R = \text{COOH}$ [comercialmente disponível como EUDRAGIT® (L)]. Quando o grupo funcional é uma porção do ácido carboxílico, o polímero EUDRAGIT (L) é gastrorresistente e enterossolúvel. Deste modo, formulações usando EUDRAGIT® (L) serão resistentes ao fluido gástrico e irão liberar o agente ativo no cólon. Quando o grupo funcional é uma porção de metacrilato de trimetilaminoetila, os polímeros de EUDRAGIT® (RL ou RS) são insolúveis, permeáveis, dispersáveis e independentes de pH. Esses polímeros de EUDRAGIT® (RL ou RS) podem, deste modo, ser usados para a liberação de fármacos retardada para formulações de liberação sustentada. EUDRAGIT® é vendido em várias formas, tais como na forma sólida (EUDRAGIT® L100/S100/L-100-55, EUDRAGIT® E PO, EUDRAGIT® RL PO, Eudragit RS PO), grânulos (EUDRAGIT® E100, EUDRAGIT®RL 100/RS 100), dispersões (L 30 D-55/FS 30D 30%, EUDRAGIT® NE 30 D/40 D conteúdo de polímero 30%/40%, EUDRAGIT®RL 30D RS 30 D 30%) e soluções orgânicas (EUDRAGIT® L 12,5, EUDRAGIT® E12,5, EUDRAGIT® RL 12,5/RS 12,5 – 12,5% de solução orgânica).
- 10
15
20

- Quando pelo menos dois polímeros processados fundidos são empregados, um é preferivelmente um derivado de celulose, e opcionalmente hidroxipropilmetilcelulose, e independentemente, o outro polímero é preferivelmente um polímero de (met)acrilato (tal como qualquer polímero de Eudragit adequado). Dentre os polímeros de (met)acrilato preferidos no contexto da invenção estão o Eudragit L e o Eudragit RS. Um polímero mais preferido no contexto da invenção é o Eudragit RL. Os polímeros de Eudragit podem ser usados em combinações, com misturas de Eudragit RS e RL sendo preferidas.
- 25
30

- Pessoas que (apesar de inadvertidamente) bebem quantidades substanciais de bebidas alcoólicas ao tomar medicações prescritas pelo médico podem alterar substancialmente a composição dos sucos gástricos contidos no estômago, e em casos extremos esses sucos gástricos podem compreender até 40% de álcool. Vantajosamente, modalidades da formulação desestimulante de abuso opcionalmente compreende uma mistura processada fundida de pelo menos um fármaco relevante para abuso, de pelo menos um éter de celulose ou éster de celulose, e pelo menos um polímero (met)acrílico, em que a quantidade do
- 35

fármaco que é extraída da formulação por etanol 20% aquoso, ou etanol 40% aquoso ou ambos, em uma hora a 37 °C é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C, ou a 25 °C ou ambos. A resistência à extração por etanol 40% é vantajosa naquelas situações nas quais um indivíduo tenta propositalmente extrair um fármaco relevante para abuso de um medicamento contendo um fármaco relevante para abuso.

Os protocolos para extração por etanol aquoso 20% ou 40% ou ácido clorídrico 0,01 N respectivamente são dados na seção experimental que se segue. Em modalidades mais preferidas, a quantidade do fármaco que é extraída da formulação por etanol aquoso 20% ou 40% é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora. Em modalidades ainda mais preferidas, a quantidade do fármaco que é extraída da formulação por etanol aquoso 20% ou 40% é menor do que ou igual à quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora. Em modalidades ainda mais preferidas, a quantidade do fármaco que é extraída da formulação por etanol aquoso 20% ou 40% é menor do que ou igual a 0,9 vezes a quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora.

A presente invenção também fornece uma formulação de liberação sustentada de pelo menos um fármaco relevante para abuso que impede a extração do fármaco da formulação quando a extração é extração por solvente com solventes de extração domésticos tais como álcool isopropílico, alcoóis destilados exemplificados por vodka, vinagre branco, água e etanol aquoso (por exemplo, 20% de etanol). Considerando que a formulação é muito resistente a extração por solvente, ela ainda proporciona a liberação de fármaco adequada em soluções aquosas, tais como fluidos gástricos. Esta formulação quando quebrada ou moída proporciona liberação de fármaco adequada em soluções aquosas, tais como fluidos gástricos.

Felizmente, em certas modalidades preferidas da invenção, a quantidade de fármaco de abuso relevante liberada do momento da colocação em 3 oz. de um, dois, três ou mais do que três dos solventes domésticos listados acima (isto é, 0 horas) até 1 hora se espera que não seja de mais do que 15% maior do que a quantidade liberada durante o mesmo tempo que quando engolido por um ser humano comum, ou mais de 1 hora até cerca de 4 horas não é mais do que 15% maior do que a quantidade liberada durante o mesmo tempo que quando engolido por um ser humano comum, ou ambos.

Composições preferidas exemplares da invenção compreendem éteres de celulose e ésteres de celulose, os quais podem ser usados sozinhos ou em combinação na invenção e têm um peso molecular preferível na faixa de 50.000 a 1.250.000 Daltons. Os éteres de celulose são preferivelmente selecionados dentre alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, hidroxialquilalquilceluloses ou suas misturas, tais como etilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilcelulose (NF), hidroxietilcelulose (NF) e hidroxipropilmetilcelulose (USP), ou combinações

desses. Ésteres de celulose úteis são, sem limitação, acetato de celulose (NF), acetato butirato de celulose, acetato propionato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e suas misturas. Mais preferivelmente, polímeros não-iônicos, tais como hidroxipropilmetilcelulose podem ser usados.

5 A quantidade de grupos substituintes das unidades de celulose pode ser designada pelo número médio de grupos substituintes ligados ao anel, um conceito conhecido pelos químicos de celulose como "grau de substituição" (D.S.). Se todas as três posições disponíveis em cada unidade forem substituídas, o D.S. é designado como 3, se uma média de dois e cada anel reagirem, o D.S. é designado como 2, etc.

10 Em modalidades preferidas, o éter de celulose tem um grau de alquilação de substituição de 1,3 a 2,0 e substituição hidroxialquil molar de até 0,85.

Em modalidades preferidas, a substituição alquil é metil. Adicionalmente, a substituição hidroxialquil preferida é hidroxipropil. Esses tipos de polímeros com diferentes graus de substituição de substituições metóxi e hidroxipropóxi são resumidas e listas em farmacopéias, por exemplo, USP com o nome "Hipromelose".

15 Metilcelulose é disponível com o nome comercial METHOCEL A. METHOCEL A tem um D.S. de metil (ou metoximetil) de 1,64 a 1,92. Esses tipos de polímeros estão listados em farmacopéias, por exemplo, USP, com o nome "metilcelulose".

Um éter de celulose particularmente preferido é a hidroxipropilmetilcelulose. Hidroxipropilmetilcelulose é disponível com o nome comercial METHOCEL E (D.S. metil de cerca de 1,9, substituição molar de hidroxipropil de cerca de 0,23), METHOCEL F (D.S. metil de cerca de 1,8, substituição molar de hidroxipropil de cerca de 0,13) e METHOCEL K (D.S. metil de cerca de 1,4, substituição molar de hidroxipropil de cerca de 0,21). METHOCEL F e METHOCEL K são hidroxipropilmetilceluloses preferidas para uso na presente invenção.

25 O polímero acrílico adequadamente inclui homopolímeros e copolímeros (cujo termo inclui polímeros com mais de duas unidades de repetição diferentes) compreendendo monômeros do ácido acrílico e/ou do ácido alcacrílico e/ou (alc)acrilato de alquila. Conforme aqui utilizado, o termo "(alc)acrilato de alquila" se refere ao éster de alcacrilato ou acrilato, os quais são geralmente formados a partir dos ácidos alcacrílico ou acrílico, respectivamente. Em outras palavras, o termo "(alc)acrilato de alquila" se refere ou ao acrilato de alquila ou alcacrilato de alquila.

35 Preferivelmente, o (alc)acrilato de alquila é um (alc)acrilato (C_1 - C_{10}) de alquila (C_1 - C_{22}). Exemplos de grupos alquil C_1 - C_{22} dos (alc)acrilatos de alquila incluem metil, etil, n-propil, n-butil, isobutil, terc-butil, isopropil, pentil, hexil, cicloexil, 2-etilexil, heptil, octil, nonil, decil, isodecil, undecil, dodecil, tridecil, tetradecil, pentadecil, hexadecil, heptadecil, octadecil, nonadecil, eicosil, beenil e seus isômeros. O grupo alquil pode ser de cadeia linear ou ramificada. Preferivelmente, o grupo alquil (C_1 - C_{22}) representa um grupo alquil (C_1 - C_6) con-

forme definido acima, mais preferivelmente um grupo alquil (C_1-C_4) conforme definido acima. Exemplos de grupos alc C_{1-10} do (alc)acrilato de alquila incluem metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, terc-butil, pentil, hexil, cicloexil, 2-etilexil, heptil, octil, nonil, decil e seus isômeros. Os grupos alc podem ser de cadeia linear ou ramificada. Preferivelmente, o grupo alc (C_1-C_{10}) representa um grupo alc (C_1-C_6) conforme definido acima, mais preferivelmente um grupo alc (C_1-C_4) conforme definido acima.

Preferivelmente, o (alc)acrilato de alquila é um (alc)acrilato (C_1-C_4) de alquila (C_1-C_4), mais preferivelmente um (met)acrilato de alquila (C_1-C_4). Será percebido que o termo (met)acrilato de alquila (C_1-C_4) se refere ou a acrilato de alquila (C_1-C_4) ou metacrilato de alquila (C_1-C_4). Exemplos de (met)acrilato de alquila (C_1-C_4) incluem metacrilato de metila (MMA), metacrilato de etila (EMA), metacrilato de n-propila (PMA), metacrilato de isopropila (IPMA), metacrilato de n-butila (BMA), metacrilato de isobutila (IBMA), metacrilato de terc-butila (TBMA); acrilato de metila (MA), acrilato de etila (EA), acrilato de n-propila (PA), acrilato de n-butila (BA), acrilato de isopropila (IPA), acrilato de isobutila (IBA) e suas combinações.

Preferivelmente, o monômero do ácido alcacrílico é um ácido alcacrílico (C_1-C_{10}). Exemplos de ácidos alcacrílico (C_1-C_{10}) incluem ácido metacrílico, ácido etacrílico, ácido n-propacrílico, ácido isopropacrílico, ácido n-butarílico, ácido isobutacrílico, ácido terc-butacrílico, ácido pentacrílico, ácido hexacrílico, ácido heptacrílico e seus isômeros. Preferivelmente o ácido alcacrílico (C_1-C_{10}) é um ácido alcacrílico (C_1-C_4), mais preferivelmente ácido metacrílico.

Em certas modalidades, os grupos alquil podem ser substituídos por grupos aril. Conforme aqui utilizado, grupo "alquil" se refere a uma cadeia linear, ramificada ou cíclica, hidrocarbonetos alifáticos saturados ou insaturados. O grupo alquil tem de 1 a 16 carbonos, e pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidróxi, alcóxicarbonil, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxil, tio e tioalquil A. Um grupo "hidróxi" se refere a um grupo OH. Um grupo "alcóxi" se refere a um grupo -O-alquil, em que alquil é conforme definido acima. Um grupo "tio" se refere a um grupo -SH. Um grupo "tioalquil" se refere a um grupo -SR, em que R é alquil conforme definido acima. Um grupo "amino" se refere a um grupo -NH₂. Um grupo "alquilamino" se refere a um grupo -NHR, em que R é alquil conforme definido acima. Um grupo "dialquilamino" se refere a um grupo -NRR', em que R e R' são todos conforme definido acima. Um grupo amido se refere a um -CONH₂. Um grupo "alquilamido" se refere a um grupo -CONHR em que R é alquil e é conforme definido acima. Um grupo "dialquilamido" se refere a um grupo -CONRR', em que R e R' são alquil conforme definido acima. Um grupo "nitro" se refere a um grupo NO₂. Um grupo "carboxil" se refere a um grupo COOH.

Em certas modalidades, os grupos alquil podem ser substituídos por grupo aril. Con-

forme aqui utilizado, "aril" inclui anéis tanto aromáticos heterocíclicos quanto carbocíclicos, ambos monocíclicos e policíclicos fundidos, onde os anéis aromáticos podem ser anéis de 5 ou 6 membros. Grupos aril monocíclicos representativos incluem, porém não estão limitados, a fenil, furanil, pirrolil, tienil, piridinil, pirimidinil, oxazolil, isoxazolil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, isotiazolil e semelhantes. Grupos aril policíclicos fundidos são aqueles grupos aromáticos que incluem um anel aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros como um ou mais anéis em um sistema de anel fundido. Grupos aril policíclicos fundidos representativos incluem naftaleno, antraceno, indolizina, indol, isoindol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, benzimidazol, benzotiazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina e azuleno. Também como aqui utilizado, grupo aril também inclui um grupo arilalquil. Além disso, conforme aqui utilizado, "arilalquil" se refere às porções, tais como benzil, em que um aromático está ligado a um grupo alquil.

Preferivelmente, o polímero acrílico é um copolímero acrílico. Preferivelmente, o copolímero acrílico compreende monômeros derivados de (alc)acrilato de alquila, e/ou ácido acrílico e/ou ácido alcacrílico conforme definido aqui anteriormente. Mais preferivelmente, o copolímero acrílico compreende monômeros derivados de (alc)acrilato de alquila, isto é, acrilato de alquila copolimerizável e monômeros de alcacrilato de alquila conforme definido aqui anteriormente. Copolímeros acrílicos especialmente preferidos incluem um monômero de acrilato de alquila (C_1C_4) e um comonômero de alcacrilato (C_1-C_4) de alquila (C_1-C_4), particularmente copolímeros formado a partir de metacrilato de metila e um comonômero copolimerizável de acrilato de metila e/ou acrilato de etila e/ou acrilato de n-butila.

Preferivelmente, o polímero (met)acrílico é um polímero (met)acrílico iônico, particularmente um polímero (met)acrílico catiônico. Polímeros (met)acrílico iônicos são produzidos pela copolimerização dos monômeros (met)acrílicos carregando grupos iônicos com monômeros (met)acrílicos neutros. Os grupos iônicos são preferivelmente grupos de amônio quaternário.

Os polímeros (met)acrílicos são geralmente insolúveis em água, mas são incháveis e permeáveis em soluções aquosas e fluidos digestivos. A proporção molar dos grupos catiônicos em relação aos ésteres (met)acrílicos neutros permitem um controle da permeabilidade à água da formulação. Em modalidades preferidas, o polímero (met)acrílico é um copolímero ou mistura de copolímeros, em que a proporção molar dos grupos catiônicos em relação aos ésteres (met)acrílicos neutros está na faixa de cerca de 1:20 a 1:35 em média. A proporção pode ser ajustada pela seleção de um polímero (met)acrílico catiônico comercialmente disponível ou pela mistura de um polímero (met)acrílico catiônico com uma quantidade adequada de um polímero (met)acrílico neutro.

Polímeros (met)acrílicos neutros adequados são comercialmente disponíveis da

Rohm Pharda com o nome comercial Eudragit, preferivelmente Eudragit RL e Eudragit RS. Eudragit RL e Eudragit RS são copolímero dos ésteres acrílico e metacrílico com um baixo conteúdo de grupos de amônio quaternários, a proporção molar dos grupos amônio em relação aos ésteres (met)acrílicos neutros remanescentes sendo de 1:20 no Eudragit RL e de 1:40 no Eudragit RS. O peso molecular médio é de cerca de 150.000. Além dos polímeros (met)acrílicos, outros polímeros farmacêuticamente aceitáveis podem ser incorporados nas formulações da invenção para ajustar as propriedades da formulação e/ou melhorar a facilidade de sua produção. Esses polímeros podem ser selecionados do grupo compreendendo: homopolímeros de N-vinil-lactamas, especialmente polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de uma N-vinil-lactama e um ou mais comonômeros copolimerizáveis com isso, os comonômeros sendo selecionados de monômeros contendo nitrogênio e monômeros contendo oxigênio; especialmente um copolímero de N-vinilpirrolidona e um carboxilato de vinila, exemplos preferidos sendo um copolímero de N-vinilpirrolidona e acetato de vinila ou um copolímero de N-vinilpirrolidona e propionato de vinila; copolímeros de álcool polivinílico-polietilenoglicol-enxerto (disponíveis como, por exemplo, Kollicoat® IR da BASF AG, Ludwigshafen, Alemanha); óxidos de polialquileno de alto peso molecular, tal como óxido de polietileno e óxido de polipropileno e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno; poliacrilamidas; polímeros de acetato de vinila tais como copolímeros de acetato de vinila e ácido crotonico, acetato de polivinila parcialmente hidrolisado (também referido como “álcool polivinílico” parcialmente saponificado); álcool polivinílico; (poli)hidroxiácidos, tais como ácido (poli)lático, ácido (poli)glicólico, (poli)3-hidroxi butirato e (poli)3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato; ou misturas de um ou mais desses. PVP gera N-óxido de hidrocodona durante a extrusão, conseqüentemente o uso de polímeros e copolímeros PVP não é sempre preferido. Entretanto, quando uma pequena quantidade (0,2 – 0,6% p/p da formulação total) de antioxidante é usada, então o PVP pode ser preferivelmente usado.

“Drogas relevantes para abuso” é tencionado a significar qualquer ingrediente biologicamente eficaz, a distribuição do qual sendo submetida às restrições regulatórias. Drogas de abuso que podem ser utilmente formuladas no contexto da invenção incluem, sem limitação, pseudoefedrina, antidepressivos, estimulantes fortes, fármacos de dieta, esteróides e agentes antiinflamatórios não-esteroidais. Na categoria dos estimulantes fortes, metanfetamina é um fármaco que recebeu recentemente atenção popular como um fármaco de abuso. Também existe certa preocupação no presente momento acerca do potencial abuso da atropina, hiosciamina, fenobarbital, escopolamina e semelhantes. Outra classe principal de fármacos relevantes para abuso são os analgésicos, especialmente os opióides.

Pelo termo “opióide” se entende uma substância, quer seja agonista, antagonista ou agonista-antagonista misturada, a qual reage com um ou mais sítios receptores ligados por peptídeos opióides endógenos tais como as encefalinas, endorfinas e as dinorfinas Opióides

incluem, sem limitação, alfentanil, alquilprodina, alfapodina, anileridina, benzilmorfina, dezi-
 tramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromo-
 ramida, dezocina, diampromide, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol,
 5 dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetila, dipipanona, heptazocina, etoeptazina, etilmetilti-
 ambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipe-
 tidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levofenacilmorfano, levorfanol, lofentanil,
 meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbulfina, nar-
 ceína, nicomorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papvretum, pentazocina, fe-
 nadoxona, fenazocina, fenomorfano, fenoperidina, piminodina, propiram, propoxifeno, sufen-
 10 tanila, tilidina e tramadol, e sais e misturas suas.

Em algumas modalidades preferidas, a formulação da invenção inclui pelo menos um fármaco terapêutico adicional. Em modalidades ainda mais preferidas, o fármaco tera-
 pêutico adicional pode ser, sem limitação, selecionado do grupo consistindo de analgésicos
 não-esteroidais não-opioides, e é opcionalmente ainda selecionado do grupo consistindo de
 15 acetaminofeno, aspirina, fentanil, ibuprofeno, indometacina, cetorolac, naproxeno, fenaceti-
 na, piroxicam, sufentanil, sunlindac e interferon alfa. São particularmente preferidas aquelas
 combinações de fármacos atualmente vendidas como combinações de dose fixa ao público
 sob a autoridade de uma agência regulatória nacional ou regional adequada, tal como (a
 título de exemplo) a Food and Drug Administration americana. Tais fármacos incluem sem
 20 limitação uma combinação (dose fixa) de hidrocodona e acetaminofeno, ou uma combinação
 (dose fixa) de hidrocodona e ibuprofeno.

O(s) fármaco(s) relevantes para abuso são preferivelmente dispersos uniformemen-
 te por toda a matriz que é preferivelmente formada por um éter de celulose ou éster de celu-
 lose, e um polímero acrílico ou metacrílico, assim como outros ingredientes opcionais da
 25 formulação. Esta descrição é tencionada a também englobar sistemas com partículas pe-
 quenas, tipicamente menores do que 1 µm de diâmetro, de fármaco na fase de matriz. Es-
 ses sistemas preferivelmente não contêm quantidades significativas dos ingredientes opiói-
 des ativos nos seus estados cristalino ou microcristalino, conforme é evidenciado pela análi-
 se térmica (DSC) ou análise de difração de raio-X (WAXS). Pelo menos 98% (em peso) da
 30 quantidade total do fármaco está preferivelmente presente em um estado amorfo. Se subs-
 tâncias ativas de fármaco relevantes que não são de abuso adicionais tipo, por exemplo,
 acetaminofeno são adicionalmente presentes em uma formulação de acordo com a presente
 invenção, este(s) ativo(s) de fármaco adicional/adicionais podem estar em um estado crista-
 lino embebido na formulação.

35 Quando a dispersão dos componentes é tal que o sistema é quimicamente e fisi-
 camente uniforme ou substancialmente totalmente homogêneo ou consiste de uma fase
 termodinâmica, tal dispersão é chamada de uma "solução sólida". Soluções sólidas de ati-

vos relevantes para abuso são preferidas. A formulação também pode compreender um ou mais aditivos selecionados de alcoóis de açúcar ou seus derivados, maltodextrinas; tensoativos farmacêuticamente aceitáveis, reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de carga e lubrificantes. Alcoóis de açúcar úteis são exemplificados por manitol, sorbitol, xilitol; derivados de álcool de açúcar úteis incluem sem limitação isomalte, palatinose condensada hidrogenada e outros que são tanto semelhantes quanto diferentes.

Tensoativos farmacêuticamente aceitáveis são preferivelmente tensoativos não-iônicos farmacêuticamente aceitáveis. A incorporação de tensoativos é especialmente preferida para matrizes contendo ingredientes ativos fracamente solúveis em água e/ou para melhorar a capacidade de hidratação da formulação. O tensoativo pode efetuar uma emulsificação instantânea do ingrediente ativo liberado da forma de dosagem e prevenir a precipitação do ingrediente ativo nos fluidos aquosos do trato gastrointestinal.

