

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

(22) Data de pedido: 2007.01.19	(73) Titular(es): PHOENUX AG	
(30) Prioridade(s): 2006.01.19 EP 06100578	PFÄFFIKONERSTRASSE 14 8834	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.10.08	SCHINDELLEGI	CH
(45) Data e BPI da concessão: 2010.04.28 127/2010	(72) Inventor(es): LARS HERMANN	CH
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE UMA COMBINAÇÃO DE MORFINA E DE PELO MENOS UM ANTAGONISTA DE OPIÁCEO PARA O TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE OPIÁCEOS E PARA A PREVENÇÃO DE ABUSO DE OPIÁCEOS NÃO ORAIS EM DEPENDENTES DE OPIÁCEOS**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DE UMA COMBINAÇÃO DE MORFINA E DE PELO MENOS UM ANTAGONISTA DE OPIÁCEO PARA O TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE OPIÁCEOS E PARA A PREVENÇÃO DE ABUSO DE OPIÁCEOS NÃO ORAIS EM DEPENDENTES DE OPIÁCEOS"

A presente invenção relaciona-se com a utilização de uma combinação não separável de morfina e de pelo menos um antagonista de opiáceo com uma biodisponibilidade inferior a 5% por administração oral para a preparação de um fármaco a administrar por via oral para o tratamento da dependência de opiáceos no homem, assim como a aplicação de uma combinação não separável de um opiáceo e de pelo menos um antagonista de opiáceo com uma biodisponibilidade inferior a 5% por administração oral para a preparação de um fármaco a administrar por via oral para o impedimento do abuso de opiáceos não orais em dependentes de opiáceos.

DESCRIÇÃO

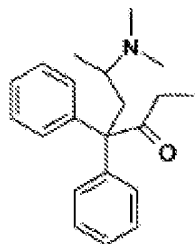
"UTILIZAÇÃO DE UMA COMBINAÇÃO DE MORFINA E DE PELO MENOS UM ANTAGONISTA DE OPIÁCEO PARA O TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA DE OPIÁCEOS E PARA A PREVENÇÃO DE ABUSO DE OPIÁCEOS NÃO ORAIS EM DEPENDENTES DE OPIÁCEOS"

A presente invenção relaciona-se com uma combinação de morfina e de pelo menos um antagonista de opiáceo, em particular da naloxona para o tratamento da dependência de opiáceos no homem.

A dependência de drogas foi desde sempre um problema da nossa sociedade. É suficientemente conhecido, que a ingestão de determinadas substâncias como, por exemplo, a heroína, conduz a uma dependência. Existe, neste caso, uma diferença entre uma dependência física e uma dependência psíquica de drogas (dependência de drogas). A dependência física de drogas ocorre por um corte abrupto ou por uma redução significativa do teor da substância ingerida. Surgem fenómenos de ressaca como vômitos e dores do tracto gastrointestinal. Distingue-se neste caso a própria dependência de drogas, a dependência psíquica, que é reconhecida como a própria patologia neurológica. Os sinais de dependência de drogas são a falta de controlo sobre a própria utilização das drogas, o pôr em perigo o próprio, assim como a exigência obrigatória da posse de drogas.

No sentido da presente invenção, considera-se dependência de drogas em particular uma dependência de opiáceos (perturbações psíquicas e comportamentais por opióides; F11 da ICD-10). Com o processo presente é obtida de uma forma particularmente satisfatória uma terapia para a dependência de heroína ou dependência de opiáceos.

A dependência de drogas é actualmente tratada aplicando ao paciente uma substituição, isto é, substituindo uma droga perigosa por uma menos perigosa ou administrando ao paciente uma dosagem reduzida sob condições controladas. No entanto, devido a diversos motivos, nem todas as drogas têm aceitação por parte dos pacientes. Os produtos de substituição aplicados são a metadona, heroína, buprenorfina e morfina. A metadona é um opiáceo sintético com a fórmula:



A metadona é aplicada como produto de substituição desde os anos 60 do século XX, tanto sob forma opticamente activa L como também sob forma de racemato. A metadona é adequada para atenuar, de forma satisfatória, os fenómenos de ressaca principalmente em pacientes de heroína. Possui uma duração de actividade mais prolongada do que a heroína, pode ser administrada por via oral sem

perda de actividade significativa e não provoca nenhum "kick" (isto é uma sensação particularmente eufórica provocada, por exemplo, pela heroína e que leva à dependência de drogas). Afim de impedir uma administração intravenosa abusiva, em programas de combate à dependência, a metadona é frequentemente administrada como xarope, misturada com açúcar ou com sumo de laranja.