Alguns aditivos incluem alquiléteres de polioxietileno, por exemplo, lauriléter de polioxietileno (3), cetiléter de polioxietileno (5), esteariléter de polioxietileno (2), esteariléter de polioxietileno (5); alquilariléteres de polioxietileno, por exemplo, nonilfeniléter de polioxietileno (2), nonilfeniléter de polioxietileno (3), nonilfeniléter de polioxietileno (4) ou octilfeniléter de polioxietileno (3); ésteres do ácido graxo de polietilenoglicol, por exemplo, monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300 ou dioleato de PEG-300/ monoésteres de ácido graxo de alquilenoglicol, por exemplo, mono e dilaurato de propilenoglicol (Lauroglicol®); ésteres de ácido graxo de sacarose, por exemplo, monoestearato de sacarose, diestearato de sacarose, monolaurato de sacarose ou dilaurato de sacarose; mono e diésteres de ácido graxo de sorbitan, tais como monolaurato sorbitan (Span® 20), monooleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan (Span® 40) ou estearato de sorbitan, derivados de óleo de castóreo de polioxietileno, por exemplo, trirricinoleato de polioxietilenoglicerol ou óleo de castóreo de polioil 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) ou oxiestearato de polioxietilenoglicerol, tal como óleo de castóreo de polietilenoglicol 40 hidrogenado (Cremophor® RH40) ou óleo de castóreo de polietilenoglicol 60 hidrogenado (Cremophor® RH60); ou copolímeros em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno, também conhecidos como copolímeros em bloco de polioxietileno polioxipropileno ou polioietileno polipropilenoglicol, tal como Pluronic® F68, Pluronic® F127, Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388 ou Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); ou ésteres de monoácido graxo de polioxietileno (20) sorbitan, por exemplo, monooleato de polioxietileno (20) sorbitan (Tween® 80), monoestearato de polioxietileno (20) sorbitan (Tween® 60), monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitan (Tween® 40), monolaurato de polioxietileno (20) sorbitan (Tween® 20) e semelhantes, assim como misturas de dois, três, quatro, cinco ou seis seus.

Vários outros aditivos podem ser incluídos no fundido, por exemplo, reguladores de

fluxo tais como sílica coloidal; lubrificantes, enchimentos, desintegrantes, plastificantes, estabilizantes tais com antioxidantes, fotoestabilizadores, sequestradores de radicais o estabilizantes contra o ataque microbiano. Além disso, uma vez que a camada de revestimento contendo acetaminofeno tem um sabor amargo derivado do próprio acetaminofeno, adoçantes e/ou flavorizantes, etc. podem ser usados como aditivos para reduzir o seu sabor amargo. Uma forma preferida de reduzir o sabor amargo é um revestimento sem conter acetaminofeno adicional fina.

As formulações da invenção podem ser obtidas através de qualquer processo de fundição adequado, tal como pelo uso de uma prensa aquecida, e são preferivelmente preparados por extrusão de fundido. Para obter uma distribuição homogênea e um grau suficiente de dispersão do fármaco, o fundido contendo o fármaco pode ser mantido no barril aquecido de um extrusor de fundido durante um tempo de residência suficiente.

A fundição ocorre na transição de estado líquido para semelhante à borracha, na qual é possível para um componente ser homogeneamente embebido no outro. A fundição geralmente envolve o aquecimento acima do ponto de amaciamento dos excipientes fundíveis da formulação, por exemplo, um éter/éster de celulose, álcool de açúcar e/ou polímero (met)acrílico). A preparação do fundido pode ocorrer de várias formas.

Geralmente, a temperatura do fundido está na faixa de 70 a 250 °C, preferivelmente 80 a 180 °C, mais preferivelmente de 100 a 140 °C.

Quando o processo de fundição compreende extrusão por fusão, o fundido e/ou a mistura pode ocorrer em um aparelho habitualmente usado para este propósito. São particularmente adequados os extrusores ou misturadores. Extrusores adequados incluem extrusores de uma hélice, extrusores de hélice interentrelaçadas e extrusores com várias hélices, preferivelmente extrusores de dupla hélice, os quais podem ser co-rotatórios ou contrarrotatórios e são opcionalmente equipados com discos de amassadores. Será percebido que as temperaturas de trabalho também serão determinadas pelo tipo de extrusor ou pelo tipo de configuração no extrusor que é usado. Parte da energia necessária para fundir, misturar e dissolver os componentes no extrusor pode ser fornecida por elementos de aquecimento. Entretanto a fricção e cisalhamento do material no extrusor também pode proporcionar a mistura com uma quantidade substancial de energia e ajuda na formação de um fundido homogêneo dos componentes.

Em outra modalidade, a invenção fornece uma forma de dosagem de liberação sustentada oral, caracterizada pelo fato de ter pelo menos duas das seguintes características (a) o fármaco relevante para abuso que é extraído da formulação por solvente etanólico, por exemplo, etanol aquoso 40% ou 20% ou ambos em uma hora a 37 °C, com ou sem agitação, é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade do fármaco relevante para abuso que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C, (b) a forma de dosagem é

resistente a adulterações e não quebra sob uma força de 150 Newtons, preferivelmente 300 Newtons, mais preferivelmente 450 Newtons, ainda mais preferivelmente 500 Newtons conforme medido pelo testador de dureza "Pharma Test PTB 501", e (c) a forma de dosagem libera pelo menos 15%, mais preferivelmente 18% e opcionalmente 24% do fármaco, porém não mais do que 45%, mais preferivelmente 38% e opcionalmente 34% do fármaco durante os 30 minutos, primeira hora ou primeiras duas horas no teste de dissolução *in vitro* e opcionalmente também *in vivo* (isto é, no trato digestivo de um animal ou ser humano). Embora não se deseja estar ligado por qualquer teoria particular, acredita-se que uma alta taxa de liberação inicial do acetaminofeno da formulação é conseguida fornecendo uma alta carga de fármaco na formulação, especialmente na região não-nuclear. A carga de fármaco para um ingrediente ativo único, tal como acetaminofeno em algumas modalidades da formulação da invenção pode ser maior do que cerca de 60%, 70%, 75%, 80%, 85% em peso. A carga de fármaco do acetaminofeno pode ser limitada a 80%.

Uma modalidade preferida desta forma de dosagem é uma forma monolítica ou uma solução sólida. O termo "monolítico" é derivado da origem "uma" e "pedra". Uma forma monolítica ou um sólido preferivelmente tem pelo menos uma dimensão que é maior do que 5 mm. Em modalidades monolíticas da invenção, o fármaco relevante para abuso está preferivelmente contido em um sólido único, ou em um elemento de solução sólido único. A solução sólida ou sólido monolítico pode ser opcionalmente coberto ou combinado com outros materiais. Esses outros materiais preferivelmente não contêm uma quantidade substancial do fármaco relevante de abuso e esses materiais preferivelmente não afetam substancialmente a taxa de dissolução ou dispersão do fármaco relevante de abuso *in vivo* ou *in vitro*. As taxas de liberação *in vitro* e/ou *in vivo* do fármaco relevante de abuso ou fármacos relevantes de abuso depois do de aproximadamente a primeira hora são substancialmente constantes por pelo menos cerca de 6, 8, 10, 12 ou 16 horas. Deste modo, as modalidades da invenção fornecem uma formulação de fármaco de fase única que pode ser adaptada para proporcionar uma rajada do(s) fármaco(s) relevantes para abuso para permitir níveis terapêuticos do fármaco para serem rapidamente obtido no sangue de um paciente ou animal, e para serem mantidos para fornecer quantidades terapêuticas por pelo menos cerca de 8, 12 ou 24 horas. Adicionalmente, a formulação de fármaco é preferivelmente adequada para a administração repetida a um ser humano ou animal uma vez, duas vezes ou três vezes por dia.

Vantajosamente, modalidades preferida da forma de dosagem da invenção liberam substancialmente a quantidade total do fármaco relevante de abuso incorporada na forma de dosagem. Por exemplo, a forma de dosagem da invenção pode ser adaptada para distribuir mais do que 90%, e preferivelmente 95% do fármaco no teste de dissolução *in vitro* dentro de cerca de 16, e opcionalmente 12 ou 9 horas. A concentração de sangue cumulat-

va, ou AUC, pode não ser diretamente conhecida do momento no qual 90% do fármaco é liberado da formulação, entretanto, em geral AUCs mais altas por mg do fármaco relevante para abuso podem ser obtidas quando a formulação do fármaco libera substancialmente todo, ou todo o fármaco relevante para abuso nas porções do trato digestivo capazes de absorver o fármaco no sistema sanguíneo do paciente (ou dos animais).

Em ainda outra modalidade preferida, a invenção fornece um processo para a produção de uma formulação de dosagem de fármaco resistente para abuso compreendendo a extrusão por fusão de uma formulação compreendendo pelo menos um fármaco terapêutico compreendendo ainda a moldagem direta do extrusado em uma forma de dosagem sem um passo de moagem (intermediário). O extrudato por fusão compreende preferivelmente um derivado de celulose, e preferivelmente também compreende um polímero de Eudragit. Polímeros de Eudragit preferidos incluem Eudragit L ou Eudragit RS ou ambos, e é particularmente preferido o Eudragit RL ou uma combinação de Eudragit RL e Eudragit RS.

O fundido pode variar de pastoso a viscoso. Antes de deixar o fundido solidificar, o fundido pode ser opcionalmente moldado em virtualmente qualquer forma desejada. Convenientemente, a moldagem do extrudato pode ser opcionalmente efetuada por calandragem, preferivelmente com dois cilindros contra-rotatórios com depressões mutuamente pareadas nas suas superfícies. Uma ampla faixa de formas de comprimido podem ser obtidas pelo uso de cilindros com diferentes formas de depressões. Alternativamente, o extrudato pode ser cortado em pedaços, seja antes ("corte a quente") ou depois da solidificação ("corte a frio") ou usado no processo de injeção por molde. Processos de fusão envolvendo prensas aquecidas também podem ser opcionalmente calandrados. O fundido formado podem ser opcionalmente coberto com materiais que não contêm uma quantidade substancial do fármaco com potencial para abuso. Por exemplo, a forma de dosagem monolítica contendo o fármaco de abuso pode ser coberta com um revestimento colorido, um adjuvante de inchaço ou outra camada de materiais farmaceuticamente aceitáveis. Os materiais em camada sobre a forma monolítica preferivelmente não alteram materialmente a taxa de liberação do ingrediente ativo a partir da forma de dosagem.

Para facilitar a ingestão de tal forma de dosagem por um mamífero, é vantajoso proporcionar à forma de dosagem um formato apropriado. Comprimidos grandes que podem ser confortavelmente engolidos são, portanto preferivelmente alongados ao invés de terem formato redondo.

Um revestimento de filme na forma de dosagem ainda contribui para a facilidade com a qual ele pode ser engolido. Um revestimento de filme também melhora o sabor e proporciona uma aparência elegante. Caso desejado, o revestimento de filme pode ser um revestimento entérico. O revestimento de filme geralmente inclui um material formador de filme polimérico tal como hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose e copolímeros de acrilato

ou metacrilato. Além de um polímero formador de filme, o revestimento de filme pode ainda compreender um plastificante, por exemplo, polietilenoglicol, um tensoativo, por exemplo, tipo Tween®, e opcionalmente um pigmento, por exemplo, dióxido de titânio, óxidos de ferro e/ou adoçantes ou flavorizantes. O revestimento e filme pode também compreender talco como um antiadesivo. O revestimento de filme geralmente é responsável por menos do que cerca de 5% em peso da forma de dosagem.

MODALIDADES EXEMPLARES DA INVENÇÃO

Certas modalidades exemplares da presente invenção fornecem formulações de dosagem monolíticas com perfil de liberação bifásico para fármacos prontamente solúveis em água com um comprimido contendo polímero produzido por extrusão e calandragem. As formulações preferivelmente têm a combinação de formulações de liberação imediata e de liberação controlada de composições de hidrocodona e acetaminofeno. Essas formulações de dosagem monolíticas, especialmente com fármacos narcóticos podem ter perfis desestimulantes de abuso de modo que a dissolução do fármaco das formas de dosagem tenha dose mínima/reduzida descarregando em solução de etanol aquosa 40%. Ainda mais preferivelmente, essas formulações podem proporcionar processos de produção reproduzíveis oferecendo opções para a rápida transferência em escala de produção.

A dissolução do fármaco bifásica desejada de acetaminofeno pode ser conseguida enquanto retendo uma forma de dosagem monolítica pela imersão do ingrediente ativo (acetaminofeno) em duas formulações com diferentes taxas de liberação as quais são, a seguir, combinadas para produzir um comprimido com duas camadas ou com várias camadas. Processos adequados para este propósito incluem métodos de co-extrusão para a produção de comprimidos com múltiplas camadas conforme descrito em EP 0857062 especificamente para formas de dosagem do extrudato. Uma desvantagem desta técnica é que dois extrusores têm que ser operados simultaneamente e seus fluxos de volume e massa têm que ser coordenados com grade exatidão. Especialmente ao modelar o comprimido na calandra, as duas fusões têm que ser combinadas entre si em uma proporção que é mantida de modo muito exato para assegurar a conformidade com o ensaio e requerimentos de uniformidade de conteúdo dos comprimidos, conforme especificado nas farmacopéias (por exemplo, US, Farmacopéia Européia). Isto requer um alto nível de esforço.

Também é possível produzir a porção de acetaminofeno de liberação rápida em um comprimido separado, o qual é a seguir incorporado no fundido de plástico *still* da porção do fármaco de liberação lenta durante a calandragem. Depois do esfriamento, um comprimido extrusado calandrado é obtido, o qual contém um componente de liberação rápida separadamente embebido. Formas de dosagem deste tipo são descritas em US 6.001.391, especialmente para as formas de dosagem extrusadas. Uma desvantagem dessa abordagem é que o comprimido de acetaminofeno de liberação rápida tem que ser introduzido de maneira

5 muito precisa nas cavidades da calandra individuais para prevenir que seja completamente envelopado pelo fundido. Somente este componente de acetaminofeno de ligação rápida que está localizado diretamente na superfície do comprimido pode iniciar a dissolução do fármaco a partir dessa porção de comprimido separado de modo rápido o suficiente no contato com meio aquoso.

10 Também é possível obter um componente de acetaminofeno de liberação rápida no comprimido pela aplicação de um revestimento de filme contendo acetaminofeno. A produção de formas de dosagem extrusadas revestidas com filme é descrita em vários pedidos de patente. Entretanto, esses pedidos de patente não descrevem um revestimento e filme contendo fármaco projetado especificamente para alcançar a dissolução de fármaco bifásica.

15 Os resultados do estudo clínico com uma forma de dosagem extrusada produzida de acordo com os pedidos de patente 11/625.705 e PCT/US07/60864 revelaram que cerca de 20% do acetaminofeno contido no comprimido tem que ser convertido em uma formulação de liberação rápida para obter a dissolução do fármaco bifásica desejada (por exemplo, > do que cerca de 30% depois de 1 h, > do que cerca de 80% depois de 8 h). Com um conteúdo de acetaminofeno total de cerca de 500 mg por comprimido, significa que cerca de 100 mg de acetaminofeno tem que ser rapidamente liberado. A aplicação de cerca de 100 mg de um ingrediente ativo em uma forma de liberação rápida em um comprimido é difícil e somente possível se certas exigências forem satisfeitas:

20 O conteúdo de fármaco da formulação de revestimento do filme deve ser muito alto de modo que as camadas não se tornem muito espessas.

A solução ou dispersão contendo o fármaco usada para revestir o filme deve ter uma concentração alta para evitar longos tempos de processo, os quais poderiam, de outra forma, tornar o processo caro.

25 A camada de revestimento de filme deve também oferecer estabilidade mecânica suficiente mesmo com uma grande espessura de camada, não deve ser pegajosa, etc. e deve ter flexibilidade o suficiente para que não ocorram quebras mesmo com camadas espessas. A boa adesão na superfície dos núcleos extrusados deve também ser garantida.

30 A dissolução do fármaco da camada de revestimento de filme deve também ser rápida ao usar camadas espessas (cerca de no máximo 1 h em uma modalidade preferida).

35 As propriedades organolépticas da camada de revestimento de filme também devem ser muito alteradas com grandes espessuras de camadas e durante o armazenamento por períodos prolongados de tempo em temperatura elevada, umidade relativa alta ou muito baixa ou uma combinação desses (isto é, sem quebra, adesão, raspagem do revestimento, etc.).

Surpreendentemente, foi agora descoberto que os requerimentos acima podem ser cumpridos se acetaminofeno finamente moída for usada para as camadas de revestimento

de filme, juntamente com quantidades relativamente pequenas de um polímero dilatável em água ou solúvel em água. Foi descoberto que as formulações desse tipo com altos conteúdos de ingrediente ativo poderiam ser obtidas, e que a viscosidade das soluções de spray foi visivelmente baixa mesmo com conteúdos de sólidos totais muito altos de mais do que 30% em peso, e que até camadas de revestimento de filme espessas (200 micrômetros e mais) poderiam ser aplicadas em um tempo relativamente curto, deste modo tornando o processo econômico. A dissolução de fármaco também foi suficientemente rápida nas camadas contendo mais de 100 mg de acetaminofeno.

Foi conseqüentemente possível controlar de modo muito preciso a quantidade de acetaminofeno pulverizadas em e também deste modo também o perfil de dissolução de fármaco (isto é, liberação durante a primeira hora) através da espessura do revestimento de filme.

Outra descoberta surpreendente foi que as formulações de revestimento de filme de acordo com a invenção foram capazes de alisar de modo muito eficiente as superfícies ásperas dos comprimidos extrusados, isto é, o revestimento do filme vedou as denteações na superfície dos comprimidos de modo muito eficiente. Isto foi surpreendentemente considerando que quase todos os revestimentos de filme comercialmente disponíveis e os polímeros usados para produzi-los de fato não possuem e não são tencionados a possuir esta importante propriedade.

Polímeros conhecidos e formulações de revestimento de filme são projetadas para reproduzir detalhadamente os elementos encerrados (logos, etc.) e linhas de quebra em detalhes. Em outras palavras, "preenchimento" dos recessos presentes particularmente em comprimidos convencionalmente produzidos não é desejável e é absolutamente evitado (ver WO 2006/002808; é feita referência particular a este fato em todas as amostras, ver Exemplo 4, página 18: "O relevo foi bem produzido, sem efeitos de mancha e ligação").

Polímeros adequados para a produção de formulações de revestimento de filme são solúveis em água e polímeros farmacologicamente aceitáveis expansíveis em água, os quais foram usados até o momento para o preparo de revestimentos com filmes. O requerimento básico é que soluções ou suspensões aquosas preferivelmente puras e pulverizáveis são produzidas, as quais têm conteúdo de sólidos totais (= soma de todos os constituintes dissolvidos ou suspensos, incluindo o ingrediente ativo) de pelo menos 20% em peso (preferivelmente 25%, particularmente preferivelmente 30% ou mais). O conteúdo de sólidos totais da solução ou dispersão também deve ter um conteúdo de ingrediente ativo de pelo menos 50% (preferivelmente 60% particularmente preferivelmente 70% ou mais). Soluções ou suspensões não-aquosas também são possíveis se não forem tóxicas, solventes farmacologicamente aceitáveis tais como etanol são usados. Misturas desses solventes orgânicos com água também são possíveis. Entretanto, em geral, soluções ou suspensões puramente a-

quosas são preferidas.

São particularmente preferidos os polímeros os quais formam soluções de viscosidade comparativamente baixa em solução aquosa mesmo em altas concentrações para manter a viscosidade da solução de pulverização na faixa na qual o comportamento de spray aceitável da solução ou suspensão é ainda assegurada mesmo durante o uso dos conteúdos de sólidos totais mencionados acima. Polímeros adequados incluem: polímeros de celulose não-iônicos tais como hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose; polimetacrilatos catiônicos tais como Eudragit® E, Eudragit® NE30D, Eudragit® RL, Eudragit® RS; álcool polivinílico, óxido de polietileno (polietilenoglicóis de alto peso molecular com um peso molecular (PM) > 100.000); copolímero de enxerto de álcool polivinílico/óxido de polietileno (Kollicoat® IR). Preferivelmente, polímeros adequados são selecionados de hidroxipropilmetilcelulose, Eudragit® NE30D e álcool polivinílico, ou suas combinações. Mais preferivelmente, polímeros adequados são copolímero de enxerto de álcool polivinílico/óxido de polietileno (por exemplo, Kollicoat® IR, BASF).

O ingrediente ativo (preferido: acetaminofeno) deve ser solúvel nas concentrações altas anteriormente mencionadas em solventes ou aquosos/orgânicos ou puramente orgânicos. Se (assim como acetaminofeno) a solubilidade aquosa não for suficiente, preferivelmente suspensões ou dispersões de fármaco também podem ser usadas. Entretanto, neste caso, o fator decisivo é que a distribuição do tamanho de partícula do ingrediente ativo deve ser suficientemente fina uma vez que uma vez que é indesejável e outro modo, isto é, sedimentação muito rápida do ingrediente ativo na solução do spray ocorre e/ou os bicos do spray do filme de revestimento ficam bloqueados. Os tamanhos de partículas preferidos são: no máximo 10% dos tamanhos de partícula com mais de 0,25 mm (particularmente preferido: no máximo 5%), no máximo 20% (particularmente preferido no máximo 10%) das partículas com mais de 0,1 mm, e no máximo 35% (particularmente preferido no máximo 20%) das partículas com mais de 0,063 mm. Para obter este tamanho de partícula fino, os fármacos podem ser cominuídos em processos de moagem (moagem a seco e úmida são adequadas).

Surpreendentemente, foi descoberto que as camadas de revestimento de filme de acordo com a invenção não somente se aderem extremamente bem aos comprimidos, mas também se tornam quebradiças ou grudentas e não apresentam mesmo durante o armazenamento em temperaturas elevadas de até 60 °C. Não houve destacamento da camada de revestimento do núcleo do comprimido.

Várias modalidades exemplares estão demonstradas abaixo. Esses exemplos estão sendo fornecidos para fins ilustrativos e eles não devem ser considerados como limitadores do escopo da invenção.

Exemplo 1: Produção dos comprimidos para revestimento com filme

Uma mistura em pó homogênea consistindo de 61,8% em peso de acetaminofeno, 12,6% em peso de Eudragit® RL, 12,6% em peso de xilitol, 6% em peso de hidroxipropilmetilcelulose (Methocel® K100), 6% em peso de hidroxipropilmetilcelulose (Methocel® K100M) e 1,0% em peso de Aerosil® 200 foi medida em uma taxa de 20 Kg/h em um extrusor de dupla hélice co-rotatório (ZSK-40) e extrusado em uma temperatura de cerca de 140°C para produzir uma fita fundida branca homogênea. Enquanto ainda no estado plástico, esta fita fundida foi introduzida na fenda do cilindro de uma calandra laminadora formadora de contra-rotação, os cilindros da qual tendo recessos nas suas superfícies nos quais comprimidos poderiam se formar diretamente da fita fundida. Os comprimidos resultantes tinham um peso médio de 720 mg depois de esfriados e removidos. A superfície dos comprimidos estava áspera e desnivelada nos locais.