Aliás, a acção da metadona é diferente de indivíduo para indivíduo e por este motivo não é fácil de administrar. A metadona provoca igualmente uma dependência de grau elevado. Os fenómenos de ressaca com metadona até são mais prolongados do que com heroína. A metadona, como todos os opiáceos, leva à prisão de ventre, uma vez que provoca a paralisação da musculatura gastrointestinal. Adicionalmente a metadona parece ter reacções secundárias consideráveis.

De WO 97/33566 A2 é conhecida uma forma de dosagem com morfina de acção prolongada e naloxona de acção prolongada. Esta forma de dosagem contém uma parede semi-permeável que apresenta um núcleo com duas camadas de um opióide (camada exterior) e - em separado - um antagonista (camada interior). Pela separação física do opióide e do antagonista torna-se fácil para o dependente de drogas obter o opióide por condições de separação, em que, por exemplo, inicialmente raspa a parede exterior da forma de dosagem e subsequentemente retira o invólucro exterior do núcleo libertado.

De WO 01/58447 A1 são conhecidas preparações de libertação controlada à base de morfina de acção prolongada e antagonista de acção prolongada. Não se encontra contudo nenhuma indicação de que o antagonista deverá apresentar uma bio-disponibilidade reduzida.

De WO 99/32119 A1 e de DE 4325465 A1 são conhecidas preparações para a terapia da dor à base de morfina de acção prolongada e naloxona de acção não prolongada, sem citar o domínio de utilização da presente invenção.

Do estado da técnica são igualmente conhecidos preparações combinadas de determinados analgésicos de opiáceos e naloxona. O produto comercial Talwin®Nx contém pentazocina e naloxona. O produto Valoron®N contém tilidina e naloxona. Trata-se neste caso de preparações analgésicas, em que a naloxona adicionada deverá impedir uma utilização abusiva como droga. Não foi até à actualidade aventado aplicar estes produtos comerciais como produtos de substituição de drogas. No estado da técnica foi multipamente tentado impedir a utilização das respectivas preparações como drogas.

É já adicionalmente conhecida uma combinação de buprenorfina e naloxona com o produto de substituição de drogas. Devido à fraca actividade intrínseca do produto a substância buprenorfina é apenas adequada como produto de substituição para uma parte dos dependentes de opiáceos.

Subsiste por isso a necessidade de um tratamento diferente e melhorado para a dependência de drogas.

De acordo com a presente invenção, foi surpreendentemente constatado, que uma combinação de morfina e de pelo menos um antagonista de opiáceos com uma biodisponibilidade inferior a 5% por administração oral representa um produto de substituição para o tratamento da dependência de drogas. Simultaneamente, o abuso não oral é seguramente impedido.

A presente invenção relaciona-se desta forma com a utilização de uma combinação não separável de morfina e de pelo menos um antagonista de opiáceo com uma biodisponibilidade inferior a 5% por administração oral para a preparação de um fármaco a administrar apenas por via oral, para o tratamento da dependência de drogas no homem, em particular na terapia de substituição para a dependentes de drogas.

A combinação de produtos de acordo com a invenção apresenta surpreendentemente um produto de substituição ideal. No decurso dos ensaios no domínio de uma terapia de substituição, foi constatado o seu perfil de recepção e a sua via de decomposição fisiológica serem particularmente vantajosos.

Abuso:

As combinações de substâncias de acordo com a invenção permitem eliminar o seu abuso não oral.

Entende-se por abuso não oral o abuso intravenoso, pulmonar (pelo fumar), nasal, sub-lingual ou rectal. O dependente de drogas tenta obter o efeito inebriante através da respectiva preparação por vias de utilização não previstas pelo fabricante. Exemplificadamente uma preparação é fundida ou dissolvida e injectada por via intravenosa ou uma preparação é queimada sobre uma folha de alumínio e o fumo é inalado (abuso pulmonar; fumar folhas).

É assegurado de acordo com a presente invenção que, através da selecção de antagonistas com reduzida biodisponibilidade por utilização oral, ou seja uma biodisponibilidade inferior a 5% por administração oral, e um agonista com uma biodisponibilidade suficiente para o nível sanguíneo fisiológico por administração oral, que apenas a administração oral da combinação de preparações de acordo com a invenção leva a um resultado de substituição satisfatório. Outros tipos de administração, por exemplo por via intravenosa, pulmonar, nasal ou rectal, evitando o metabolismo de "first-pass" através do fígado e/ou do metabolismo, levam directamente à parede intestinal e à actividade de dissociação das enzimas digestivas obtendo-se fenómenos de ressaca, uma vez que o efeito dos antagonistas entra totalmente em acção.

Falta de possibilidade de separação:

Muitos dependentes de droga separam as combinações de preparações disponíveis no domínio de uma terapia de substituição, afim de obter o componente incluído que leva à sua dependência. Para essa finalidade, cada uma das camadas de preparações de múltiplas camadas são dissolvidas em solventes, por exemplo, etanol, obtendo desta forma a droga pura por inalação da solução resultante. Também resulta uma separação manual, por exemplo, por raspagem ou quebra da parte exterior de uma preparação e libertação da droga aí contida. Os componentes contidos nas preparações constituídos por unidades identificadas, por exemplo, por um lado comprimidos com o agonista e por outro, comprimidos com o antagonista podem facilmente ser separados uns dos outros.

Consequentemente, subsiste uma vantagem particular da presente invenção, de que o paciente ou seja o dependente de drogas, não tenha a possibilidade de separar o antagonista da morfina ou de uma forma geral do opiáceo.

Exemplificadamente, são adequadas as formas de realização em que o agonista e o antagonista estão presentes numa forma de mistura de pó ou de granulado. O pó adequado pode apresentar dimensão granular de 25 μm até 0,1 mm, os granulados adequados podem apresentar dimensão granular de 0,1 mm até 2 mm de dimensão máxima de todas as

partículas existentes na mistura. A determinação da dimensão das partículas pode ser realizada por processos de separação, sendo em particular adequada a separação por peneiro. Nesta forma de realização, devido à mistura e à falta de diferenciação na visualização das diversas partículas, não é seguramente possível ao dependente de drogas distinguir os agonistas dos antagonistas em cada uma das partículas da mistura.

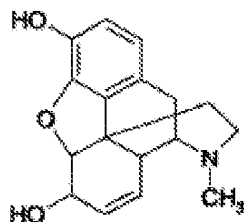
Adicionalmente são adequadas formas de realização e que o agonista e o antagonista estão presentes conjuntamente numa matriz e, por exemplo, são pressionados num comprimido. Também neste caso já não é possível ao dependente de drogas separar os componentes activos da matriz. Uma dissolução num solvente leva a que todos os componentes sejam uniformemente dissolvidos, não sendo já possível ao dependente de drogas separar os produtos disponíveis. Uma trituração mecânica da matriz contendo os componentes activos também não leva a que o agonista possa ser obtido separadamente do antagonista.

Na presente invenção é fundamentalmente seleccionada uma forma de realização não separável de agonista e de antagonista, que não proporcione a separação da mistura em agonistas e antagonistas por métodos de separação mecânico e/ou visual, ou seja exemplificadamente por verificação visual e subsequente separação manual dos diversos componentes da mistura, ou por dissolução da mistura e subsequente evaporação e/ou precipitação de cada um dos componentes da mistura.

É eliminada desta forma portanto uma possibilidade de separação ou remoção com processos físicos e/ou químicos, em particular processos de separação caseiros simples como filtração com filtros de café, dissolução em solventes de acesso fácil, filtração por filtros de cigarros, filtração, separação com base em peso molecular diferenciado e/ou propriedades de flutuação (retirar uma solução com uma colher) diferenciadas.

No domínio da utilização de acordo com a invenção é aplicada a morfina na terapia de substituição.

A morfina é um opiáceo com a fórmula:



A morfina, em linguagem corrente também designada por *morfia*, é um analgésico muito eficaz, que pode ser obtido a partir de cápsulas da papoila dormideira. Tal como a heroína provoca a dependência, sendo contudo menos eficaz.

De acordo com a presente invenção, a morfina é administrada sob forma de acção prolongada ou não prolongada.