Exemplo 2:

Acetaminofeno com um tamanho de partícula de 13% maior do que 0,25 e 68% maior do que 0,063 mm foi suspenso em água por agitação. O ingrediente ativo se depositou de modo muito rápido depois do desligamento do agitador. Essa suspensão foi cominuída e homogeneizada passando a mesma através de um moinho coloidal. Depois da moagem, um polímero em pó sólido (Kollicoat® IR, BASF) foi adicionado a essa suspensão (proporção em massa de acetaminofeno/Kollicoat® IR = 75:25) para produzir uma concentração de sólidos totais de 30% em peso. Mesmo após a adição do polímero, o acetaminofeno ainda apresentou uma tendência acentuada à sedimentação. Durante a agitação constante, essa suspensão foi a seguir pulverizada nos comprimidos descritos no Exemplo 1 (6 Kg) em um revestidor de filme (Driam). As amostras dos comprimidos foram tiradas depois de 30, 50, 70 e 90 mg de acetaminofeno terem sido aplicados no revestimento de filme. Em todos os casos, observou-se que o revestimento aderiu muito bem aos comprimidos, embora a superfície dos comprimidos revestidos com filme brancos puros ainda estivesse levemente áspera devido às partículas de acetaminofeno ainda relativamente grandes. A perda por secagem dos comprimidos foi de 1% em peso antes e depois do revestimento com filme para todas as formas.

Parâmetros do processo de revestimento de filme:

6 Kg de núcleos de comprimido

Velocidade do tambor: 12 rpm

Ar da entrada: 1200 m³/h

Temperatura do ar de entrada: 65 °C

Taxa de pulverização: 40 – 45 g/min

Pressão da pulverização: 4,5 bar

Exemplo 3:

Acetaminofeno com um tamanho de partícula de 1% maior do que 0,25 mm, 5%

maior do que 0,1 mm e 16% maior do que 0,063 mm foi suspenso em água por agitação. O ingrediente ativo apresentou uma tendência reduzida de depositar depois do desligamento do agitador em comparação com o material o qual foi usado no Exemplo 2. O polímero em pó sólido (Kollicoat® IR, BASF) foi a seguir adicionado a essa suspensão (proporção em massa de acetaminofeno/Kollicoat IR® = 75:25) para produzir uma concentração de sólidos totais de 30% em peso. Depois da adição do polímero, o acetaminofeno dificilmente apresentou qualquer tendência a se depositar. Essa suspensão foi a seguir pulverizada nos comprimidos (6 Kg) a qual foi produzida conforme descrito no Exemplo 1, porém com uma geometria do comprimido levemente modificada, em um revestidor de filme (Driam) (parâmetros do processo como no Exemplo 2). Os comprimidos foram amostrados depois de 30, 50, 70, 90 e 120 mg de acetaminofeno terem sido aplicados ao revestimento de filme. Uma adesão muito boa do revestimento nos comprimidos foi observada em todos os casos. A superfície dos comprimidos revestidos com filme brancos puros era lisa e uniforme.

Exemplo 4: Dissolução do fármaco dos comprimidos

A dissolução do fármaco dos comprimidos, de acordo com o Exemplo 1, foi determinada em um aparelho de acordo com a Farmacopéia Americana (Aparelho de Dissolução USP II (Pá), USP XXV; 37 °C, HCl 0,01 M, 50 rpm). A quantidade do ingrediente ativo liberada dos comprimidos no meio HCl aquoso foi determinada por HPLC em diferentes intervalos.

Comprimidos sem aplicação de revestimento de filme

Dissolução do fármaco medida depois de 30 minutos: 7%

Dissolução do fármaco medida depois de 60 minutos: 11%

Dissolução do fármaco medida depois de 120 minutos: 17%

Dissolução do fármaco medida depois de 240 minutos: 27%

Exemplo 5: Dissolução do fármaco dos comprimidos revestidos com filme

A dissolução dos comprimidos de acordo com o Exemplo 2 foi determinada em um aparelho de acordo com a Farmacopéia Americana (Aparelho de Dissolução USP II (Pá), USP XXV; 37 °C, HCl 0,01 M, 50 rpm). A quantidade do ingrediente ativo liberada dos comprimidos no meio HCl aquoso foi determinada por HPLC em diferentes intervalos.

Comprimido filme revestido com 90 mg de acetaminofeno no revestimento do filme:

Dissolução do fármaco medida depois de 30 minutos: 16%

Dissolução do fármaco medida depois de 60 minutos: 20%

Dissolução do fármaco medida depois de 120 minutos: 27%

Dissolução do fármaco medida depois de 240 minutos: 36%

As taxas de dissolução do fármaco aumentaram em cerca de 10% em cada intervalo de teste devido à liberação inicialmente rápida do ingrediente ativo presente no revestimento do filme.

Exemplo 6: Dissolução do fármaco dos comprimidos de filme revestido

A dissolução dos comprimidos de acordo com o Exemplo 3 foi determinada em um aparelho de acordo com a Farmacopéia Americana (método da pá, USP XXV; 37 °C, HCl 0,01 M, 50 rpm). A quantidade do ingrediente ativo liberada dos comprimidos no meio HCl aquoso foi determinada por HPLC em diferentes intervalos.

- 5 Comprimido sem aplicação de revestimento de filme:
 Dissolução do fármaco medida depois de 30 minutos: 7%
 Dissolução do fármaco medida depois de 60 minutos: 12%
 Dissolução do fármaco medida depois de 120 minutos: 19%
 Dissolução do fármaco medida depois de 240 minutos: 29%
- 10 Dissolução do fármaco medida depois de 360 minutos: 37%
 Dissolução do fármaco medida depois de 480 minutos: 43%
 Comprimido de filme revestido com 120 mg de acetaminofeno no revestimento de filme:
 Dissolução do fármaco medida depois de 30 minutos: 28%
- 15 Dissolução do fármaco medida depois de 60 minutos: 35%
 Dissolução do fármaco medida depois de 120 minutos: 43%
 Dissolução do fármaco medida depois de 240 minutos: 53%
 Dissolução do fármaco medida depois de 360 minutos: 62%
 Dissolução do fármaco medida depois de 480 minutos: 69%
- 20 As taxas de dissolução de fármaco aumentaram em cerca de 25% em cada intervalo de teste devido à rápida liberação inicial do ingrediente ativo presente no revestimento de filme.

Exemplo 7:

- O teste foi efetuado como para o Exemplo 3, mas ao invés de Kollicoat® IR uma trituração de sólido a base de hidroxipropilmetilcelulose foi usada, a qual continha uma pequena porção de pigmentos coloridos de óxido de ferro. Devido à viscosidade acentuadamente maior da suspensão aquosa, a concentração de sólidos totais não pode ser ajustada para 20% em peso como resultado do que os tempos de pulverização aumentara, enquanto que os outros parâmetros do processo permaneceram inalterados. Uma adesão muito boa do revestimento nos comprimidos foi observada. A superfície dos comprimidos file revestidos avermelhados/amarronzados estava lisa e uniforme.

Exemplo 8

- O teste foi efetuado como para o Exemplo 3, mas ao invés de Kollicoat® IR, uma trituração de sólido a base de álcool polivinílico foi usada, a qual continha uma pequena porção de pigmentos de dióxido de titânio. Devido á viscosidade levemente mais elevada da suspensão aquosa, a concentração de sólidos totais pode somente ser ajustada para 25% em peso, como resultado do que os tempos de pulverização aumentaram enquanto que os

outros parâmetros do processo permaneceram inalterados. Uma adesão muito boa do revestimento nos comprimidos foi observada. A superfície dos comprimidos filme revestidos brancos era lisa e uniforme.

Exemplo 9:

5 Comprimidos com filme produzidos de acordo com os Exemplos 3, 7 e 8 foram armazenados em garrafas de vidro fechadas em temperaturas de 40 °C e 60 °C. Depois de 1 mês, nenhuma rachadura era visível nos comprimidos e nenhuma pegajosidade foi observada. Durante a dissolução medida pelo método descrito para o Exemplo 4, nenhuma alteração foi revelada em comparação com os valores registrados no início da armazenagem.

10 Exemplo 10:

Um comprimido filme revestido produzido de acordo com o Exemplo 3 (90 mg de acetaminofeno na camada de revestimento de filme) foi amostrado e uma seção fina foi tomada na direção transversal do comprimido com o auxílio de um micrótomo e examinada com um microscópio. A camada de revestimento do filme foi facilmente distinta do núcleo do comprimido nas imagens. A camada de revestimento do filme foi determinada como sendo de 300 micrômetros nas imagens. O efeito de alisamento da suspensão de revestimento nas superfícies do comprimento ásperas foi particularmente evidente, conforme também visto nas Figuras 1, 3 e 4.

Exemplo 11: Dissolução em HCl e em Etanol Aquoso

20 A seguir consta uma descrição da metodologia exemplar para estudar a taxa de dissolução de certas composições em HCl e etanol aquoso 20%. A metodologia similar pode ser usada para estudar a taxa de dissolução em etanol aquoso 40%. Os seguintes aparelhos e procedimentos foram usados para a dissolução em ácido clorídrico 0,01 N e etanol aquoso 20/40%:

25 (I) Dissolução em HCl 0,01 N

Aparelho: Aparelho II de Dissolução USP (Pá)

Velocidade de rotação: 50 rpm

Meio: HCl 0,01 N

Volume médio: 900 mL

30 Temperatura: 37 °C

Tempo de amostragem para o teste de liberação de 30 h: 30 / 60 / 120 / 180 / 240 / 360 / 420 / 480 / 600 / 720 / 840 / 1080 / 1320 / 1560 / 1800 minutos

Volume de amostra: 10 mL (sem reposição de volume)

Preparação da amostra: usada como tal

35 Acabamento analítico: detecção por UV, comprimento de onda de 280 nm

(II) Dissolução em etanol aquoso de 20 a 40%

Aparelho: Aparelho II de Dissolução USP (Pá)

Velocidade de rotação: 50 rpm

Meio: Etanol aquoso 20 ou 40%

Volume do meio: 500 mL

Temperatura: 37 °C

5 Tempo de amostragem para o teste de liberação de 30 h: 30 / 60 / 120 / 180 / 240 / 360 / 420 / 480 / 600 / 720 / 840 / 1080 / 1320 / 1560 / 1800 minutos

Volume de amostra: 10 mL (sem reposição de volume)

Preparação da amostra: usada como tal

Acabamento analítico: detecção por UV, comprimento de onda de 280 nm

10 III. Testagem da dissolução de comprimidos intactos em HCl 0,01 N a 37 °C

a.) Formulação de liberação rápida (em relação ao acetaminofeno) em HCl 0,01 N a 37 °C é demonstrada na Tabela X. A Tabela IX demonstra a composição do núcleo e o revestimento da Formulação 5.

Tabela IX: Formulação 5:

Núcleo	Revestimento
65,42% de acetaminofeno	150 mg de acetaminofeno
9,29% de Eudragit RL-PO	48 mg de Kollicoat IR
9,29% de Hipromelose Farmacopéia Européia USP 2208 Tipo V 100 (Methocel K100)	
9,29% de hidroxipropilcelulose Farmacopéia Européia Tipo EF	
2,99% de poloxâmero 188 Farmacopéia Européia/NF	
2,8% de hidrocodona	
1% de Aerosil 200	
Peso do núcleo total: 535 mg	
Peso total do comprimido revestido: 733 mg	

15 Tabela X demonstra dados de dissolução para a hidrocodona (X(a)) e acetaminofeno (X(b)).

Tabela X(a)

Liberação do fármaco hidrocodona	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	14
60	27

120	43
180	57
240	67
300	76
360	84
420	90
480	94
600	98
720	98
840	98
1080	99
1320	99
1560	99
1800	100

Tabela X(b)

Liberação do fármaco acetaminofeno	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	33
60	39
120	46
180	56
240	64
300	71
360	78
420	85
480	90
600	98
720	100
840	101
1080	100
1320	100
1560	100
1800	100

b.) Formulação de liberação lenta (em relação ao acetaminofeno) em HCl 0,01 N a 37 °C é demonstrada na Tabela XII. A Tabela XI demonstra a composição do núcleo e do revestimento da Formulação 6.

Tabela XI: Formulação 6:

Núcleo	Revestimento
55,88% de acetaminofeno	120 mg de acetaminofeno
13,50% de Eudragit RL-PO	38,4 mg de Kollicoat IR
11,0% de Hipromelose Farmacopéia Européia USP 2208 Tipo V 100 (Methocel K100)	
3,01% de Hipromelos Farmacopéia Européia 2208 Tipo V 20000 (Methocel K100M)	
13,40% de Xilitol Farmacopéia Européia/NF Typ Xylisorb 90	
2,21% de hidrocodona	
1% de Aerosil 200 Farmacopéia Européia/NF	
Peso total do núcleo: 680 mg	
Peso total do comprimido revestido: 838,4 mg	

Dados de dissolução para a hidrocodona (XII(a)) e o acetaminofeno (XII(b)).

Tabela XII(a):

Liberação do fármaco hidrocodona	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	17
60	31
120	46
180	57
240	67
300	75
360	82
420	88
480	91
600	96
720	97
840	98
1080	99

1320	99
1560	99
1800	100

Tabela XII(b)

Liberação do fármaco acetaminofeno	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	34
60	41
120	47
180	51
240	56
300	60
360	65
420	68
480	71
600	76
720	80
840	84
1080	89
1320	100
1560	100
1800	100

IV. Teste de dissolução dos comprimidos intactos em etanol aquoso 40% a 37 °C

a.) Formulação de liberação rápida (em relação ao acetaminofeno) em etanol aquoso 40% a 37 °C é demonstrada na Tabela XIV. A Tabela XIII demonstra a composição do

5 Núcleo e o Revestimento da Formulação 5.

Tabela XIII: Formulação 5:

Núcleo	Revestimento
65,42% de acetaminofeno	150 mg de acetaminofeno
9,29% de Eudragit RL-PO	48 mg de Kollicoat IR
9,29% de Hipromelose Farmacopéia Européia US 2208 Tipo V 100 (Methocel K100)	
9,29% de hidroxipropilcelulose Farmacopéia Européia Tipo EF	

2,99% de poloxâmero 188 Farmacopéia Européia/NF	
2,8% de hidrocodona	
1% de Aerosil 200	
Peso total do núcleo: 535 mg	
Peso total do comprimido revestido: 733 mg	

Tabela XIV demonstra os dados de dissolução para a hidrocodona (XIV(a)) e acetaminofeno (XIV(b)).

Tabela XIV(a):

Liberação do fármaco hidrocodona	em EtOH 40%
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	15
60	33
120	56
180	77
240	90
300	97
360	97
420	97
480	98
600	98
720	99
840	100
1080	98
1320	99
1560	99
1800	100

Tabela XIV(b)

Liberação do fármaco acetaminofeno	em EtOH 40%
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	31
60	51
120	67

180	82
240	93
300	98
360	99
420	101
480	101
600	101
720	101
840	101
1080	101
1320	101
1560	101
1800	102

a.) Formulação de liberação lenta (em relação ao acetaminofeno) em etanol aquoso 40% a 37 °C é demonstrada na Tabela XVI. A Tabela XV demonstra a composição do Núcleo e o Revestimento da Formulação 8.

Núcleo	Revestimento
55,88% de acetaminofeno	120 mg de acetaminofeno
13,50% de Eudragit RL-PO	38,4 mg de Kollicoat IR
11,0% de Hipromelose Farmacopéia Européia US 2208 Tipo V 100 (Methocel K100)	
3,01% de Hipromelose Farmacopéia Européia 2208 Tipo V 20000 (Methocel K100M)	
13,40% de Xilitol Farmacopéia Farmacopéia/NF Typ Xylisorb 90 Européia/NF	
2,21% de hidrocodona	
1% de Aerosil 200 Farmacopéia Européia/NF	
Peso total do núcleo: 680 mg	
Peso total do comprimido revestido: 838,4 mg	

Tabela XVI demonstra os dados de dissolução para a hidrocodona (XVI(a)) e acetaminofeno (XVI(b)).

Tabela XVI(a):

Liberação do fármaco hidrocodona	em EtOH 40%
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	12
60	24
120	38
180	51
240	62
300	72
360	80
420	85
480	91
600	96
720	99
840	100
1080	100
1320	102
1560	101
1800	100

Tabela XVI(b)

Liberação do fármaco acetaminofeno	em EtOH 40%
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	23
60	38
120	47
180	57
240	65
300	73
360	80
420	84
480	90
600	94
720	98
840	100
1080	100

1320	101
1560	101
1800	102

V. Teste de dissolução de comprimidos triturados (60 s em moedor de café) em etanol aquoso 40% a 37 °C

Em um moedor de café doméstico 3 comprimidos extrusados foram moídos durante 60 s a ~ 20.000 – 50.000 rpm. O pó foi coletado e a quantidade equivalente de comprimido foi transferida para um frasco de dissolução para teste de liberação.

Para determinar a análise do tamanho de partícula da amostra, o pó foi coletado e peneirado por uma peneira com um tamanho de malha de 355 μm . O material que passou pela peneira foi peneirado novamente através de uma peneira com um tamanho de malha de 63 μm . As seguintes frações foram obtidas:

- 10 Fração 1: tamanho de partícula > 355 μm (~ 20% da quantidade total de pó)
 Fração 2: tamanho de partícula > 63 μm e < 355 μm (~ 66% da quantidade total de pó)
 Fração 3: tamanho de partícula < 63 μm (~ 14% da quantidade total de pó)
 a.) Formulação de liberação rápida (em relação ao acetaminofeno) em etanol aquoso 40% a 37 °C é demonstrada na Tabela XVII. Os dados de dissolução para a hidrocodona (XVII(a)) e acetaminofeno (XVII(b)) são demonstrados abaixo:

Tabela XVII(a):

Liberação do fármaco hidrocodona	em EtOH 40%
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	56
60	75
120	92
180	99
240	101
300	101
360	100
420	101
480	100

Tabela XVII(b):

Liberação do fármaco acetaminofeno	em EtOH 40%
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	51

60	69
120	87
180	94
240	97
300	97
360	97
420	97
480	97

b. Formulação de liberação rápida (em relação ao acetaminofeno) em etanol aquoso 40% a 37 °C é demonstrada na Tabela XVIII. Os dados de dissolução para a hidrocodona (XVIII(a)) e acetaminofeno (XVIII(b)) são demonstrados abaixo:

Tabela XVIII(a):

Liberação do fármaco hidrocodona	em EtOH 40%
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	42
60	56
120	74
180	84
240	91
300	96
360	98
420	100
480	100

5

Tabela XVIII(b):

Liberação do fármaco acetaminofeno	em EtOH 40%
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	33
60	45
120	62
180	73
240	80
300	84
360	87
420	88

480	89
-----	----

VI. Teste de dissolução de comprimidos intactos em HCl 0,01 N a 4 °C

a.) Formulação de liberação rápida (em relação ao acetaminofeno) em HCl 0,01 N a 4 °C é demonstrada na Tabela XIX. Os dados de dissolução para a hidrocodona (XIX(a)) e acetaminofeno (XIX(b)) são demonstrados abaixo:

5

Tabela XIX(a):

Liberação do fármaco hidrocodona	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	0
60	5
120	15
180	24
240	30
300	36
360	42
420	45
480	49

Tabela XIX(b):

Liberação do fármaco acetaminofeno	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	16
60	23
120	30
180	34
240	36
300	39
360	41
420	43
480	44

b.) Formulação de liberação lenta (em relação ao acetaminofeno) em HCl 0,01 N a 4 °C é demonstrada na Tabela XX. Os dados de dissolução para a hidrocodona (XX(a)) e acetaminofeno (XX(b)) são demonstrados abaixo:

10

Tabela XX(a):

Liberação do fármaco hidrocodona	em HCl 0,01 N
----------------------------------	---------------

Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	2
60	8
120	17
180	23
240	28
300	32
360	37
420	41
480	44

Tabela XX(b):

Liberação do fármaco acetaminofeno	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de teste (min)	média em %
0	0
30	13
60	17
120	21
180	24
240	26
300	28
360	30
420	31
480	33

VIII. Aspereza da superfície

O revestimento dos comprimidos extrusados resultou em um alisamento significativo da superfície do comprimido conforme pode ser observado na Figura 1:

5 Para determinar a alteração na aspereza da superfície, comprimidos revestidos e não-revestidos foram cortados ao meio ao longo do eixo menor. A superfície dessa seção cruzada foi moída para obter uma superfície plana e lisa. Micrografias óticas da seção cruzada foram usadas para determinar a aspereza da superfície média. Para análise, a abordagem da Média da Linha Central (CLA) foi usada conforme demonstrado na Figura 2, na

10 qual a altura média por unidade do comprimento para longe da linha central é determinada. A linha central foi colocada na micrografia, de modo que a área acima e abaixo da linha são aproximadamente iguais.

A CLA é calculada pelo uso de amostras em posições igualmente espaçadas de acordo com a seguinte equação:

$$CLA = R_a = \frac{\sum h}{n} = \frac{h_1 + h_2 + \dots + h_n}{l}$$

O comprimento total 1 foi de 4,69 mm, a distância entre os incrementos foi de 68 µm.

Para a formulação não-revestida, CLA = 0,56, quando (N = 69), conforme mostrado na Figura 3. Considerando que para uma formulação revestida CLA = 0,15, quando (N = 69), conforme mostrado na Figura 4.

5

IX. Teste de dissolução de comprimidos intactos em HCl 0,01 N a 37 °C para diferentes espessuras de revestimento

a.) Formulação de liberação lenta (em relação ao acetaminofeno) em HCl 0,01 N a 37 °C é demonstrada para várias Formulações 9 – 12 nas Tabelas XXII e XXIII. AS composições das Formulações estão demonstradas na Tabela XXI.