Entende-se por forma de acção prolongada ("forma retardada") de um fármaco como uma forma de realização em que o princípio activo é libertado de uma forma prolongada. O princípio activo pode ser libertado no corpo controladamente com as formas de acção prolongada eliminando assim provavelmente picos de concentração perigosos do princípio activo no sangue. Através da descarga controlada do princípio activo é obtida uma acção prolongada do fármaco no paciente. O princípio activo é por consequência administrado com menos frequência.

De acordo com a presente invenção é preferida uma forma de acção prolongada de morfina.

Esta pode proporcionar uma administração diária única ou dupla do opiáceo.

No domínio da presente invenção, os termos "forma de acção prolongada", "forma retardada", e "forma de acção controlada" são aplicados como sinónimos.

Pela utilização da morfina sob forma de acção prolongada, o produto de substituição é administrado com menos frequência. Devido à acção prolongada da morfina, é minorada a exigência de procura de uma nova droga por parte do dependente. Adicionalmente, através da forma de acção prolongada, é minorado o perigo de "overdose", uma vez que o princípio activo é descarregado no sangue de uma forma controlada evitando picos de concentração.

As formas de acção prolongada de opiáceos e em particular de morfina são desde há muito conhecidas dos peritos. De acordo com a presente invenção pode ser aplicada qualquer forma de acção prolongada de morfina. De acordo com a presente invenção é preferida uma formulação em que a morfina se encontra adsorvida sobre um polímero, por exemplo, um polímero hidrófilico e incorporado numa matriz, por exemplo, numa matriz hidrofóbica. O antagonista encontra-se preferencialmente também na matriz, afim de, de acordo com a invenção, assegurar a não separação. No caso do polímero considera-se preferencialmente um polímero de celulose e a matriz uma cera. No contacto com o suco gástrico, o polímero forma um gel, através do qual o princípio activo apenas pode atravessar de uma forma de acção prolongada. Uma formulação de acção prolongada preferida adicional é caracterizada pela morfina numa forma de realização em solução ser suspensa num polímero de etilcelulose e apenas poder ser libertada de uma forma prolongada. Uma forma de acção prolongada adicional habitual é um comprimido revestido com uma camada protectora. A camada protectora dissolve-se lentamente no suco gástrico, e o princípio activo é libertado de uma forma prolongada.

De acordo com a presente invenção, a morfina pode ser administrada sob todas as formas de realização habituais. São preferidos os sais fisiológicos aceitáveis como cloridratos, hidratos, sulfatos, cloratos e sais quaternários. Os sais de morfina mais preferidos são o

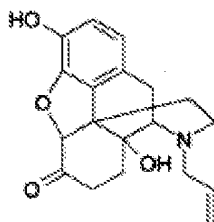
cloridrato de morfina, sulfapenta-hidrato de morfina, clorato de morfina, metabrometo de morfina e sais quaternários de morfina adicionais, assim como o N-óxido de morfina.

O perigo de uma administração intravenosa abusiva da preparação de acordo com a invenção pode também adicionalmente ser minorada devido à morfina estar presente na forma de acção prolongada.

Na preparação de acordo com a invenção estão contidos 1 até 2000 mg, preferencialmente 100 até 1500 mg de morfina. O teor pode ser ajustado consoante as necessidades do paciente.

Antagonista:

De acordo com a presente invenção, a morfina é administrada em combinação com pelo menos um antagonista. O antagonista preferido dos opiáceos é a naloxona ou um dos seus derivados ou sais. A naloxona apresenta a fórmula de estrutura seguinte:



O antagonista, em particular a naloxona, pode ser

administrada, de acordo com a presente invenção, em todas as formas de realização habituais. São preferidos os sais fisiologicamente aceitáveis solúveis em água como o cloridrato ou o di-hidrato de cloridrato. O antagonista encontra-se na preparação de acordo com a invenção sob a forma de acção prolongada ou não prolongada. É preferida a forma de acção não prolongada.

A naloxona actua como antagonista do opiáceo exactamente na forma contrária do agonista de opiáceo como a morfina:

A naloxona bloqueia os receptores de opiáceos e elimina a acção da morfina. Com uma dosagem relativamente elevada a naloxona elimina totalmente a acção da morfina, resultando fenómenos de ressaca. Este efeito é conhecido e é aplicado, por exemplo para o tratamento de intoxicações por opiáceos pela administração de naloxona.

De uma forma notável, a acção antagonista da naloxona ocorre de uma forma significativa por administração intravenosa, contudo por administração oral é quase nula. O motivo é que a naloxona por administração oral está sujeita a um metabolismo marcado de "first pass" e por consequência é rapidamente decomposta. Por outras palavras, a bio-disponibilidade da naloxona administrada por via oral é muito reduzida, por vezes inferior a 5%, e a acção de opiáceo da morfina praticamente não é afectada pela naloxona. No entanto, por administração intravenosa ou

outra ingestão abusiva, a naloxona irá influenciar consideravelmente a acção opióide da morfina. Por outras palavras, no caso da preparação de acordo com a invenção o paciente é obrigado a tomar o produto por via oral. Para o caso dos dependentes de drogas, é sem dúvida seleccionada como forma de realização, a administração intravenosa, nasal ou pulmonar devido à respectiva rápida entrada em acção ("kick"). Com a preparação de acordo com a invenção, a administração intravenosa apenas iria conduzir a uma frustração, uma vez que a acção da morfina seria consideravelmente reduzida pela naloxona activada por via intravenosa, no caso extremo até seria interligada, o que poderia conduzir de imediato a fenómenos de ressaca.

Os antagonistas aplicáveis no domínio da presente invenção apresentam uma bio-disponibilidade inferior a 5%, preferencialmente inferior a 3%, mais preferencialmente inferior a 1%. Considera-se bio-disponibilidade, neste caso, o teor em percentagem do princípio activo inalterado presente no sangue após a administração oral da mistura de acordo com a invenção. (A bio-disponibilidade de um fármaco injectado por via intravenosa é por definição 100%. Para uma definição mais pormenorizada ver Rainer K. Liedtke, Wörterbuch der Klinischen Pharmakologie, ed. Gustav Fisher, Stuttgart, Nova Iorque, 1980. A bio-disponibilidade também é definida no WHO anexo 9, 1996). Devido à reduzida bio-disponibilidade é assegurado, que ao administrar a preparação de acordo com a invenção, o dependente de droga não sofre nenhum "kick", resultando apenas um nível

relativamente reduzido de antagonista no sangue do paciente. Neste contexto, é surpreendente, que apesar da bio-disponibilidade reduzida, é proporcionada uma terapia de substituição com as vantagens a seguir referidas.

De acordo com a invenção é aplicado pelo menos um antagonista. É preferida a combinação de um, dois ou três antagonistas com morfina. É mais preferida a combinação de morfina e naloxona.

As possíveis combinações de princípios activos de acção prolongada e não prolongada incluem morfina de acção prolongada e antagonistas de acção não prolongada, morfina de acção prolongada e antagonistas de acção prolongada, morfina de acção não prolongada e antagonistas de acção não prolongada assim como morfina de acção não prolongada e antagonistas de acção prolongada. A naloxona pode ser o antagonista preferido.

De acordo com a invenção, o teor de antagonistas na preparação é de tal forma elevado que as reacções secundárias indesejadas provocadas pela morfina, por exemplo a obstipação, são reduzidas.

Verificou-se adicionalmente que na presença da naloxona foi reduzida a tolerância à morfina anteriormente presente no paciente.

Desta forma, a preparação de acordo com a invenção apresenta o perfil surpreendente seguinte:

- Redução ou eliminação da obstipação provocada pela morfina;
- Redução ou eliminação do desenvolvimento da tolerância à morfina;
- Eliminação de uma administração intravenosa, inalativa ou nasal abusiva (abuso);
- Extraordinária adequação como produto de substituição;
- Redução ou eliminação do odor desagradável exalado pelos pacientes submetidos à substituição resultante da obstipação provocada pela morfina,
- Redução ou eliminação da disfunção sexual provocada pelos produtos de substituição.

Adicionalmente, a utilização de acordo com a invenção pode contribuir para uma redução ou eliminação da alteração do índice de massa corporal (IMC) assim como uma redução ou eliminação da deterioração dentária, que pode ser observada nos pacientes submetidos à terapia de substituição.

De acordo com a invenção 100 mg de morfina de acção prolongada contêm 0,1 até 10 mg de naloxona, preferencialmente 1 até 5mg de naloxona ou 1 até 5 mg por comprimido.