Tabela XXI:				
Formulação	Formulação 9	Formulação 10	Formulação 11	Formulação 12
Composição	60% de acetaminofeno	60% de acetaminofeno	60% de acetaminofeno	60% de acetaminofeno
	12,6% de Eudragit RL-PO 6,0%	12,6% de Eudragit RL-PO 6,0%	12,6% de Eudragit RL-PO 6,0%	12,6% de Eudragit RL-PO 6,0%
	6,0% de Hipromelose Farmacopéia Européia USP 2208 Tipo V 100 (Methocel K100)	6,0% de Hipromelose Farmacopéia Européia USP 2208 Tipo V 100 (Methocel K100)	6,0% de Hipromelose Farmacopéia Européia USP 2208 Tipo V 100 (Methocel K100)	6,0% de Hipromelose Farmacopéia Européia USP 2208 Tipo V 100 (Methocel K100)
	6,0% de Hipromelose Farmacopéia Européia 2208 Tipo V 20000 (Methocel K100M)	6,0% de Hipromelose Farmacopéia Européia 2208 Tipo V 20000 (Methocel K100M)	6,0% de Hipromelose Farmacopéia Européia 2208 Tipo V 20000 (Methocel K100M)	6,0% de Hipromelose Farmacopéia Européia 2208 Tipo V 20000 (Methocel K100M)
	12,6% de Xilitol Farmacopéia Européia/NF Typ Xylisorb 90	12,6% de Xilitol Farmacopéia Européia/NF Typ Xylisorb 90	12,6% de Xilitol Farmacopéia Européia/NF Typ Xylisorb 90	12,6% de Xilitol Farmacopéia Européia/NF Typ Xylisorb 90

	1,8% de Hidrocodona	1,8% de Hidrocodona	1,8% de Hidrocodona	1,8% de Hidrocodona
	1% de Aerosil 200 Farmacopéia Européia/NF	1% de Aerosil 200 Farmacopéia Européia/NF	1% de Aerosil 200 Farmacopéia Européia/NF	1% de Aerosil 200 Farmacopéia Européia/NF
Revestimento		50,0 mg de acetaminofeno	85,0 mg de acetaminofeno	120,0 mg de acetaminofeno
		16,0 mg de Kollicoat IR	27,2 mg de Kollicoat IR	38,39 mg de Kollicoat IR
Peso alvo	833 mg	899 mg	945,2 mg	991,39 mg
Tabela XXII:				
Liberação do Fármaco Hidrocodona	Formulação 9	Formulação 10	Formulação 11	Formulação 12
Ponto de Teste (min)	Média em %	Média em %	Média em %	Média em %
0	0	0	0	0
30	21	20	19	16
60	30	30	30	28
120	42	43	44	43
180	51	53	54	53
240	58	60	62	61
300	64	67	68	67
360	69	72	74	73
420	74	77	79	78
480	78	81	83	82
Tabela XXIII:				
Liberação do Fármaco Acetaminofeno	Formulação 9	Formulação 10	Formulação 11	Formulação 12
Ponto de Teste (min)	Média em %	Média em %	Média em %	Média em %
0	0	0	0	0
30	7	15	19	22
60	11	19	23	26

120	17	25	29	32
180	22	29	33	36
240	26	33	37	40
300	30	36	40	43
360	33	39	42	45
420	36	42	45	48
480	39	45	48	51

X. Teste de dissolução de comprimidos intactos sem revestimento em HCl 0,01 N a

37 °C

a.) Formulação de liberação rápida (em relação ao acetaminofeno) em HCl 0,01 N a 37 °C é demonstrada na Tabela XXV. A Tabela XXIV demonstra a composição do Núcleo da

5 Formulação 13.

Tabela XXV: Formulação 13

Núcleo	Sem revestimento
65,42% de acetaminofeno	
9,29% de Eudragit RL-PO	
9,29% de Hipromelose Farmacopéia Européia USP 2208 Tipo V 100 (Methocel K100)	
9,29% de Hidroxipropilcelulose Farmacopéia Européia Tipo EF	
2,99% de Poloxâmero 188 Farmacopéia Européia/NF	
2,8% de hidrocodona	
1% de Aerosil 200	
Peso total: 535 mg	

Os dados de dissolução para hidrocodona (XXV(a)) e acetaminofeno (XXVB(b)) estão demonstrados abaixo:

Tabela XXV(a):

Liberação do fármaco hidrocodona	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de testagem (min)	Média em %
0	0
30	28
60	38
120	50
180	62

240	72
300	80
360	88
420	95
480	98
600	100
720	98
840	97
1080	97
1320	97
1560	97
1800	98

Tabela XXV(b):

Liberação do fármaco acetaminofeno	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de testagem (min)	Média em %
0	0
30	13
60	19
120	27
180	41
240	54
300	66
360	79
420	88
480	95
600	105
720	106
840	104
1080	104
1320	104
1560	104
1800	104

b.) Formulação de liberação lenta (em relação ao acetaminofeno) em HCl 0,01 N a 37 °C é demonstrada na Tabela XXVII. Tabela XXVI demonstra a composição do Núcleo da Formulação 13.

Tabela XXVI: Formulação 14	
----------------------------	--

Núcleo	Sem revestimento
55,88% de acetaminofeno	
13,50% de Eudragit RL-PO	
11,0% de Hipromelose Farmacopéia Europeia USP 2208 Tipo V 100 (Methocel K100)	
3,01% de Hipromelose Farmacopéia Europeia 2208 Tipo V 20000 (Methocel K100M)	
13,40% de Xilitol Farmacopéia Europeia/NF Typ Xylisorb 90	
2,21% de hidrocodona	
1% de Aerosil 200 Farmacopéia Europeia/NF	
Peso total: 680 mg	

Dados de dissolução para a hidrocodona (XXVII(a)) e acetaminofeno (XXVII(b)) estão demonstrados abaixo:

Tabela XXVII(a):

Liberação do fármaco hidrocodona	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de testagem (min)	Média em %
0	0
30	30
60	42
120	54
180	65
240	72
300	79
360	88
420	94
480	96
600	99
720	101
840	100
1080	100
1320	100
1560	100

1800	100
------	-----

Tabela XXVII(a):

Liberação do fármaco acetaminofeno	em HCl 0,01 N
Ponto de tempo de testagem (min)	Média em %
0	0
30	11
60	17
120	25
180	31
240	36
300	42
360	48
420	53
480	56
600	63
720	69
840	74
1080	91
1320	99
1560	104
1800	103

Exemplo 12: Comparação da Biodisponibilidade das Formulações de Teste Contra o Controle

O objetivo do estudo foi comparar a biodisponibilidade de duas formulações de teste 15 e 16 com aquela da Tabela de controle de referência. O projeto do estudo incluiu um estudo de passagem de três períodos de dose única, jejum e fase aberta em 21 indivíduos. O Regime A incluiu um comprimido da Formulação 15; o Regime B incluiu um comprimido da Formulação 16; o Regime C incluiu um comprimido de Controle 1. As amostras de sangue foram coletadas a 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 e 48 horas depois da dose no Dia de Estudo 1. A Tabela XXVIII a seguir ilustra composições das Formulações de Teste 15, 16 e Controle 1. Ver também as Figuras 5 e 6 para concentrações de hidrocodona e acetaminofeno médias para as Formulações 15, 16 e Controle 1.

As formulações 5, 7 e 15 são substancialmente idênticas entre si, entretanto, elas foram numeradas diferentemente baseando-se na numeração diferente dos testes e experimentos. Semelhantemente, as formulações 6, 8 e 16 são substancialmente idênticas entre si, entretanto elas foram numeradas diferentemente baseando-se na numeração diferente dos testes e experimentos. Também semelhantemente os Controles 1 e 2 são substancial-

mente idênticos entre si, entretanto elas foram numeradas diferentemente baseando-se na numeração diferente dos testes e experimentos.

- Em uma modalidade da invenção, uma forma de dosagem preferida é a Formulação 15, uma vez que a Formulação 15 fornece melhores propriedades de mistura do que a Formulação 16, ambas para mistura do bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e HPMC e a mistura de todos os componentes. Além disso, a Formulação 15 fornece melhores propriedades de fluxo do que a Formulação 16 no extrusor. Também a Formulação 15 fornece melhor propriedade de modelagem direta do que a Formulação 16, uma vez que a Formulação 15 é menos grudenta do que a Formulação 16. Além disso, espera-se que a Formulação 15 tenha melhor desestimulação para abuso do que a Formulação 16.

Tabela XXVIII

Componente Quantidade (mg)/Comprimido	Formulações de teste		Controle 1
	Formulação 15	Formulação 16	
Núcleo do comprimido			
Bitartarato de hidrocodona	15	15	10
Acetaminofeno	380	350	330
Revestimento do Comprimido			
Bitartarato de Hidrocodona	-	-	5
Acetaminofeno	120	150	170

Parâmetros farmacocinéticos preliminares para as Formulações 15, 16 e Controle 1 são demonstrados abaixo na Tabela XXIX:

Tabela XXIX:

Regime	Parâmetros farmacocinéticos					
	Hidrocodona (N = 20)					
	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng*h/mL)	AUC _{inf} (ng*h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
Formulação 15	4,4 (33%)	14,0 (17%)	205 (19%)	209 (18%)	6,22 (18%)	44,7 (19%)
Formulação 16	4,4 (32%)	13,0 (19%)	204 (20%)	209 (20%)	5,93 (22%)	45,0 (18%)
Controle 1	4,8 (63%)	12,6 (20%)	211 (18%)	214 (18%)	5,68 (19%)	43,5 (16%)

Acetaminofeno (N = 20)						
	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng*h/mL)	AUC _{inf} (ng*h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
Formulação 15	0,74 (66%)	2,06 (25%)	21,2 (29%)	22,9 (30%)	9,85 (46%)	24,0 (33%)
Formulação 16	0,82 (82%)	2,41 (32%)	22,1 (24%)	22,3 (25%)	5,59 (21%)	23,7 (24%)
Controle 1	0,83 (22%)	2,23 (24%)	22,1 (26%)	22,4 (26%)	6,47 (24%)	23,7 (24%)
N = 18						

Biodisponibilidade relativa preliminar das Formulações 15 e 16 versus Controle 1 é mostrada abaixo na Tabela XXX:

Tabela XXX:

					Biodisponi- bilidade Relativa
Regimes de Teste vs. Referência	Parâmetro PK	Valor Central*		Estimativa de ponto ⁺	Intervalo de confiança de 90%
		Teste	Referência		
	Hidrocodona				
Formulação 15 vs. Con- trole I	C _{max}	13950	12626	1,105	1,040 – 1,173
Formulação 16 vs. Con- trole I	C _{max}	13240	12626	1,049	0985 – 1,116
Formulação 15 vs. Con- trole I	AUC ₁	199.636	206.338	0,968	0,919 – 1,019
Formulação 16 vs. Con- trole I	AUC ₁	203.905	206.338	0,988	0,937 – 1,042
Formulação 15 vs. Con- trole I	AUC _∞	204.492	210.187	0,973	0,926 – 1,022
Formulação 16 vs. Con-	AUC _∞	208.867	210.187	0,994	0,944 – 1,046

trole I					
	Acetaminofeno				
Formulação 15 vs. Controle I	C_{max}	2.014	2.193	0,918	0,858 – 0,983
Formulação 16 vs. Controle I	C_{max}	2.395	2.193	1,092	1,018 – 1,172
Formulação 15 vs. Controle I	AUC_1	20.580	21.732	0,947	0,899 – 0,998
Formulação 16 vs. Controle I	AUC_1	22.363	21,732	1,029	0,975 – 1,086
Formulação 15 vs. Controle I	AUC_{∞}	22.171	21.987	1,008	0,944 – 1,077
Formulação 16 vs. Controle I	AUC_{∞}	22.492	21.987	1,023	0,956 – 1,095

*Antilogaritmo da média dos mínimos quadrados para logaritmos

*Antilogaritmo da diferença (teste menos referência) da média dos mínimos quadrados para os logaritmos

- Baseando-se em dados preliminares, as duas Formulações de Teste 15 e 16 são bioequivalentes ao Controle I em relação tanto a C_{max} quanto a AUC_{∞} . A taxa inicial da absorção de hidrocodona é levemente mais baixa para as formulações de teste 15 e 16 em comparação com o Controle 1.

Exemplo 13: Perfis de Liberação de Fármacos *in vitro*:

- As seguintes Formulações 17 e 18, conforme mostrado abaixo na Tabela XXXI, foram estudadas para os perfis de liberação de fármaco *in vitro* e esse perfil foi comparado com o núcleo não-revestido VM-1 e Controle 2, conforme mostrado nas Figuras 7(a) e (b).

Tabela XXXI:

Componente	Padrão e Qualidade	Função	Formulação 17 (650 mg)	Formulação 18 (500 mg)
<u>Comprimido</u>			Quantidade (mg)/Comprimido	

Bitartarato de Hidrocodona	USP	Substância Fármaco	15,0 (2,2%)	15,0 (2,8%)
Acetaminofeno	USP	Substância Fármaco	380,0 (55,9%)	350,0 (65,4%)
Eudragit® RL-PO	NF/Farmacopéia Européia	Polímero carreador e polímero de liberação controlada	91,8 (13,5%)	49,7 (9,3%)
Hipromelose 2208, tipo V 100	USP/Farmacopéia Européia	Polímero carreador e polímero de liberação controlada	74,8 (11,0%)	49,7 (9,3%)
Hipromelose 2208, tipo V 20000	USP/Farmacopéia Européia	Polímero carreador e polímero de liberação controlada	20,5 (3,0%)	-
Hidroxipropilcelulose, tipo EF	Farmacopéia Eu- ropéia	Polímero carreador e polímero de liberação controlada	-	49,2 (9,2%)
Xilitol	NF/ Farmacopéia Européia	Modificador de liberação	91,1 (13,4%)	-
Poloxâmero 188	NF/ Farmacopéia Européia	Modificador de liberação	-	16,0 (3,0%)
Dióxido de silício coloi- dal	NF/ Farmacopéia Européia	Deslizante	6,8 (1,0%)	5,4 (1,0%)
<u>Revestimento do fil- me/peso de comprimido</u>			680 mg	535 mg
Acetaminofeno	USP	Substância fármaco	120,0	150,0
Kollicoat® IR	Interno	Formador de filme	38,4	48,0
Água purificada	USP/Farmacopéia	Solvente	N/A	N/A

	Européia	para revestimento de filme		
Peso do comprimido revestido			838,4	733,0

Exemplo 4: Produção de Comprimidos por Extrusão por Fusão, Remoção de Rebarbas e Revestimento com Filme:

Para cada um dos Exemplos de acordo com a Tabela XXXII, uma mistura de pó homogênea foi preparada contendo todos os ingredientes. No caso dos Exemplos 14A a 16A, uma mistura de dois passos foi efetuada para assegurar uma distribuição homogênea do componente API de baixa dose (bitartarato de hidrocodona 2,5 hidratado) na mistura final. O processo de mistura é descrito na Tabela XXXIII. No caso dos Exemplos 14A – 16A, uma quantidade total de 5 amostras de pó de cada mistura de pó final antes da extrusão foi analisada em relação à uniformidade de conteúdo do bitartarato de hidrocodona 2,5 hidratado.

A Tabela XXXII demonstra a composição de misturas de pó antes da extrusão e o comprimido extrusado final (depois da extrusão por fusão e moldagem direta). Todos os ingredientes foram testados e liberados conforme especificado de acordo com a Farmacopéia Americana (USP, NF) e/ou com a Farmacopéia Européia (Ph. Eur.).

Tabela XXXII:

No.	Ingrediente	Exemplo 14A	Exemplo 15A	Exemplo 16A	Exemplo 17A
1	Paracetamol Ph. Eur./USP (acetaminofeno)	55,9	65,4	60,0	61,8
2	Bitartarato de hidrocodona 2,5 hidratado	2,2	2,8	1,8	-
3	Hipromelose Ph. Eur./USP 2208, Tipo V100 (Tipo: Methocel® K100)	11,0	9,3	6,0	6,0

4	Hipromelose Ph. Eur./USP 2208, Tipo V20000 (Tipo: Methocel® K100M)	3,0	-	6,0	6,0
5	Copolímero de metacrilato de amônio (Typ A) Ph. Eur./NF (Tipo: Eudragit RL PO)	13,5	9,3	12,8	12,6
6	Hidroxipropilcelulose Ph. Eur. (Tipo: Kluccel® EF)	-	9,2	-	-
7	Xilitol Ph. Eur./NF (Tipo Xylisob® 90)	13,4		12,6	12,6
8	Poloxâmero 188 Ph. Eur./NF (Tipo: Lutrol® F68)	-	3,0	-	-
9	Sílica coloidal P. Eur./NF (Tipo: Aerosil® 200)	1,0	1,0	1,0	1,0

Tabela XXXIII: Processo de Mistura para os Exemplos 14 a 17

Passo	Exemplo 14B	Exemplo 15B	Exemplo 16B	Exemplo 17B
1	Mistura de #2, #3, #4, #9 (de acordo com a Tabela XXXII)	Mistura de #2, #3, #6, #9 (de acordo com a Tabela XXXII)	Mistura de #2, #3, #4 (de acordo com a Tabela XXXII)	Mistura de todos os ingredientes em uma etapa de acordo com a Tabela XXXII
2	Adição de #1, #5, #7 (de acordo com a Tabela XXXII) à mistura do Passo 1.	Adição de #1, #5, #8 (de acordo com a Tabela XXXII) à mistura do Passo 1.	Adição de #1, #5, #7, #9 (de acordo com a Tabela XXXII) à mistura do Passo 1.	
3	Mistura de toda a composição	Mistura de toda a composição	Mistura de toda a composição	
Tamanho do lote total	12 Kg	12 Kg	3 Kg	50 Kg

5 A mistura final dos Exemplos 14B – 7B foi dosada em um extrusor de dupla hélice co-rotatório em uma taxa de alimentação constante. O fundido contendo fármaco branco homogêneo saindo do bico do extrusor foi diretamente moldado em comprimidos alongados através da calandragem entre dois cilindros contra-rotatório com depressões em suas superfícies de acordo com as dimensões listadas na Tabela XXXIV. Os ajustes dos parâmetros do processo de extrusão por fusão e calandragem estão listados na Tabela XXXIV.

A Tabela XXXIV demonstra a extrusão por fusão e o processo e modelagem direta (calandragem):

Tabela XXXIV.

Ajuste do parâmetro do processo	Exemplo 14C	Exemplo 15C	Exemplo 16C	Exemplo 17C
Extrusor (diâmetro da hélice)	18 mm	18 mm	18 mm	40 mm
Dimensão do comprimido (dimensão da depressão do cilindro da calandra) (com-	19,0/6,9/3,0 mm	20,0/5,9/2,5 mm	17,5/7,97/7,6 mm	19,0/6,9/3,0 mm

primen- to/largura/altur a)				
Temperatura de extrusão (temperatura de fusão)	129 °C	124 °C	140 °C	140 °C
Temperatura da calandra	11 °C	20 °C	11 °C	11 °C
Produção da extrusão	1,5 Kg/h	1,5 Kg/h -	1,5 Kg/h	25 Kg/h
Tamanho do lote	12 Kg	12 Kg	3 Kg	50 Kg

Comprimido de acordo com os Exemplos 14C, 15C e 17C foram transferidos em um revestidor de filme Driam 600. Em um primeiro passo, os comprimidos foram rolados no revestidor em velocidade de rotação máxima para polir os comprimidos e para remover as rebarbas ao redor dos comprimidos as quais derivam do processo de modelagem por calandragem. Este material o qual foi removido dos comprimidos, foi removido do tambor de revestimento juntamente com o ar de exaustão. Depois desse passo de “remoção de rebarbas”, o revestimento com filme dos comprimidos foi diretamente iniciado no mesmo revestidor. No caso do Exemplo 16, os comprimidos foram colocados em um recipiente de aço inoxidável fechado e rolados por 10 minutos uma vez que a remoção dos cantos e arestas foi completa. Os comprimidos foram então desempoeirados em uma peneira e transferidos para o mesmo revestidor de filme Driam como no caso dos outros exemplos. A composição da camada de revestimento de filme e os ajustes do parâmetro de processo do passo de remoção de rebarbas e do subsequente revestimento com filme estão listados na Tabela XXXV. A Tabela XXXV demonstra a remoção de rebarbas dos comprimidos depois da calandragem.

Tabela XXXV:

Ajustes de parâ- metros do pro- cesso	Exemplo 14D	Exemplo 15D	Exemplo 16D	Exemplo 17D
Tempo de remo- ção de rebarbas no revestidor de filme Driam	20 min.	94 min.	-	60 min.
Tempo de remo-	-	-	10 min.	-

ção de rebarbas no tambor de aço inoxidável				
Temperatura do tambor	25 °C	25 °C	25 °C	25 °C
Peso do comprimido (médio) depois da remoção de rebarbas	684,3 mg	536,4 mg	840,7	716 mg
Conteúdo do fármaco acetaminofeno por comprimido (<i>calculado de acordo com a composição e peso médio do comprimido</i>)	382,5 mg	350,8 mg	500,4 mg	442,5 mg
Conteúdo do fármaco bitartarato de hidrocodona 2,5 hidratado por comprimido (<i>calculado de acordo com a composição e peso médio do comprimido</i>)	15,0 mg	15,0 mg	15,1 mg	-
Tamanho do lote	4,9 Kg	6,5 Kg	1 Kg	7,8 Kg

A produção da suspensão revestida com filme para os Exemplos 14E - 16E foi preparada de modo geral pelos seguintes passos? Primeiramente, acetaminofeno foi disperso em água em temperatura ambiente durante a agitação. A essa suspensão o polímero (Kolli-coat® IR) foi adicionado e a agitação continuou até se formar uma suspensão homogênea.

5 Essa suspensão foi diretamente usada para o revestimento com filme.

A agitação continuou durante todo o processo de revestimento com filme. Para os Exemplos 14E – 17E, um pó pronto para uso de acetaminofeno foi usado (Rhodia, acetaminofeno “pó fino”). Nenhuma peneiração ou micronização foi efetuada. As composições das

suspensões de revestimento de filme estão resumidas na Tabela XXXVI.

Tabela XXXVI demonstra a composição de suspensão de revestimento de filme

Tabela XXXVI:

	Exemplo 14E	Exemplo 15E	Exemplo 16E	Exemplo 17E
Quantidade rel. de acetaminofeno	22,73 %			
Tamanho de partícula de acetaminofeno (<i>Rhodia "pó fino"</i>)	1% > 0,25 mm 5% > 0,1 mm 16% > 0,063 mm			
Quantidade rel. de polímero (Tipo: Kollicoat® IR)	7,27%			
Quantidade Rel. de água (purificada)	70,0%			

O revestimento com filme dos comprimidos com rebarbas removidas foi efetuado em um revestidor de filme Driam 600. AS condições do processo, ajustes de parâmetros e dados dos comprimidos revestidos com filme finais estão listados na Tabela XXXVII. No caso de todos os exemplos 14F – 17F, as amostras foram tomadas em diferentes pontos de tempo durante a fase principal do revestimento com filme. Isto foi feito para estudar a influência de diferentes valores da espessura da camada de revestimento na liberação de fármacos tanto no acetaminofeno quanto no bitartarato de hidrocodona dos comprimidos revestidos com filme. A taxa de pulverização durante a fase principal do revestimento com filme foi na taxa máxima da bomba peristáltica dosando a suspensão de acetaminofeno/Kollicoat® IR. Taxas de pulverização mais altas deveriam ser possíveis.