Uma forma de realização particularmente preferida da presente invenção é uma preparação com 100mg até 1500mg de morfina de acção prolongada em combinação com 1mg até 5mg de naloxona. Embora de acordo com a presente invenção a

naloxona é preferencialmente aplicada como princípio activo adicional, em princípio são aplicáveis por administração oral todos os antagonistas de opiáceos com a respectiva biodisponibilidade reduzida. Este tipo de compostos faz parte do conhecimento dos peritos. No que se refere a teores e tipo de realização para estes produtos é válido o referido anteriormente para a naloxona.

A preparação de acordo com a invenção é caracterizada por não poder ser administrada por via intravenosa pelos motivos anteriormente referidos. A preparação de acordo com a invenção pode ser administrada por via oral (por exemplo como solução ou comprimido). As respectivas formas de realização são conhecidas dos peritos. A preparação de acordo com a invenção contém, consoante a forma de realização, os adjuvantes habituais para estes casos, que fazem igualmente parte do conhecimento dos peritos e que não terão que ser aqui mais especificados.

A invenção será melhor ilustrada através dos exemplos seguintes, sem que seja por esse motivo restringida.

Exemplos

A morfina aplicada nos exemplos seguintes é um pó com uma dimensão granular <400µm; fabricante: McFarland. A naloxona aplicada é proveniente da Sanofi-Aventis. O Eudragit de Röhm, Darmstadt, Alemanha.

Exemplo 1: Cápsula de morfina/naloxona de acção prolongada

É descrita de seguida a preparação de micro-pastilhas de acção prolongada de naloxona e micro-pastilhas de acção prolongada de morfina, que vão ser introduzidas em cápsulas de gelatina duras.

Exemplo 1A: Micro-cápsulas de naloxona-HCl

Formulação:

Componente	Teor/unidade	Teor/carga (g)
Naloxona HCl	2,0	33,3
Eudragit RSPO	70,0	1166,7
Eudragit RLPO	8,0	133,3
Ácido esteárico	40,0	666,7
Total	120,0	2000,0

Processo:

Adiciona-se naloxona HCl, Eudragit RSPO, Eudragit RLPO e ácido esteárico num misturador de tambor duplo. O material misturado é de seguida introduzido num extrusor de rosca dupla e os feixes resultantes são recolhidos numa correia transportadora. Os feixes são arrefecidos na correia transportadora. Os feixes arrefecidos são cortados em micro-pastilhas num micro-pastilhador. As micro-pastilhas são peneiradas a o teor resultante requerido é recolhido.

Exemplo 1B: Micro-cápsulas de morfina-HCl de acção prolongada

Formulação:

Componente	Teor/unidade	Teor/carga (g)
Morfina HCl	12,0	3,2
Eudragit RSPO	76,5	20,4
Etilcelulose	4,5	1,2
Álcool esteárico	27,0	7,2
Total	120,0	32,0

Processo:

Flocos de álcool esteárico são conduzidos através de um moinho de percussão. A morfina HCl, Eudragit RSPO, etilcelulose e o álcool esteárico são adicionados num misturador de tambor duplo. O material misturado é de seguida introduzido num extrusor de rosca dupla e os feixes resultantes são recolhidos numa correia transportadora. Os feixes são arrefecidos na correia transportadora. Os feixes arrefecidos são cortados em micro-pastilhas num micro-pastilhador. As micro-pastilhas são peneiradas a o teor resultante requerido é recolhido.

As micro-pastilhas preparadas nos exemplos 1A e 1B são introduzidas e encerradas numa cápsula de gelatina dura na proporção de 1:1.

Exemplo 2: Granulado de agonista/antagonista de opiáceo de acção prolongada (pressionado como comprimido)

De seguida é descrita a preparação de comprimidos de acção prolongada que incluem morfina HCl e naloxona HCl, em que ambos os princípios activos se encontram presentes como granulado. Os granulados contendo morfina e naloxona são dispersos numa matriz com libertação controlada. Os granulados são combinados com cera fundida (álcool esteárico), afim de obter granulados cerosos, que são de seguida moídos e adicionados a adjuvantes adicionais sendo pressionados em comprimidos.