Tabela XXXVII demonstra as condições de processo de revestimento de filme

Tabela XXXVII:

Ajuste do parâmetro do processo	Exemplo 14F	Exemplo 15F	Exemplo 16F	Exemplo 17F
			Fase de pré-aquecimento	
Temperatura do ar de entrada	65 °C			
Taxa de pulverização	-			

Tempo	10 min			
	Fase de início 1			
Temperatura do ar de entrada	65 °C			
Taxa de pulverização	16 g/min	15 g/min	10 g/min	
Tempo	5 min	6 min	9 min	
	Fase de início 2			
Temperatura do ar de entrada	65 °C			
Taxa de pulverização	21 g/min	20 g/min	25 g/min	
Tempo	10 min	10 min	8 min	
	Fase principal			
Temperatura do ar de entrada	65 °C			
Taxa de pulverização	31 – 42 g/min	28 – 47 g/min	20 – 44 g/min	30 – 48 g/min
Tempo	131 min	230 min	193 min	159 min
	Fase de secagem/esfriamento			
Temperatura do ar de entrada	25 – 30 °C			
Taxa de pulverização	-	-	-	-
Tempo	5 min	5 min	5 min	5 min
Tamanho do lote	4,4 Kg	6,1 Kg	1 Kg	7 Kg
Dimensão dos comprimidos revestidos com filme (média) (comprimen- to/largura/altur	19,46 mm 7,82 mm 7,07 mm	20,63 mm 7,32 mm 6,41 mm	19,45 mm 10,66 mm 7,71 mm	19,53 mm 7,62 mm 7,23 mm

a)				
Peso dos comprimidos de filme revestido (média)	848,2 mg	744,8 mg	1018,4 mg	872 mg
Peso da camada de revestimento por comprimido (calculado)	157,9 mg	208,4 mg	177,7 mg	156 mg
Conteúdo do fármaco acetaminofeno por comprimido de filme revestido na camada de revestimento de filme (calculado)	119,6 mg	157,9 mg	134,6 mg	118,2 mg
Conteúdo do fármaco acetaminofeno total por comprimido de filme revestido	502,1 mg	508,7 mg	635 mg	560,7 mg
Conteúdo do fármaco bitartrato de hidrocodona 2.5 hidratado total por comprimido de filme revestido (calculado)	15,0 mg	15,0 mg	15,1 mg	-

De modo geral, certas modalidades preferidas da presente invenção fornecem formas de dosagem e métodos para a distribuição de fármacos, particularmente de fármaco de abuso, caracterizados pela resistência à extração com solvente; adulteração, quebra ou tri-

turação, e fornecendo uma rajada inicial de liberação do fármaco seguido por um período prolongado de liberação de fármaco controlada.

- Depois disso, conforme mostrado abaixo na Tabela XXXVIII, em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica com uma camada nuclear e uma outra não-nuclear, compreendendo: (a) hidrocodona, um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu, e (b) acetaminofeno ou ibuprofeno. Nesta modalidade, pelo menos 75% de toda a hidrocodona, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu está no núcleo, e o acetaminofeno ou ibuprofeno é a camada não-nuclear. Além disso, esta composição é adaptada para ser útil para administração oral a um humano 3, 2 ou 1 vez por dia.
- Preferivelmente, mais do que 90% da hidrocodona, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu está no núcleo. Mais preferivelmente, substancialmente toda a hidrocodona, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu está no núcleo. Em outra modalidade, o núcleo compreende ainda acetaminofeno ou ibuprofeno. Mais preferivelmente, o núcleo ainda compreende acetaminofeno.

15 Tabela XXXVIII

Parâmetro PK	Unidade	Analito	Regime	N	Média	SD	Min	Max	Média inferior 95%CI	Média superior 95%CI	Média -SD	Média +SD
AUC0_1	h*ug/mL	APAP	848A	21	1,38	0,38	0,90	2,20	1,21	1,56	1,01	1,76
			848B	19	1,72	0,70	0,81	3,34	1,38	2,05	1,02	2,42
			851A	16	0,32	0,13	0,14	0,65	0,25	0,39	0,19	0,45
	h*ng/mL	HC	848A	21	2,37	1,37	0,82	6,68	1,75	3,00	1,01	3,74
			848B	19	1,94	1,41	0,37	5,01	1,26	2,61	0,53	3,34
			851A	16	2,71	1,19	1,35	5,93	2,08	3,35	1,52	3,90
AUC0_2	h*ug/mL	APAP	848A	21	3,06	0,68	2,20	4,61	2,75	3,37	2,38	3,74
			848B	19	3,70	1,26	2,18	6,57	3,09	4,30	2,44	4,95
			851A	16	1,00	0,32	0,53	1,73	0,83	1,17	0,68	1,32
	h*ng/mL	HC	848A	21	11,4	3,8	6,9	21,8	9,7	13,2	7,62	15,25
			848B	19	9,9	4,1	5,5	18,3	7,9	11,9	5,79	14,03
			851A	16	11,3	2,9	7,6	18,2	9,8	12,9	8,43	14,20
AUC0_3	h*ug/mL	APAP	848A	21	4,51	1,00	2,97	6,76	4,06	4,96	3,51	5,51
			848B	19	5,43	1,75	3,25	9,10	4,58	6,27	3,68	7,18
			851A	16	1,75	0,53	1,02	2,89	1,47	2,04	1,22	2,28
	h*ng/mL	HC	848A	21	23,5	6,0	15,6	38,2	20,8	26,2	17,5	29,5
			848B	19	21,2	7,0	12,0	36,3	17,8	24,6	14,2	28,2
			851A	16	22,1	4,7	16,2	32,2	19,6	24,6	17,4	26,8
AUC0_4	h*ug/mL	APAP	848A	21	5,77	1,31	3,59	8,60	5,17	6,37	4,46	7,08
			848B	19	6,90	2,17	4,04	11,58	5,86	7,95	4,74	9,07

AUC _{tr}	h*ng/mL	HC	851A	16	2,52	0,73	1,48	3,97	2,14	2,91	1,80	3,25
			848A	21	36,7	8,2	25,9	54,8	32,9	40,4	28,5	44,8
			848B	19	33,3	9,4	19,4	51,1	28,8	37,8	23,9	42,7
			851A	16	33,7	6,6	24,1	45,5	30,2	37,3	27,1	40,3
	h*ug/mL	APAP	848A	21	23,2	6,9	11,0	35,9	20,1	26,3	16,3	30,1
			848B	19	22,8	5,7	14,7	34,1	20,0	25,5	17,1	28,4
			851A	16	25,3	12,0	12,0	49,3	18,9	31,7	13,2	37,3
	h*ng/mL	HC	848A	21	208	38	129	306	191	225	170	245
			848B	19	208	41	157	319	188	228	167	249
			851A	16	229	48	135	322	203	255	181	277
C1	ug/mL	APAP	848A	21	1,80	0,42	1,17	2,75	1,60	1,99	1,38	2,22
			848B	19	2,10	0,68	1,34	3,62	1,78	2,43	1,42	2,78
			851A	16	0,61	0,19	0,29	0,93	0,51	0,72	0,42	0,81
		APAP/ HC	848A	21	292	109	152	574	242	341	182	401
			848B	19	462	247	221	1181	343	581	215	709
			851A	16	90	24	58	134	77	103	66	115
	ug/mL	APAP + HC	848A	21	1,80	0,42	1,18	2,76	1,61	2,00	1,38	2,23
			848B	19	2,11	0,68	1,34	3,63	1,78	2,44	1,43	2,79
			851A	16	0,62	0,19	0,29	0,94	0,52	0,72	0,43	0,81
	ng/mL	HC	848A	21	6,86	2,80	2,95	13,70	5,58	8,13	4,06	9,65
			848B	19	5,41	2,68	1,66	11,80	4,11	6,70	2,72	8,09
			851A	16	6,96	1,90	3,93	10,10	5,95	7,97	5,06	8,86
C12	ug/mL	APAP	848A	21	0,44	0,14	0,22	0,71	0,37	0,50	0,30	0,58
			848B	19	0,54	0,18	0,34	0,89	0,45	0,63	0,36	0,72
			851A	16	0,45	0,12	0,25	0,68	0,39	0,52	0,33	0,57
		APAP/ HC	848A	21	59,7	20,2	32,7	106	50,5	68,8	39,5	79,8
			848B	19	74,0	22,0	45,2	138	63,4	84,6	52,0	96,0
			851A	16	58,5	22,5	30,9	118	46,5	70,5	36,0	81,0
	ug/mL	APAP + HC	848A	21	0,45	0,14	0,23	0,72	0,38	0,51	0,30	0,59
			848B	19	0,55	0,18	0,34	0,91	0,46	0,63	0,36	0,73
			851A	16	0,46	0,12	0,26	0,69	0,40	0,52	0,34	0,58
	ng/mL	HC	848A	21	7,54	1,65	4,62	11,6	6,79	8,29	5,89	9,19
			848B	19	7,38	1,80	4,87	13,3	6,52	8,25	5,58	9,19
			851A	16	8,19	1,96	4,39	11,7	7,15	9,24	6,23	10,16
C6	ug/mL	APAP	848A	21	0,85	0,29	0,43	1,44	0,72	0,98	0,56	1,14
			848B	19	0,97	0,34	0,40	1,82	0,80	1,14	0,63	1,31
			851A	16	0,71	0,20	0,44	1,02	0,60	0,81	0,51	0,91
		APAP/ HC	848A	21	66,1	16,7	38,4	98,6	58,5	73,7	49,4	82,8

		HC	848B	19	82,7	22,9	54,5	126	71,7	93,8	59,8	105,6
			851A	16	57	17	35	91	48	66	39,7	73,4
	ug/mL	APAP + HC	848A	21	0,86	0,29	0,45	1,45	0,73	1,00	0,57	1,16
			848B	19	0,98	0,35	0,41	1,83	0,82	1,15	0,64	1,33
			851A	16	0,72	0,20	0,45	1,04	0,61	0,83	0,52	0,92
	ng/mL	HC	848A	21	12,8	2,2	8,2	16,0	11,8	13,8	10,6	14,9
			848B	19	11,7	2,2	7,4	15,0	10,6	12,7	9,49	13,8
			851A	16	12,8	3,0	8,7	19,3	11,2	14,4	9,83	15,8
C _{max}	ug/mL	APAP	848A	21	2,7	0,50	1,28	3,39	1,84	2,29	1,57	2,56
			848B	19	2,46	0,79	1,58	4,40	2,08	2,84	1,67	3,24
			851A	16	0,83	0,23	0,49	1,23	0,71	0,96	0,60	1,07
	ng/mL	HC	848A	21	14,2	2,4	9,4	17,6	13,1	15,3	11,7	16,6
			848B	19	13,4	3,1	8,7	21,1	11,9	14,9	10,4	16,5
			851A	16	13,4	3,0	8,8	19,3	11,8	15,0	10,4	16,3
C _{max} / AUC	1/h	APAP	848A	21	0,093	0,023	0,059	0,144	0,083	0,104	0,07	0,12
			848B	19	0,107	0,015	0,081	0,129	0,1	0,115	0,09	0,12
			851A	16	0,038	0,014	0,016	0,067	0,03	0,045	0,02	0,05
	1/h	HC	848A	21	0,069	0,012	0,052	0,098	0,064	0,075	0,06	0,08
			848B	19	0,065	0,014	0,044	0,109	0,059	0,072	0,05	0,08
			851A	16	0,059	0,009	0,048	0,076	0,054	0,064	0,05	0,07
C _{max} / C ₁₂		APAP	848A	21	5,0	1,4	2,7	8,9	4,4	5,7	3,60	6,42
			848B	19	4,9	1,92	2,1	10,5	4,0	5,8	2,98	6,82
			851A	16	1,9	0,60	1,2	3,2	1,6	2,2	1,30	2,50
		HP	848A	21	1,9	0,5	1,2	2,9	1,7	2,2	1,47	2,42
			848B	19	1,9	0,7	1,0	4,1	1,6	2,2	1,24	2,56
			851A	16	1,7	0,4	1,1	2,9	1,5	1,9	1,25	2,13
Largura do pico, 50*	h	APAP	848A	21	4,51	1,57	2,16	7,66	3,79	5,22	2,94	6,08
			848B	19	4,38	1,44	2,49	7,27	3,69	5,07	2,94	5,82
			851A	16	20,5	11,2	7,2	44,4	14,6	26,5	9,34	31,74
	h	HC	848A	21	12,4	3,2	7,5	18,0	10,9	13,8	9,15	15,57
			848B	19	13,7	4,0	6,8	21,8	11,7	15,6	9,64	17,72
			851A	16	14,6	3,4	9,5	19,8	12,8	16,4	11,2	18,0
T _{max}	h	APAP	848A	21	0,75	0,47	0,25	2,00	0,53	0,97	0,28	1,22
			848B	19	0,93	0,82	0,25	3,00	0,54	1,33	0,11	1,75
			851A	16	3,38	1,26	2,00	6,00	2,70	4,05	2,12	4,63
	h	HC	848A	21	4,38	1,43	2,00	8,00	3,73	5,03	2,95	5,81
			848B	19	4,37	1,42	2,00	6,00	3,68	5,05	2,95	5,79
			851A	16	4,75	1,57	2,00	6,00	3,91	5,59	3,18	6,32

*Estimado como tempo total acima de 50% do valor de Cmax

Parâmetro PK	Unidade	Analito	Regime	N	Média	SD	Min	Max	Média inferior 95%CI	Média superior 95%CI	Média -SD	Média +SD
AUC0_1 /dose	h*ng/mL/mg	APAP	848A	21	2,77	0,76	1,81	4,41	2,42	3,11	2,01	3,52
			848B	19	3,43	1,40	1,62	6,69	2,76	4,11	2,03	4,83
			851A	16	0,65	0,26	0,29	1,29	0,51	0,78	0,39	0,91
	h*ng/mL/mg	HC	848A	21	0,261	0,151	0,090	0735	0,193	0,330	0,111	0,412
			848B	19	0,213	0,155	0,040	0,552	0,139	0,288	0,058	0,368
			851A	16	0,298	0,131	0,149	0,653	0,229	0,369	0,167	0,430
AUC0_2/ dose	h*ng/mL/mg	APAP	848A	21	6,12	1,36	4,40	9,22	5,50	6,74	4,76	7,48
			848B	19	7,39	2,51	4,35	13,15	6,18	8,61	4,88	9,91
			851A	16	2,00	0,65	1,05	3,45	1,66	2,35	1,36	2,65
	h*ng/mL/mg	HC	848A	21	1,26	0,42	0,76	2,40	1,07	1,45	0,84	1,68
			848B	19	1,09	0,45	0,60	2,02	0,87	1,31	0,64	1,55
			851A	16	1,25	0,32	0,84	2,01	1,08	1,42	0,93	1,56
AUC0_3/dose	h*ng/m L/mg	APAP	848A	21	9,02	2,00	5,94	13,53	8,11	9,93	7,02	11,02
			848B	19	10,85	3,50	6,50	18,21	9,17	12,54	7,36	14,35
			851A	16	3,51	1,06	2,04	5,77	2,94	4,07	2,44	4,57
	h*ng/m L/mg	HC	848A	21	2,59	0,66	1,72	4,21	2,29	2,89	1,93	3,25
			848B	19	2,33	0,77	1,32	4,00	1,96	2,71	1,56	3,11
			851A	16	2,44	0,52	1,79	3,54	2,16	2,71	1,92	2,96
AUC0_4/dose	h*ng/m L/mg	APAP	848A	21	11,54	2,62	7,19	17,21	10,35	12,74	8,92	14,17
			848B	19	13,81	4,33	8,07	23,15	11,72	15,90	9,47	18,14
			851A	16	5,04	1,45	2,95	7,94	4,27	5,82	3,59	6,49
	h*ng/m L/mg	HC	848A	21	4,04	0,90	2,85	6,04	3,63	4,45	3,14	4,93
			848B	19	3,66	1,03	2,14	5,63	3,17	4,16	2,63	4,70
			851A	16	3,72	0,73	2,65	5,01	3,33	4,10	2,99	4,44
AUC-inf/dose	h*ug/m L/mg	APAP	848A	21	46,4	13,7	22,1	71,8	40,1	52,6	32,6	60,1
			848B	19	45,5	11,3	29,4	68,2	40,0	51,0	34,2	56,9
			851A	16	50,6	24,1	24,0	98,7	37,7	63,4	26,5	74,6
	h*ng/m L/mg	HC	848A	21	22,9	4,1	14,2	33,7	21,0	24,7	18,7	27,0
			848B	19	22,9	4,5	17,3	35,1	20,7	25,1	18,4	27,4
			851A	16	25,2	5,3	14,9	35,4	22,4	28,0	19,9	30,5
	ng/mL/mg	APAP	848A	21	3,59	0,84	2,34	5,50	3,21	3,98	2,75	4,43
			848B	19	4,21	1,36	2,68	7,24	3,55	4,86	2,85	5,57
			851A	16	1,23	0,39	0,57	1,87	1,02	1,43	0,84	1,61
	ng/mL/	HC	848A	21	0,75	0,31	0,32	1,51	061	0,90	0,45	1,06

C12/dose	mg	APAP	848B	19	0,60	0,31	0,18	1,30	0,45	0,74	0,30	0,89
			851A	16	0,77	0,21	0,43	1,11	0,66	0,88	0,56	0,98
			848A	21	0,88	0,29	0,44	1,43	0,75	1,01	0,59	1,17
	ng/mL/ mg	APAP	848B	16	1,08	0,36	0,67	1,78	0,90	1,25	0,72	1,44
			851A	19	0,90	0,24	0,50	1,35	0,78	1,03	0,66	1,14
			848A	21	0,83	0,18	0,51	1,28	0,75	0,91	0,65	1,01
C2/dose	ng/mL/ mg	APAP	848B	19	0,81	0,20	0,54	1,46	0,72	0,91	0,61	1,01
			851A	16	0,90	0,22	0,48	1,29	0,79	1,02	0,69	1,12
			848A	21	3,12	0,79	1,69	4,64	2,76	3,48	2,32	3,91
	ng/mL/ mg	HC	848B	19	3,71	1,21	2,08	6,40	3,13	4,30	2,50	4,92
			851A	16	1,49	0,47	0,94	2,46	1,24	1,73	1,02	1,95
			848A	21	1,24	0,30	0,78	1,82	1,10	1,38	0,94	1,54
C3/dose	ng/mL/ mg	APAP	848B	19	1,16	0,41	0,63	2,20	0,96	1,36	0,75	1,57
			851A	16	1,13	0,22	0,82	1,60	1,01	1,25	0,91	1,35
			848A	21	2,68	0,74	1,38	3,98	2,34	3,01	1,94	3,41
	ng/mL/ mg	HC	848B	19	3,21	1,13	1,67	6,58	2,66	3,75	2,08	4,34
			851A	16	1,52	0,43	0,83	2,18	1,29	1,75	1,09	1,95
			848A	21	1,41	0,31	0,95	1,87	1,27	1,55	1,11	1,72
C4/dose	ng/mL/ mg	APAP	848B	19	1,33	0,35	0,81	2,32	1,16	1,49	0,98	1,67
			851A	16	1,26	0,29	0,77	1,83	1,10	1,41	0,96	1,55
			848A	21	2,37	0,72	1,13	3,82	2,04	2,70	1,65	3,09
	ng/mL/ mg	HC	848B	19	2,69	0,84	1,47	4,92	2,29	3,10	1,85	3,54
			851A	16	1,56	0,45	0,91	2,18	1,32	1,80	1,10	2,01
			848A	21	1,49	0,29	1,03	1,94	1,35	1,62	1,20	1,77
C6/dose	ng/mL/ mg	APAP	848B	19	1,34	0,26	0,83	1,91	1,21	1,46	1,07	1,60
			851A	16	1,30	0,24	0,96	1,81	1,17	1,43	1,06	1,54
			848A	21	1,70	0,58	0,87	2,88	1,44	1,97	1,12	2,29
	ng/mL/ mg	HC	848B	19	1,94	0,69	0,81	3,64	1,61	2,27	1,25	2,63
			851A	16	1,41	0,40	0,87	2,04	1,20	1,63	1,02	1,81
			848A	21	1,40	0,24	0,90	1,76	1,30	1,51	1,16	1,65
Cmax/ dose	ng/mL/ mg	APAP	848B	19	1,28	0,24	0,81	1,65	1,17	1,40	1,04	1,52
			851A	16	1,41	0,33	0,96	2,13	1,24	1,58	1,08	1,74
			848A	21	4,13	1,00	2,56	6,78	3,68	4,59	3,14	5,13
	ng/mL/ mg	HC	848B	19	4,91	1,57	3,16	8,80	4,16	5,67	3,34	6,49
			851A	16	1,66	0,47	0,97	2,46	1,41	1,91	1,19	2,13
			848A	21	1,56	0,27	1,03	1,94	1,44	1,68	1,29	1,83
			848B	19	1,48	0,34	0,96	2,32	1,31	1,64	1,14	1,81
			851A	16	1,47	0,33	0,97	2,13	1,30	1,65	1,15	1,80
			848A	21	1,47	0,33	0,97	2,13	1,30	1,65	1,15	1,80

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemii-
 dratada e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrado ao paciente em jejum. Preferi-
 velmente quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz
 5 um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} para hidrocodona de cerca de 0,6
 ng/mL/mg até cerca de 1,4 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cerca de 2,8
 ng/mL/mg e 7,9 ng/mL/mg depois de uma dose única. Em outra modalidade, a composição
 farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} para hidrocodona de
 cerca de 0,4 ng/mL/mg até cerca de 1,9 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cer-
 10 ca de 2,0 ng/mL/mg até cerca de 10,4 ng/mL/mg depois de uma dose única. Em ainda outra
 modalidade, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma
 C_{max} para hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,0 ng/mL/mg e uma C_{max}
 para acetaminofeno de cerca de 3,0 ng/mL/mg até cerca de 5,2 ng/mL/mg depois de uma
 dose única. Outras modalidades da forma de dosagem incluem cerca de 5 a 20 mg de bitar-
 15 tarato de hidrocodona pentaemiiidratado e cerca de 400 a 600 mg de acetaminofeno. Ainda
 outra modalidade da forma de dosagem inclui de 10 a 15 mg de bitartarato de hidrocodona
 pentaemiiidratado e cerca de 500 a 600 mg de acetaminofeno.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido
 quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemii-
 20 dratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrados a um paciente em jejum.
 Quando administrado ao paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC de hidro-
 codona de cerca de 9,1 ng*hr/mL/mg até cerca de 19,9 ng*hr/mL/mg e uma AUC para ace-
 taminofeno de cerca de 28,6 ng*hr/mL/mg até cerca de 59,1 ng*hr/mL/mg. Em outra modali-
 dade, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 7,0 ng*hr/mL/mg
 25 até cerca de 26,2 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 18,4
 ng*hr/mL/mg até cerca de 79,9 ng*hr/mL/mg. Em ainda outra modalidade, a forma de dosa-
 gem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 11,3 ng*hr/mL/mg até cerca de 18,7
 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,7 ng*hr/mL/mg até cerca de
 53,5 ng*hr/mL/mg. Preferivelmente nesta modalidade, a taxa *in vitro* de liberação da compo-
 30 sição farmacêutica tem um perfil de liberação bifásico, e em que para cada fase da taxa *in*
vitro de liberação é de ordem zero ou de primeira ordem para acetaminofeno e de ordem
 zero ou de primeira ordem para o bitartarato de hidrocodona pentaemiiidratado.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido
 quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemii-
 35 dratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno administrados ao paciente em jejum. Preferi-
 velmente quando administrado a um paciente humano, a composição farmacêutica produz
 uma concentração plasmática em 1 hora (C_1) para a hidrocodona de cerca de 0,18

ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma concentração plasmática em 1 hora C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 7,24 ng/mL/mg. Em modalidades preferidas, tal como a Formulação 15, a forma de dosagem produz uma C1 para a hidrocodona de cerca de 0,32 ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 5,50 ng/mL/mg.

Em certas outras modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno administrados ao paciente em jejum. Preferivelmente quando administrado a um paciente humano, a composição farmacêutica produz uma concentração plasmática em 1 hora (C1) para a hidrocodona de cerca de 0,30 ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75 ng/mL/mg até cerca de 5,57 ng/mL/mg. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 para a hidrocodona de cerca de 0,45 ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75 ng/mL/mg até cerca de 4,43 ng/mL/mg.

Em outras modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 3,63 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 2,76 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno.

Em certas modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,79 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,23 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno.

Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de $1,80 \pm 0,42$ µg/mL com o intervalo de confiança de 95% para o valor médio estando entre cerca de 1,61 µg/mL até cerca de 2,00 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. O intervalo de confiança de 95% de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para as modalidades preferidas e o controle se sobrepuseram. O intervalo de confiança de 95% para o valor médio de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para o controle variou de cerca de 1,46 a 1,96 µg/mL, depois de administrada como uma dose única de 15 mg de hidrocodona e 500 mg de acetaminofeno ao paciente humano. O controle

proporciona níveis plasmáticos suficientes de analgésico opióide e não-opióide para proporcionar uma redução na intensidade da dor em cerca de 1 hora após a administração.

Quando administrada a uma população de norte-americanos ou europeus ocidentais, particularmente quando a formulação é adaptada para uso para, ou tencionada para a administração a um ser humano a cada 12 horas conforme necessário, cerca de 20 – 45% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 20 – 45% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C. Em outra modalidade, cerca de 25 - 35% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 25 – 35% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

Além disso, em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 60% até cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 6 horas até cerca de 8,5 horas. Em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas. Em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas. Ainda em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas. Em outra modalidade, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas. Em ainda outra modalidade, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 13-horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 13 horas.

Entretanto, quando a versão de liberação lenta da formulação é adaptada para uso para, ou tencionada para a administração a um humano, duas vezes por dia, conforme necessário, então pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas e pelo menos 95% do

acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas. Em outra modalidade dessa formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas. Em ainda outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 27 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 27 horas.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece uma composição onde a camada do núcleo compreende um excipiente ou uma mistura de excipientes capaz de controlar a liberação de fármacos e a camada que não é núcleo compreende um excipiente capaz de liberar instantaneamente o fármaco. Além disso, em uma modalidade preferida, a camada central é produzida por extrusão por fusão seguido por modelagem direta do fundido contendo fármaco e a camada que não é núcleo é revestida por pulverização sobre a camada central. Mais preferivelmente, a composição compreende cerca de 500 mg de acetaminofeno e cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemihidratado. Em outra modalidade, a camada que não é núcleo, ou a formação de camadas do comprimido pode ser preparada por outra metodologia. Nesta metodologia, a camada de revestimento de filme é produzida separadamente por extrusão e o extrudato é modelado em uma lâmina. A lâmina é introduzida na calandra durante a produção dos núcleos. Este método é especialmente adequado para camadas espessas (economizando muito tempo de revestimento por pulverização) e é um processo sem solvente. Essa tecnologia é também conhecida como tecnologia Xellex.

Em outra modalidade exemplar, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica com uma camada nuclear e uma outra não-nuclear, compreendendo: (a) um fármaco relevante para abuso, um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu e um fármaco não-relevante de abuso ou um sal farmaceuticamente aceitável seu na camada nuclear, e (b) um fármaco não-relevante para abuso, um sal farmaceuticamente aceitável ou um hidrato seu na camada não-nuclear. Preferivelmente, esta composição é caracterizada por pelo menos uma das seguintes características:

i) a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da composição por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C *in vitro* é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade do fármaco relevante para abuso que é extraído por ácido clorídrico 0,01 N em

uma hora a 37 °C,

ii) a composição não quebra sob uma força de 150 Newtons, preferivelmente 300 Newtons, mais preferivelmente 450 Newtons, ainda mais preferivelmente 500 Newtons conforme medido pelo testador de dureza “Pharma Test PTB 501”,

5 iii) a composição libera pelo menos 20% do fármaco relevante para abuso e não mais do que 45% do fármaco relevante para abuso durante a primeira hora do teste de dissolução *in vitro* e preferivelmente também durante a primeira hora do teste *in vivo*,

iv) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso em 1 a 2 horas depois de uma única dose,

10 v) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso e/ou o fármaco relevante para abuso em 1 hora e em 12 horas depois de uma dose única,

vi) na composição, liberação do fármaco relevante para abuso na trituração aumenta por menos de 2 a 3 vezes, em comparação com um comprimido intacto, quando a composição é moída por 1 minuto por um moedor de café a 20.000 – 50.000 rpm, em 40% de etanol aquoso por 1 hora a 37 °C,

15 vii) a composição quando triturada compreende um tamanho de particulado de cerca de 2 cm até cerca de 355 micrômetros para cerca de 20% da fração, mais do que cerca de 63 microns e menos do que cerca de 355 microns para cerca de 66% da fração e menos do que cerca de 63 microns para cerca de 14% da fração, conforme medido pelo teste de peneiração, ou

viii) a composição é substancialmente lisa, em que a Média da Linha Central (CLA) é de cerca de 0,1 até cerca de 0,6, preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,4, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,2.

25 Nessa composição, a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da formulação por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C é de cerca de 70% até cerca de 130% da quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C. Em outra modalidade, a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da formulação por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C é de cerca de 70% até cerca de 90% da quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C. Em ainda outra modalidade, o fármaco relevante para abuso que é extraído da formulação por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C é de cerca de 75% até cerca de 90% da quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C.

35 Outra modalidade da presente invenção fornece uma composição farmacêutica com uma camada nuclear e uma camada não-nuclear. Nesta composição, a camada nuclear compreende uma mistura de: (a) pelo menos um opióide; e (b) pelo menos um polímero farmaceuticamente alterador de taxa, copolímero ou uma combinação desses. A camada

não-nuclear compreende pelo menos um analgésico não-opióide. Além disso, essas composições são adaptadas de modo a serem úteis para administração oral a um ser humano 3, 2 ou 1 vez por dia. Preferivelmente, a camada nuclear compreende ainda pelo menos um analgésico não-opióide. Em uma modalidade preferida, a composição é caracterizada por
5 pelo menos uma das seguintes características:

i) a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da composição por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C *in vitro* é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade do fármaco relevante para abuso que é extraído por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C,

10 ii) a composição não quebra sob uma força de 150-Newtons, preferivelmente 300 Newtons, mais preferivelmente 450 Newtons, ainda mais preferivelmente 500 Newtons conforme medido pelo testador de dureza "Pharma Test PTB 501",

15 iii) a composição libera pelo menos 20% do fármaco relevante para abuso e não mais do que 45% do fármaco relevante para abuso durante a primeira hora do teste de dissolução *in vitro* e preferivelmente também durante a primeira hora do teste *in vivo*,

iv) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso em 1 a 2 horas depois de uma única dose,

20 v) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso e/ou o fármaco relevante para abuso em 1 hora e em 12 horas depois de uma dose única,

vi) na composição, liberação do fármaco relevante para abuso na trituração aumenta por menos de 2 a 3 vezes, em comparação com um comprimido intacto, quando a composição é moída por 1 minuto por um moedor de café a 20.000 – 50.000 rpm, em 40% de etanol aquoso por 1 hora a 37 °C,

25 vii) a composição quando triturada compreende um tamanho de particulado de cerca de 2 cm até cerca de 355 micrômetros para cerca de 20% da fração, mais do que cerca de 63 microns e menos do que cerca de 355 microns para cerca de 66% da fração e menos do que cerca de 63 microns para cerca de 14% da fração, conforme medido pelo teste de peneiração, ou

30 viii) a composição é substancialmente lisa, em que a Média da Linha Central (CLA) é de cerca de 0,1 até cerca de 0,6, preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,4, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,2.

Em uma modalidade, o opióide é selecionado do grupo consistindo de alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, ethoeptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil,

35

heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levofenacilmorfan, levorfanol, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbulfina, narceína, nicomorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papvretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfan, fenoperidina, piminodina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina e tramadol, e sais, hidratos e misturas suas. Além disso, o analgésico não-opiíide é selecionado do grupo consistindo de acetaminofeno, aspirina, fentainil, ibuprofeno, indometacina, cetorolac, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanil, sunlindac, interferon alfa e sais, hidratos e misturas suas. Preferivelmente, o opiíide é hidrocodona e o analgésico não-opiíide é acetaminofeno ou ibuprofeno. Mais preferivelmente, o analgésico opiíide é hidrocodona e o analgésico não-opiíide é acetaminofeno.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrados a um paciente em jejum. Preferivelmente quando administrado a um paciente humano, a composição farmacêutica produz uma concentração plasmática em 1 hora (C1) para a hidrocodona de cerca de 0,18 ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma concentração plasmática em 1 hora C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 7,24 ng/mL/mg. Em modalidades preferidas, tal como a formulação 15, a forma de dosagem produz uma C1 para a hidrocodona de cerca de 0,32 ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 5,50 ng/mL/mg.

Em certas outras modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno administrados ao paciente em jejum. Preferivelmente quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz uma concentração plasmática em 1 hora (C1) para a hidrocodona de cerca de 0,30 ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75 ng/mL/mg até cerca de 5,57 ng/mL/mg. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 para a hidrocodona de cerca de 0,45 ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75 ng/mL/mg até cerca de 4,43 ng/mL/mg.

Em outras modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 3,63 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiidratado e 500 mg de acetaminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 2,76 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemiidratado e 500 mg de acetaminofeno.

Em outras modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hi-

drocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,79 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,23 µg/mL, depois de
5 de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno.

Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de $1,80 \pm 0,42$ µg/mL com o intervalo de confiança de 95% para o valor médio estando entre cerca de 1,61 µg/mL até cerca de 2,00 µg/mL, depois de
10 uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. O intervalo de confiança de 95% de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para as modalidades preferidas e o controle se sobrepuseram. O intervalo de confiança de 95% para o valor médio de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para
15 o controle variou de cerca de 1,46 a 1,96 µg/mL, depois de administrada como uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno ao paciente humano. O controle proporciona níveis plasmáticos suficientes de analgésico opióide e não-opiíde para proporcionar uma redução na intensidade da dor em cerca de 1 hora após a administração.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido
20 quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrado ao paciente, em jejum. Preferivelmente quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma Cmax de hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,4 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 2,8 ng/mL/mg e
25 7,9 ng/mL/mg depois de uma dose única. Em outra modalidade, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma Cmax de hidrocodona de cerca de 0,4 ng/mL/mg até cerca de 1,9 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 2,0 ng/mL/mg até cerca de 10,4 ng/mL/mg depois de uma dose única. Em ainda outra modalidade, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma Cmax de
30 hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,0 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 3,0 ng/mL/mg até cerca de 5,2 ng/mL/mg depois de uma dose única.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrados a um paciente em jejum.
35 Quando administrado ao paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC de hidrocodona de cerca de 9,1 ng*hr/mL/mg até cerca de 19,9 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,6 ng*hr/mL/mg até cerca de 59,1 ng*hr/mL/mg. Em outra modali-

dade, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 7,0 ng*hr/mL/mg até cerca de 26,2 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 18,4 ng*hr/mL/mg até cerca de 79,9 ng*hr/mL/mg. Em ainda outra modalidade, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 11,3 ng*hr/mL/mg até cerca de 18,7

5 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,7 ng*hr/mL/mg até cerca de 53,5 ng*hr/mL/mg. Preferivelmente nesta modalidade, a taxa *in vitro* de liberação da composição farmacêutica tem um perfil de liberação bifásico, e em que para cada fase da taxa *in vitro* de liberação é de ordem zero ou de primeira ordem para acetaminofeno e de ordem zero ou de primeira ordem para o bitartarato de hidrocodona pentaemihidratado.

10 Quando administrada a uma população de norte-americanos ou europeus ocidentais saudáveis, particularmente quando a formulação é adaptada para ser adequada para, ou tencionada para a administração a um ser humano a cada 12 horas conforme necessário, cerca de 20 – 45% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 20 – 45% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composi-

15 ções farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C. Em outra modalidade, cerca de 25 – 35% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 25 – 35% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

Além disso, em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da

20 composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 60% até cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 6 horas até cerca de 8,5 horas. Em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 8

25 horas até cerca de 11 horas. Em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas. Ainda em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas e pelo

30 menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas. Em outra modalidade, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas. Em ainda outra modalidade, pelo menos 99% da hidro-

35 codona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 13 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 13 horas.

Entretanto, quando a versão de liberação lenta da formulação é adaptada para ser adequada para, ou tencionada para a administração a um humano, duas vezes por dia, conforme necessário, então pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas. Em outra modalidade dessa formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas. Em ainda outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 27 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 27 horas.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece uma composição onde a camada do núcleo compreende um excipiente capaz de controlar a liberação de fármacos e a camada que não é núcleo compreende um excipiente capaz de liberar instantaneamente o fármaco. Além disso, em uma modalidade preferida, a camada central é produzida por extrusão por fusão seguido por modelagem direta do fundido contendo fármaco e a camada que não é núcleo é revestida por pulverização sobre a camada central. Mais preferivelmente, a composição compreende cerca de 500 mg de acetaminofeno e cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica com uma camada nuclear e uma camada não-nuclear. Nessa composição, a camada nuclear compreende uma mistura de (a) pelo menos um opióide e pelo menos um primeiro analgésico não-opióide; (b) pelo menos um polímero farmaceuticamente aceitável alterador da taxa, copolímero ou uma combinação desses. A camada não-nuclear compreende pelo menos um segundo analgésico não-opióide. Além disso, a composição é adaptada de modo a ser útil para administração oral a um humano 3, 2 ou 1 vez por dia. Nessa modalidade, preferivelmente, o opióide compreende hidrocodona e o primeiro e o segundo analgésico não-opióide compreende acetaminofeno ou ibuprofeno. Mais preferivelmente, o opióide compreende hidrocodona e o primeiro e o segundo analgésico não-opióide compreende acetamino-

feno. Além disso, nessa modalidade, a camada não-nuclear compreende: (a) acetaminofeno; e (b) pelo menos um polímero farmacêuticamente aceitável alterador da taxa, copolímero ou uma combinação desses. Preferivelmente, o polímero ou copolímero é selecionado do grupo consistindo de: hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose; 5 polimetacrilato, álcool polivinílico, óxido de polietileno e suas combinações. Mais preferivelmente, o polímero ou copolímero é selecionado do grupo consistindo de: hidroxipropilmetilcelulose e álcool polivinílico, ou combinações desses. Ainda mais preferivelmente, o polímero ou copolímero é selecionado do grupo consistindo de: álcool polivinílico e copolímeros de enxerto de óxido de polietileno. Além disso, nessa modalidade, a proporção de acetaminofeno em relação ao polímero controlador de taxa ou copolímero ou combinação desses é de 1:1 até cerca de 10:1. Mais preferivelmente, a proporção de acetaminofeno para o 10 polímero controlador de taxa ou copolímero ou combinação desses é de cerca de 3:1 até 5:1. Conforme fornecido na presente invenção, em uma modalidade preferida, a camada não-nuclear tem pelo menos uma das seguintes características:

15 (a) substancialmente não quebra depois de 3 meses a 40 °C, 75% de umidade relativa em garrafas HDPE lacradas por indução;

(b) substancialmente seca (não úmida);

proporciona dissolução rápida em HCl 0,01 N a 37 °C para expor a camada nuclear e liberar pelo menos 80% do acetaminofeno na camada não-nuclear em 20 minutos de administração a um paciente humano; ou 20

(e) proporciona uma pigmentação branca para a formulação sem pigmentos adicionais.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemihidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrado ao paciente, em jejum. Preferi- 25 velmente quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz uma concentração de plasma em 1 hora (C1) para hidrocodona de cerca de 0,18 ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma concentração plasmática em 1 hora C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 7,24 ng/mL/mg.

Em modalidades preferidas, tal como a formulação 15, a forma de dosagem produz 30 uma C1 para a hidrocodona de cerca de 0,32 ng/mL/mg até cerca de 1,51 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,34 ng/mL/mg até cerca de 5,50 ng/mL/mg.

Em certas outras modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemihidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno administrados ao paciente em jejum. 35 Preferivelmente quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz uma concentração plasmática em 1 hora (C1) para a hidrocodona de cerca de 0,30 ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75

ng/mL/mg até cerca de 5,57 ng/mL/mg. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 para a hidrocodona de cerca de 0,45 ng/mL/mg até cerca de 1,06 ng/mL/mg, e uma C1 para o acetaminofeno de cerca de 2,75 ng/mL/mg até cerca de 4,43 ng/mL/mg.

Em certas modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 3,63 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,18 µg/mL até cerca de 2,76 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno.

Em certas modalidades, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,79 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de cerca de 1,38 µg/mL até cerca de 2,23 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno.

Em modalidades preferidas, a forma de dosagem produz uma C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno de $1,80 \pm 0,42$ µg/mL com o intervalo de confiança de 95% para o valor médio estando entre cerca de 1,61 µg/mL até cerca de 2,00 µg/mL, depois de uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno. O intervalo de confiança de 95% de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para as modalidades preferidas e o controle se sobrepuseram. O intervalo de confiança de 95% para o valor médio de C1 combinada para hidrocodona e acetaminofeno para o controle variou de cerca de 1,46 a 1,96 µg/mL, depois de administrada como uma dose única de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e 500 mg de acetaminofeno ao paciente humano. O controle proporciona níveis plasmáticos suficientes de analgésico opióide e não-opióide para proporcionar uma redução na intensidade da dor em cerca de 1 hora após a administração.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrado ao paciente, em jejum. Preferivelmente quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} para hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,4 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cerca de 2,8 ng/mL/mg e 7,9 ng/mL/mg depois de uma dose única. Em outra modalidade, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} de hidrocodona de

cerca de 0,4 ng/mL/mg até cerca de 1,9 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 2,0 ng/mL/mg até cerca de 10,4 ng/mL/mg depois de uma dose única. Em ainda outra modalidade, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma Cmax de hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,0 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 3,0 ng/mL/mg até cerca de 5,2 ng/mL/mg depois de uma dose única.

Em certas modalidades, o seguinte perfil farmacocinético é preferivelmente exibido quando a dose única compreende cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado e cerca de 500 mg de acetaminofeno, administrados a um paciente em jejum.

10- Quando administrado ao paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC de hidrocodona de cerca de 9,1 ng*hr/mL/mg até cerca de 19,9 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,6 ng*hr/mL/mg até cerca de 59,1 ng*hr/mL/mg. Em outra modalidade, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 7,0 ng*hr/mL/mg até cerca de 26,2 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 18,4

15 ng*hr/mL/mg até cerca de 79,9 ng*hr/mL/mg. Em ainda outra modalidade, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 11,3 ng*hr/mL/mg até cerca de 18,7 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,7 ng*hr/mL/mg até cerca de 53,5 ng*hr/mL/mg. Preferivelmente nesta modalidade, a taxa *in vitro* de liberação da composição farmacêutica tem um perfil de liberação bifásico, e em que para cada fase da taxa *in*

20 *vitro* de liberação é de ordem zero ou de primeira ordem para acetaminofeno e de ordem zero ou de primeira ordem para o bitartarato de hidrocodona pentaemidratado.

Quando administrada a uma população de norte-americanos ou europeus ocidentais saudáveis, particularmente quando a formulação é adaptada para ser adequada para, ou tencionada para a administração a um ser humano a cada 12 horas conforme necessário, cerca de 20 – 45% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 20 – 45% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C. Em outra modalidade, cerca de 25 - 35% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 25 – 35% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

Além disso, em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 60% até cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 6 horas até cerca de 8,5 horas. Em outra modalidade, pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas. Em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é libe-

rada da composição farmacêutica em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas. Ainda em outra modalidade, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas. Em outra modalidade, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas. Em ainda outra modalidade, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 13 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 13 horas.

Entretanto, quando a versão de liberação lenta da formulação é adaptada para uso para, ou tencionada para a administração a um humano, duas vezes por dia, conforme necessário, então pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas. Em outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas. Em outra modalidade dessa formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas. Em ainda outra modalidade da formulação de liberação lenta, pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 27 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 27 horas.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece uma composição onde a camada do núcleo compreende um excipiente capaz de controlar a liberação de fármacos e a camada que não é núcleo compreende um excipiente capaz de liberar instantaneamente o fármaco. Além disso, em uma modalidade preferida, a camada central é produzida por extrusão por fundição seguido por modelagem direta do fundido contendo fármaco e a camada que não é núcleo é revestida por pulverização sobre a camada central. Mais preferi-

velmente, a composição compreende cerca de 500 mg de acetaminofeno e cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidratado.

Em uma modalidade preferida, a composição é caracterizada por pelo menos uma das seguintes características:

5 i) a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da composição por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C *in vitro* é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade da hidrocodona que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C,

10 ii) a composição não quebra sob uma força de 150 Newtons, preferivelmente 300 Newtons, mais preferivelmente 450 Newtons, ainda mais preferivelmente 500 Newtons conforme medido pelo testador de dureza "Pharma Test PTB 501",

iii) a composição libera pelo menos 20% da hidrocodona e não mais do que 45% da hidrocodona durante a primeira hora do teste de dissolução *in vitro* e preferivelmente também durante a primeira hora do teste *in vivo*,

15 iv) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do acetaminofeno em 1 a 2 horas depois de uma única dose,

v) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do acetaminofeno e/ou o fármaco relevante para abuso em 1 hora e em 12 horas depois de uma dose única,

20 vi) na composição, liberação da hidrocodona na trituração aumenta por menos de 2 a 3 vezes, em comparação com um comprimido intacto, quando a composição é moída por 1 minuto por um moedor de café a 20.000 – 50.000 rpm, em 40% de etanol aquoso por 1 hora a 37 °C,

25 vii) a composição quando triturada compreende um tamanho de particulado de cerca de 2 cm até cerca de 355 micrômetros para cerca de 20% da fração, mais do que cerca de 63 microns e menos do que cerca de 355 microns para cerca de 66% da fração e menos do que cerca de 63 microns para cerca de 14% da fração, conforme medido pelo teste de peneiração, ou

viii) a composição é substancialmente lisa, em que a Média da Linha Central (CLA) é de cerca de 0,1 até cerca de 0,6, preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,4, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,2.