Formulação:

Componente	Teor/unidade	Teor/carga (g)
Morfina HCl	10,0	11,00
Naloxona HCl	0,50	0,55
Lactose seca por pulverização	68,75	75,62
Povidona	5,00	5,50
Eudragit RS 30D (peso seco)	10,00	11,00
Triacetina	2,00	2,20
Álcool esteárico	25,00	27,50
Estearato de magnésio	1,25	1,38
Branco de Opadry	5,00	5,50
Água purificada		31,16*
Total	127,5	140,25
* Permanece no produto apenas como humidade residual		

Processo:

Moagem: O Eudragit é amolecido por mistura com a triacetina e a naloxona HCl é dissolvida nesta solução.

Granulação: A morfina HCl, a lactose seca por pulverização e a povidona são aplicadas num granulador de leite fluidificado e é adicionada à solução preparada no passo anterior.

Moagem: O granulado é conduzido por um moinho com ventilador rotativo.

Secagem: Realizada caso o teor de humidade seja demasiado elevado.

Ceragem: O granulado é tornado ceroso por adição de álcool esteárico fundido à mistura.

Arrefecimento: O granulado tornado ceroso é arrefecido num secador de leite fluidificado.

Moagem: O granulado arrefecido e ceroso é conduzido por um moinho com ventilador rotativo.

Mistura: O granulado ceroso e moído é misturado com estearato de magnésio.

Compressão: O granulado resultante é pressionado com uma prensa para obtenção de comprimidos.

Revestimento: O branco de Opadry é disperso em água purificada, afim de obter uma solução de revestimento, que é aplicada sobre os comprimidos.

Exemplo 3: Cápsulas de gelatina duras obtidas com extrusores de agonista/antagonista de opiáceo

Formulação:

Componente	Teor/unidade	Teor/carga (g)
Morfina HCl	12,0	120,0
Eudragit NE 30 D	76,0	760,0
Etilcelulose	4,5	45,0
Álcool esteárico	27,0	270,0
Naloxona HCl	0,5	5,0
Cápsula de gelatina dura	v	v
Total	120,0	1200,0

Lisboa, 28 de Junho de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de uma combinação não separável de morfina ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e de pelo menos um antagonista de opiáceos ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis com uma biodisponibilidade inferior a 5% na administração oral para a preparação de um fármaco exclusivamente de administração oral em terapia de substituição para dependentes de opiáceos ou dependentes de heroína.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o fármaco também reduzir ou eliminar as reacções secundárias específicas dos opiáceos.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por o antagonista de opiáceo ser a naloxona.

4. Utilização de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizada por a morfina ser de acção prolongada e por pelo menos um antagonista de opiáceo ser de acção prolongada, por a morfina ser de acção prolongada e por pelo menos um antagonista de opiáceo não ser de acção prolongada, por a morfina não ser de acção prolongada e por pelo menos um antagonista de opiáceo ser de acção prolongada, por a morfina não ser de acção prolongada e por pelo menos um antagonista de opiáceo não ser de acção prolongada.

5. Utilização de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizada por a morfina ser adsorvida sobre um polímero e incorporada numa matriz ou por a morfina se encontrar em suspensão num polímero de etilcelulose.

6. Utilização de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizada por a terapia de substituição ser administrada a dependentes de heroína.

7. Utilização de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizada por a preparação ser administrada ou aplicada uma ou duas vezes por dia.

8. Utilização de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizada por a morfina ser aplicada sob forma de cloridrato de morfina ou pentahidrato de sulfato de morfina.

9. Utilização de acordo com uma das reivindicações 3 até 8, caracterizada por a naloxona ser aplicada sob forma de cloridrato de naloxona ou de di-hidrato de cloridrato de naloxona.

10. Utilização de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizada por o fármaco conter 100mg até 2000mg de morfina de acção prolongada.

11. Utilização de acordo com uma das reivindicações 3 até 10, caracterizada por o fármaco conter 0,1 até 10mg de naloxona por 100mg de morfina de acção prolongada.

12. Utilização de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizada por a morfina de acção prolongada e a naloxona de acção não prolongada estarem presentes como mistura de granulado, em que os granulados preferencialmente têm uma dimensão granular de 0,1mm até 2mm.

13. Utilização de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizada por a morfina ser penta-hidrato de sulfato de morfina e a naloxona ser cloridrato de naloxona ou di-hidrato de cloridrato de naloxona.

Lisboa, 28 de Junho de 2010