30 A descrição detalhada precedente e os exemplos associados são meramente ilustrativos e não são tencionados como limitações no escopo da invenção, a qual é definida somente pelas reivindicações associadas e suas equivalentes. Várias alterações e modificações às modalidades reveladas serão evidentes para as pessoas versadas na técnica e são parte da presente invenção. Tais alterações e modificações, incluindo sem limitação aquelas
35 relacionadas com as estruturas químicas, substituintes, derivados, intermediários, síntese, formulações e/ou métodos de uso da invenção podem ser feitos sem sair do seu espírito e escopo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica com uma camada nuclear e uma camada não-nuclear, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender:

(a) hidrocodona, um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu, e

5 (b) acetaminofeno ou ibuprofeno,

em que pelo menos 75% de toda a hidrocodona, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu está no núcleo,

em que o acetaminofeno ou ibuprofeno está na camada não-nuclear, e

10 em que a composição é adaptada de modo a ser útil para administração oral a um ser humano 3, 2 ou 1 vez por dia.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que mais de 90% da hidrocodona, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu está no núcleo.

15 3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que substancialmente toda a hidrocodona, sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu está no núcleo.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** ainda pelo fato de que o núcleo compreende ainda acetaminofeno.

20 5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** ainda pelo fato de que o núcleo compreende ainda acetaminofeno ou ibuprofeno.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} para hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,4 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cerca de 2,8 ng/mL/mg e 7,9 ng/mL/mg depois de uma dose única.

25 7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} para hidrocodona de cerca de 0,4 ng/mL/mg até cerca de 1,9 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cerca de 2,0 ng/mL/mg até cerca de 10,4 ng/mL/mg depois de uma dose única.

30 8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma C_{max} para hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,0 ng/mL/mg e uma C_{max} para acetaminofeno de cerca de 3,0 ng/mL/mg até cerca de 5,2 ng/mL/mg depois de uma dose única.

35 9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a forma

de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 9,1 ng*hr/mL/mg até cerca de 19,9 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,6 ng*hr/mL/mg até cerca de 59,1 ng*hr/mL/mg.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
5 **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 7,0 ng*hr/mL/mg até cerca de 26,2 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 18,4 ng*hr/mL/mg até cerca de 79,9 ng*hr/mL/mg.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
10 **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 11,3 ng*hr/mL/mg até cerca de 18,7 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,7 ng*hr/mL/mg até cerca de 53,5 ng*hr/mL/mg.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
15 **CARACTERIZADA** pelo fato de que a taxa *in vitro* de liberação da composição farmacêutica tem um perfil de liberação bifásico, e em que para cada fase da taxa *in vitro* de liberação é de ordem zero ou de primeira ordem para acetaminofeno e de ordem zero ou de primeira ordem para a hidrocodona.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
20 **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 20 a 45% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 20 a 45% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
25 **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 25 a 35% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 25 a 35% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
30 **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 60% até cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 6 horas até cerca de 8,5 horas.

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
35 **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 18 horas até cer-

ca de 23 horas.

17. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas e pelo menos 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas.

18. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas.

19. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas.

20. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas.

21. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas e pelo menos 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas.

22. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas.

23. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 13 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 13 horas.

24. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da compo-

sição farmacêutica em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas.

25. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
5 **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 27 horas e pelo menos 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos que cerca de 27 horas.

26. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
10 **CARACTERIZADA** pelo fato de que a camada central compreende um excipiente capaz de controlar a liberação do fármaco e a camada não-nuclear compreende um excipiente capaz de liberar instantaneamente o fármaco.

27. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,
15 **CARACTERIZADA** pelo fato de que a camada central é produzida por extrusão do fundido seguido por modelagem direta do fundido contendo fármaco e a camada não-nuclear é revestida por pulverização sobre a camada nuclear.

28. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27,
CARACTERIZADA pelo fato de que a composição compreende cerca de 500 mg de acetaminofeno e cerca de 15 mg de bitartarato de hidrocodona pentaemidrato.

29. Composição farmacêutica com uma camada nuclear e uma camada não-nuclear,
20 **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender:

(a) um fármaco relevante para abuso; um sal farmaceuticamente aceitável ou hidrato seu e um fármaco não-relevante de abuso ou um sal farmaceuticamente aceitável seu na camada nuclear, e

(b) um fármaco não-relevante para abuso, um sal farmaceuticamente aceitável ou
25 um hidrato seu na camada não-nuclear, em que a composição é adaptada de modo a ser útil para administração oral a um humano 3, 2 ou 1 vez por dia; e

em que a composição é caracterizada por pelo menos uma das seguintes características:

i) a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da composição por
30 etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C *in vitro* é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade do fármaco relevante para abuso que é extraído por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C,

ii) a composição não quebra sob uma força de 150 Newtons, preferivelmente 300 Newtons, mais preferivelmente 450 Newtons, ainda mais preferivelmente 500 Newtons conforme medido pelo testador de dureza "Pharma Test PTB 501",
35

iii) a composição libera pelo menos 20% do fármaco relevante para abuso e não mais do que 45% do fármaco relevante para abuso durante a primeira hora do teste de dis-

solução *in vitro* e preferivelmente também durante a primeira hora do teste *in vivo*,

iv) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso em 1 a 2 horas depois de uma única dose,

v) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso e/ou do fármaco relevante para abuso em 1 hora e em 12 horas depois de uma dose única,

vi) na composição, a liberação do fármaco relevante para abuso na trituração aumenta por menos de 2 a 3 vezes, em comparação com um comprimido intacto, quando a composição é moída por 1 minuto por um moedor de café a 20.000 – 50.000 rpm, em 40% de etanol aquoso por 1 hora a 37 °C,

vii) a composição quando triturada compreende um tamanho de partícula de cerca de 2 cm até cerca de 355 micrômetros por cerca de 20% da fração, mais do que cerca de 63 microns e menos do que cerca de 355 microns por cerca de 66% da fração e menos do que cerca de 63 microns por cerca de 14% da fração, conforme medido pelo teste de peneiração, ou

viii) a composição é substancialmente lisa, em que a Média da Linha Central (CLA) é de cerca de 0,1 até cerca de 0,6, preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,4, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,2.

30. Composição, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da formulação por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C é de cerca de 70% até cerca de 90% da quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01N em uma hora a 37 °C.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da formulação por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C é de cerca de 70% até cerca de 130% da quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01N em uma hora a 37 °C.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da formulação por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C é de cerca de 75% até cerca de 90% da quantidade do fármaco que é extraída por ácido clorídrico 0,01N em uma hora a 37 °C.

33. Composição farmacêutica com uma camada nuclear e uma camada não-nuclear, (A) **CARACTERIZADA** pelo fato de que a camada nuclear compreende uma mistura de:

(a) pelo menos um opióide;

(b) pelo menos um polímero farmacêuticamente aceitável alterador da taxa, copolímero ou uma combinação desses;

(B) em que a camada não-nuclear compreende pelo menos um analgésico não-

opioide; e

(C) em que a composição é adaptada de modo a ser útil para administração oral a um humano 3, 2 ou 1 vez por dia.

5 34. Composição, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a camada nuclear compreende ainda pelo menos um analgésico não-opioide.

35. Composição, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é caracterizada por pelo menos uma das seguintes características:

10 i) a quantidade de fármaco relevante para abuso que é extraída da composição por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C *in vitro* é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade do fármaco relevante para abuso que é extraído por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C,

ii) a composição não quebra sob uma força de 150 Newtons, preferivelmente 300 Newtons, mais preferivelmente 450 Newtons, ainda mais preferivelmente 500 Newtons conforme medido pelo testador de dureza "Pharma Test PTB 501",

15 iii) a composição libera pelo menos 20% do fármaco relevante para abuso e não mais do que 45% do fármaco relevante para abuso durante a primeira hora do teste de dissolução *in vitro* e preferivelmente também durante a primeira hora do teste *in vivo*,

iv) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso em 1 a 2 horas depois de uma única dose,

20 v) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz do fármaco não-relevante para abuso e/ou o fármaco relevante para abuso em 1 hora e em 12 horas depois de uma dose única,

25 vi) na composição, liberação do fármaco relevante para abuso na trituração aumenta por menos de 2 a 3 vezes, em comparação com um comprimido intacto, quando a composição é moída por 1 minuto por um moedor de café a 20.000 – 50.000 rpm, em 40% de etanol aquoso por 1 hora a 37 °C,

30 vii) a composição quando triturada compreende um tamanho de particulado de cerca de 2 cm até cerca de 355 micrômetros por cerca de 20% da fração, mais do que cerca de 63 microns e menos do que cerca de 355 microns por cerca de 66% da fração e menos do que cerca de 63 microns por cerca de 14% da fração, conforme medido pelo teste de peneiração, ou

viii) a composição é substancialmente lisa, em que a Média da Linha Central (CLA) é de cerca de 0,1 até cerca de 0,6, preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,4, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,2.

35 36. Composição, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o opioide é selecionado do grupo consistindo de alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, cicla-

zocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, ethoeptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levofenacilmorfan, levorfanol, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbulfina, narceína, nicomorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papavretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfan, fenoperidina, piminodina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina e tramadol, e sais, hidratos e misturas suas, e o analgésico não-opiíde é selecionado do grupo consistindo de acetaminofeno, aspirina, fentanil, ibuprofeno, indometacina, cetorolac, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanil, sunlindac, interferon alfa e sais, hidratos e misturas suas.

37. Composição, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o analgésico opiíde é hidrocodona e o analgésico não-opiíde é acetaminofeno ou ibuprofeno.

38. Composição, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o analgésico opiíde é hidrocodona e o analgésico não-opiíde é acetaminofeno.

39. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma Cmax para hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,4 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 2,8 ng/mL/mg e 7,9 ng/mL/mg depois de uma dose única.

40. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma Cmax para hidrocodona de cerca de 0,4 ng/mL/mg até cerca de 1,9 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 2,0 ng/mL/mg até cerca de 10,4 ng/mL/mg depois de uma dose única.

41. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma Cmax para hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,0 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 3,0 ng/mL/mg até cerca de 5,2 ng/mL/mg depois de uma dose única.

42. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 9,1 ng*hr/mL/mg até cerca de 19,9 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,6 ng*hr/mL/mg até cerca de 59,1 ng*hr/mL/mg.

43. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38,

CARACTERIZADA pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 7,0 ng*hr/mL/mg até cerca de 26,2 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 18,4 ng*hr/mL/mg até cerca de 79,9 ng*hr/mL/mg.

5 44. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 11,3 ng*hr/mL/mg até cerca de 18,7 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,7 ng*hr/mL/mg até cerca de 53,5 ng*hr/mL/mg.

10 45. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a taxa *in vitro* de liberação da composição farmacêutica tem um perfil de liberação bifásico, e em que para cada fase da taxa *in vitro* de liberação é de ordem zero ou de primeira ordem para acetaminofeno e de ordem zero ou de primeira ordem para a hidrocodona.

15 46. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 20 a 45% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 20 a 45% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

20 47. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 60% até cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 6 horas até cerca de 8,5 horas.

25 49. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas e cerca de 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas.

30 50. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas e cerca de 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas.

35 51. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas e cerca de 95% do acetamino-

feno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas.

52. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas e cerca de 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas.

53. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas e cerca de 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas.

54. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas e cerca de 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas.

55. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas e cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas.

56. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 13 horas e cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 13 horas.

57. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas e cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas.

58. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 27 horas e cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos que cerca de 27 horas.

59. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a camada nuclear compreende um excipiente capaz de

controlar a liberação de fármaco e a camada não-nuclear compreende um excipiente capaz de liberar instantaneamente o fármaco.

60. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 38, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a camada nuclear é produzida por extrusão por fusão a quente seguido por modelagem direta do fundido contendo o fármaco e a camada não-nuclear é revestida por pulverização sobre a camada nuclear.

61. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de ter uma camada nuclear e uma camada não-nuclear,

(A) em que a camada nuclear compreende uma mistura de

10 (a) pelo menos um opióide e pelo menos um primeiro analgésico não-opióide;

(b) pelo menos um polímero farmaceuticamente aceitável alterador da taxa, copolímero ou uma combinação desses;

(B) em que a camada não-nuclear compreende pelo menos um segundo analgésico não-opióide; e

15 (C) em que a composição é adaptada de modo a ser útil para administração oral a um humano 3, 2 ou 1 vez por dia.

62. Composição, de acordo com a reivindicação 61, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o opióide compreende hidrocodona e o segundo analgésico não-opióide compreende acetaminofeno ou ibuprofeno.

20 63. Composição, de acordo com a Reivindicação 61, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o opióide compreende hidrocodona e o primeiro e o segundo analgésico não-opióide compreende acetaminofeno.

64. Composição, de acordo com a reivindicação 61, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a camada não-nuclear compreende:

25 acetaminofeno; e

pelo menos um polímero farmaceuticamente aceitável alterador de taxa, copolímero ou uma combinação desses.

65. Composição, de acordo com a reivindicação 64, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o polímero ou copolímero é selecionado do grupo consistindo de: hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose; polimetacrilato, álcool polivinílico, óxido de polietileno, e suas combinações.

66. Composição, de acordo com a reivindicação 64, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o polímero ou copolímero é selecionado do grupo consistindo de: hidroxipropilmetilcelulose e álcool polivinílico, ou combinações desses.

35 67. Composição, de acordo com a reivindicação 64, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o polímero ou copolímero é selecionado do grupo consistindo de: álcool polivinílico e copolímeros de enxerto de óxido de polietileno.

68. Composição, de acordo com a reivindicação 64, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a proporção de acetaminofeno em relação ao polímero controlador de taxa ou copolímero ou combinação desses é de cerca de 1:1 até cerca de 10:1.

5 69. Composição, de acordo com a reivindicação 64, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a proporção de acetaminofeno em relação ao polímero controlador de taxa ou copolímero ou combinação desses é de cerca de 3:1 até cerca de 5:1.

70. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 69, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a camada não-nuclear tem pelo menos uma das seguintes características:

10 (a) substancialmente não quebra depois de 3 meses a 40 °C, 75% de umidade relativa em garrafas HDPE lacradas por indução;

(b) substancialmente seca (não úmida);

proporciona dissolução rápida em HCl 0,01 N a 37 °C para expor a camada nuclear e liberar pelo menos 80% do acetaminofeno na camada não-nuclear em 20 minutos de administração a um paciente humano; ou

15 (e) proporciona uma pigmentação branca para a formulação sem pigmentos adicionais.

71. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma Cmax para hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,4 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 2,8 ng/mL/mg e 7,9 ng/mL/mg depois de uma dose única.

20 72. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma Cmax para hidrocodona de cerca de 0,4 ng/mL/mg até cerca de 1,9 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 2,0 ng/mL/mg até cerca de 10,4 ng/mL/mg depois de uma dose única.

25 73. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a composição farmacêutica produz um perfil plasmático caracterizado por uma Cmax para hidrocodona de cerca de 0,6 ng/mL/mg até cerca de 1,0 ng/mL/mg e uma Cmax para acetaminofeno de cerca de 3,0 ng/mL/mg até cerca de 5,2 ng/mL/mg depois de uma dose única.

30 74. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 9,1 ng*hr/mL/mg até cerca de 19,9 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,6 ng*hr/mL/mg até cerca de 59,1 ng*hr/mL/mg.

75. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 7,0 ng*hr/mL/mg até cerca de 26,2 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 18,4 ng*hr/mL/mg até cerca de 79,9 ng*hr/mL/mg.

76. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando administrada a um paciente humano, a forma de dosagem produz uma AUC para hidrocodona de cerca de 11,3 ng*hr/mL/mg até cerca de 18,7 ng*hr/mL/mg e uma AUC para acetaminofeno de cerca de 28,7 ng*hr/mL/mg até cerca de 53,5 ng*hr/mL/mg.

77. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a proporção *in vitro* de liberação da composição farmacêutica tem um perfil de liberação bifásico, e em que para cada fase da proporção *in vitro* de liberação é de ordem zero ou primeira ordem para o acetaminofeno e de primeira ordem para a hidrocodona.

78. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 20 a 45% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 20 a 45% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

79. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 25 a 35% da hidrocodona é liberada *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora e cerca de 25 a 35% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 1 hora em HCl 0,01 N a 50 rpm a 37 °C.

80. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 12 horas e pelo menos 60% até cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 6 horas até cerca de 8,5 horas.

81. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 90% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas e cerca de 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 18 horas até cerca de 23 horas.

82. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 90% da hidrocodona é liberada da composi-

ção farmacêutica em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas e cerca de 90% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 8 horas até cerca de 11 horas.

83. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70,
5 **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas e cerca de 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 9 horas até cerca de 12 horas.

84. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70,
10 **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas e cerca de 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 10 horas até cerca de 12 horas.

85. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70,
15 **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas e cerca de 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 20 horas até cerca de 25 horas.

86. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70,
20 **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 95% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas e cerca de 95% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 21 horas até cerca de 22 horas.

87. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70,
25 **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas e cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 11 horas até cerca de 12 horas.

88. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70,
30 **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 13 horas e cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 13 horas.

89. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70,
35 **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas e cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em cerca de 22 horas até cerca de 26 horas.

90. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que cerca de 99% da hidrocodona é liberada da composição farmacêutica em menos do que cerca de 27 horas e cerca de 99% do acetaminofeno é liberado *in vitro* das composições farmacêuticas em menos do que cerca de 27 horas.

5 91. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição é caracterizada por pelo menos uma das seguintes características:

i) a quantidade de hidrocodona que é extraída da composição por etanol 40% aquoso em uma hora a 37 °C *in vitro* é menor do que ou igual a 1,5 vezes a quantidade de
10 hidrocodona que é extraída por ácido clorídrico 0,01 N em uma hora a 37 °C,

ii) a composição não quebra sob uma força de 150 Newtons, preferivelmente 300 Newtons, mais preferivelmente 450 Newtons, ainda mais preferivelmente 500 Newtons conforme medido pelo testador de dureza "Pharma Test PTB 501",

iii) a composição libera pelo menos 20% da hidrocodona e não mais do que 45% da
15 hidrocodona durante a primeira hora do teste de dissolução *in vitro* e preferivelmente também durante a primeira hora do teste *in vivo*,

iv) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz de acetaminofeno em 1 a 2 horas depois de uma única dose,

v) a composição libera uma dose terapeuticamente eficaz de acetaminofeno e/ou
20 do fármaco relevante para abuso em 1 hora e em 12 horas depois de uma dose única,

vi) na composição, liberação da hidrocodona na trituração aumenta por menos de 2 a 3 vezes, em comparação com um comprimido intacto, quando a composição é moída por 1 minuto por um moedor de café a 20.000 – 50.000 rpm, em 40% de etanol aquoso por 1 hora a 37 °C,

vii) a composição quando triturada compreende um tamanho de particulado de cerca de 2 cm até cerca de 355 micrômetros por cerca de 20% da fração, mais do que cerca de 63 microns e menos do que cerca de 355 microns por cerca de 66% da fração e menos do que cerca de 63 microns por cerca de 14% da fração, conforme medido pelo teste de peneiração, ou

viii) a composição é substancialmente lisa, em que a Média da Linha Central (CLA) é de cerca de 0,1 até cerca de 0,6, preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,4, e mais preferivelmente de cerca de 0,1 até cerca de 0,2.

92. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 70, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a camada nuclear é produzida por extrusão de fundido
35 seguido pela modelagem direta do fundido contendo fármaco e a camada não-nuclear é revestida por pulverização na camada nuclear.

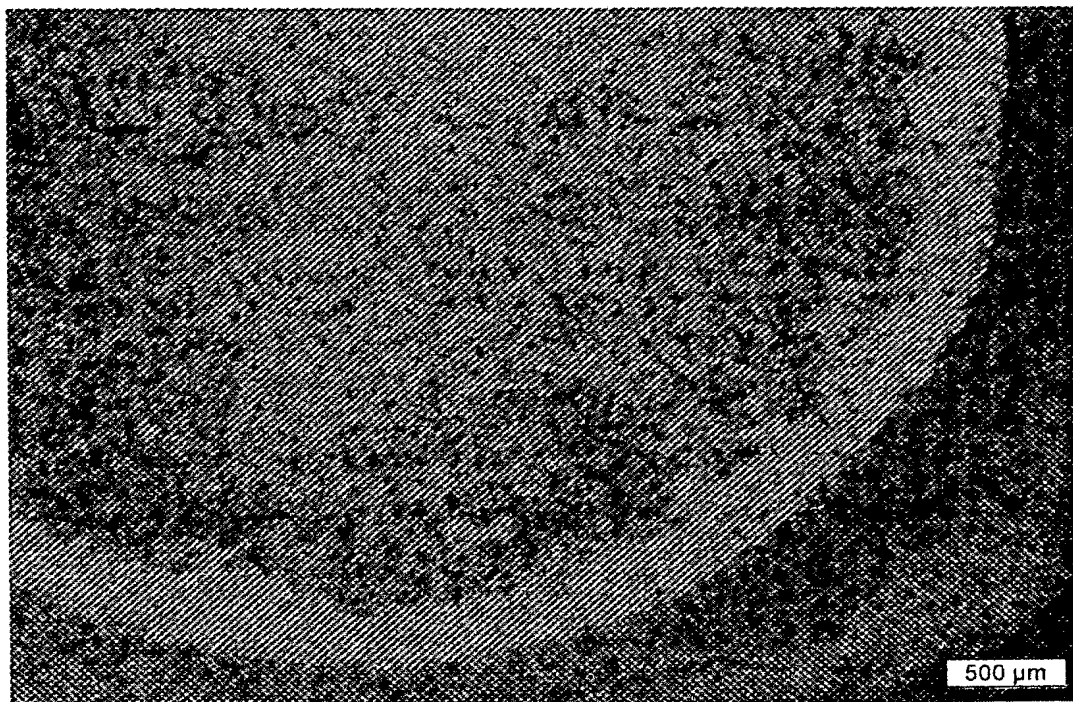
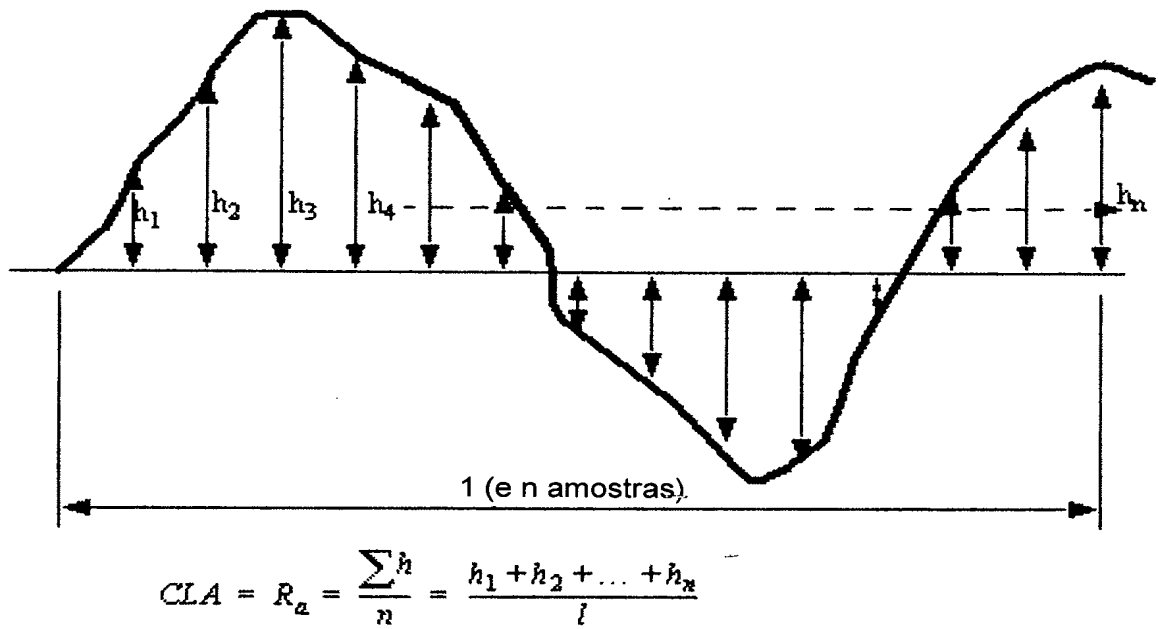


Figura 1



Fonte: Manufacturing engineer on a disk, Versão 1.0, 31 de agosto de 2001,

Direito Autorais, Hugh Jack, 1993 – 2001

Página na internet: <http://www.eod.gvsu.edu/eod/manufact/manufact-80.html>

Figura 2

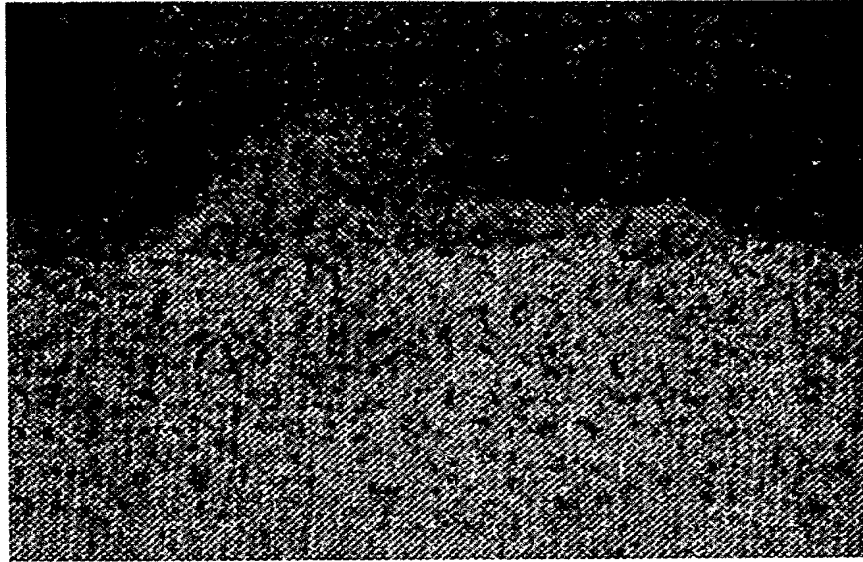


Figura 3

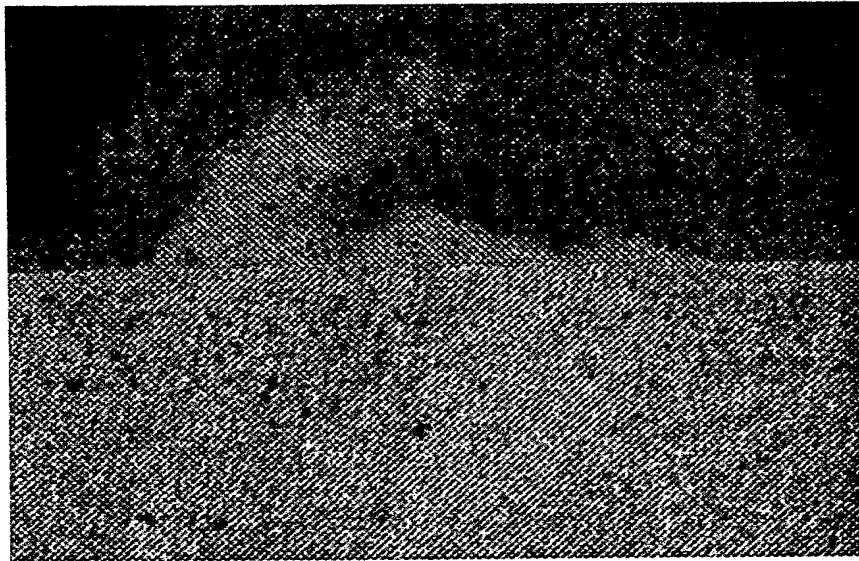


Figura 4

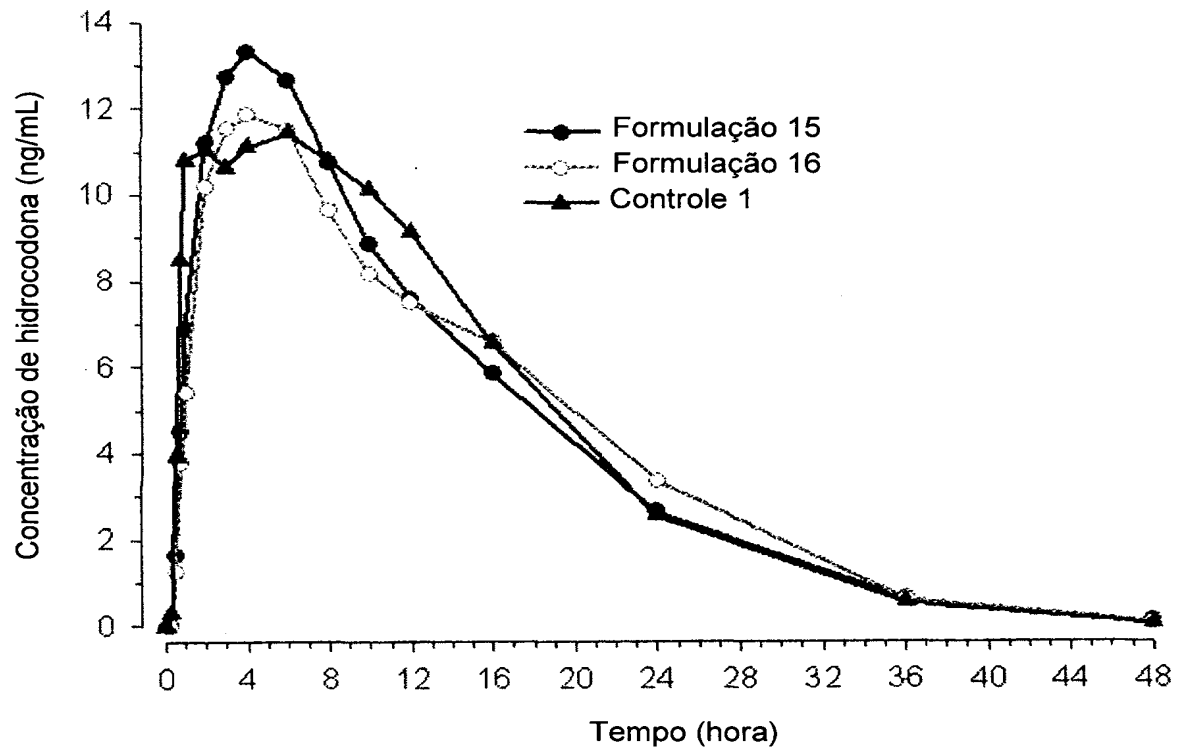


Figura 5 (a)

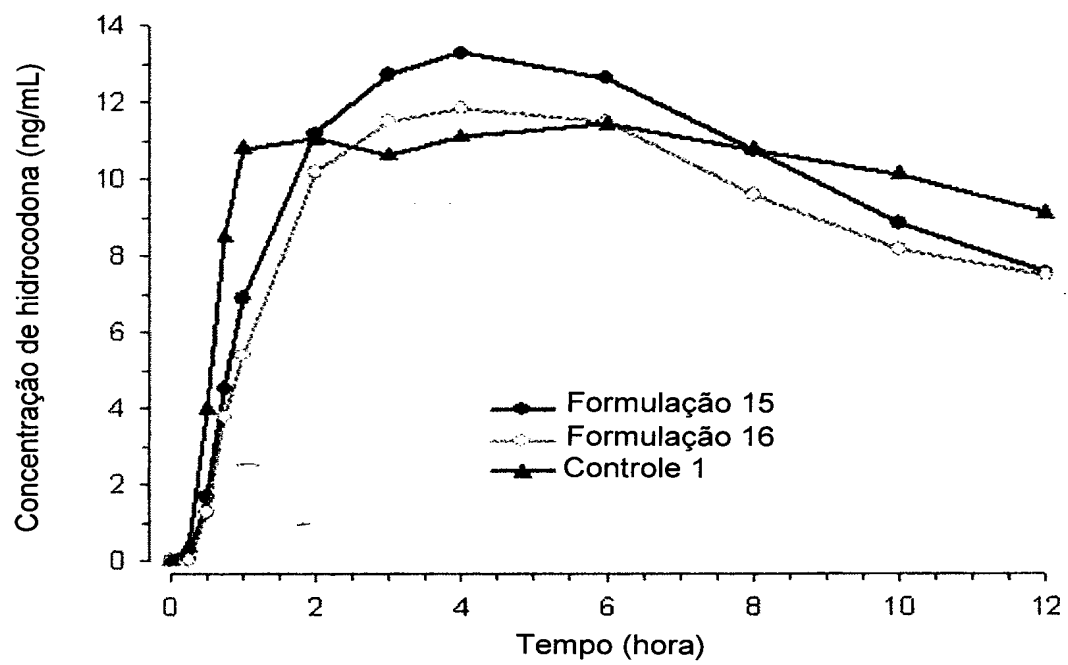


Figura 5 (b)

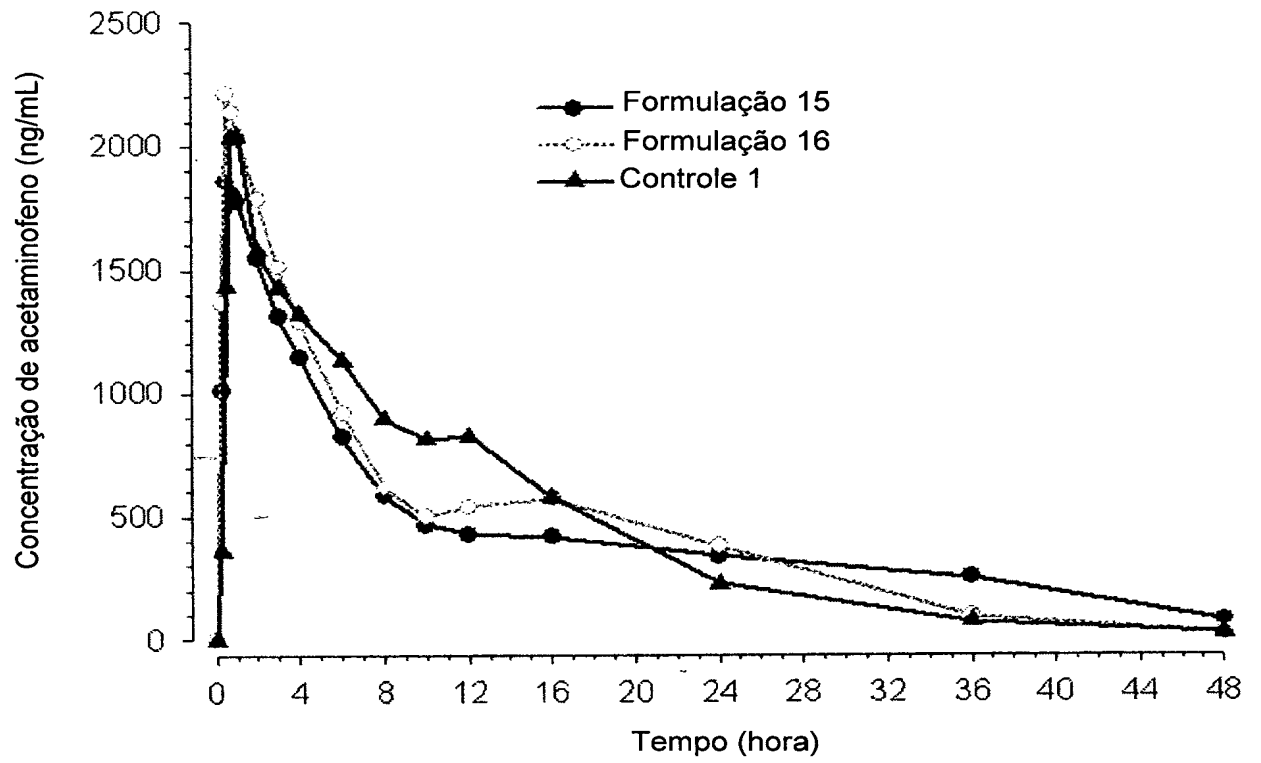


Figura 6 (a)

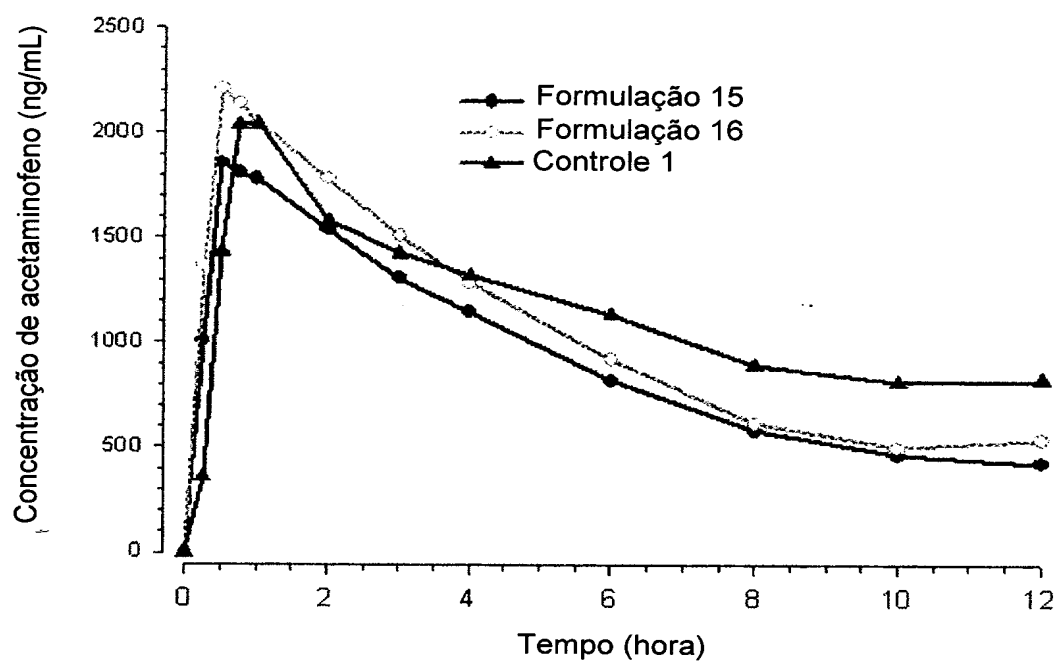


Figura 6 (b)

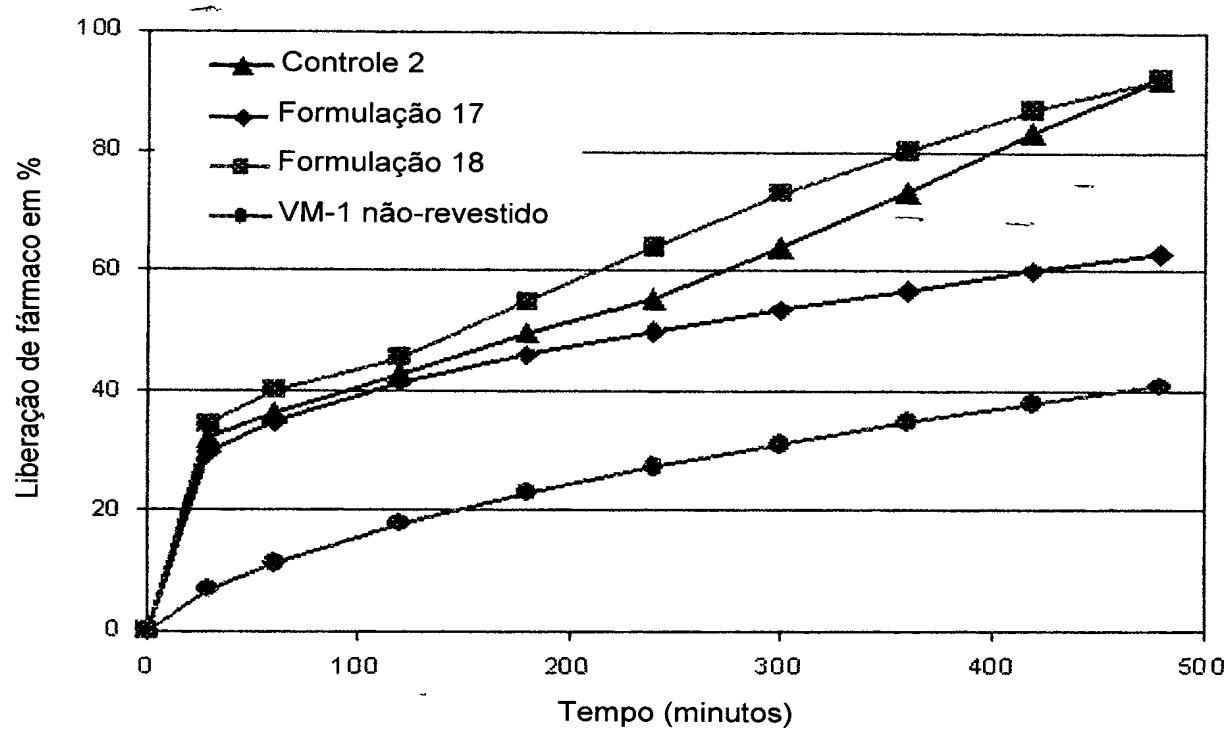


Figura 7 (a)

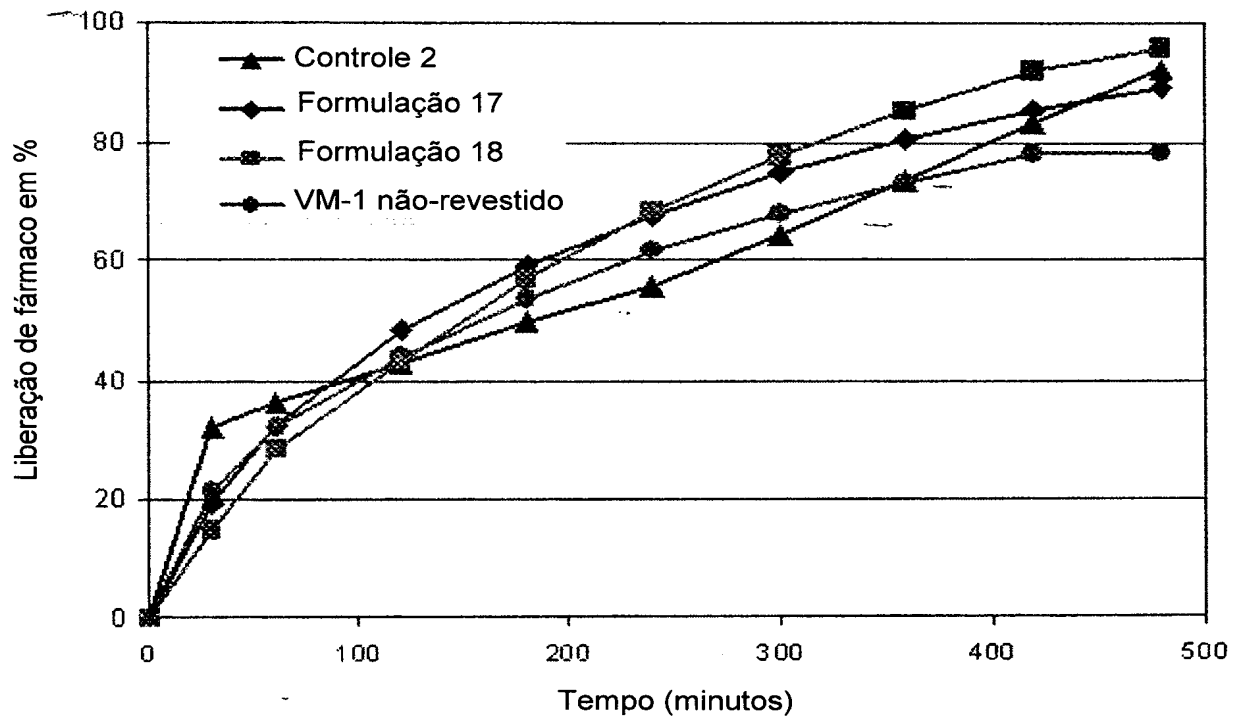


Figura 7 (b)

RESUMO

"FORMULAÇÕES DE ANALGÉSICOS OPIÓIDES CONFINADOS E NÃO-OPIÓIDES"

As modalidades exemplares preferidas no presente pedido fornecem formulações e métodos para a distribuição de fármacos, particularmente de drogas de abuso, com um fármaco relevante para abuso substancialmente confinado no núcleo e um fármaco que não é relevante para abuso em uma região não-nuclear. Essas formulações têm potencial reduzido para abuso. Na formulação, preferivelmente o fármaco relevante para abuso é um opióide e o fármaco não-relevante para abuso é acetaminofeno ou ibuprofeno. Mais preferivelmente, o opióide é hidrocodona, e o analgésico não-relevante para abuso é acetaminofeno. Em certas modalidades preferidas, as formas de dosagem são caracterizadas por resistência a extração com solvente; adulteração, quebra ou trituração. Certas modalidades das invenções fornecem formas de dosagem que fornecem uma rajada inicial da liberação do fármaco, seguido por um período prolongado de liberação de fármaco controlada.