

(11) Número de Publicação: **PT 1299104 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/485 (2007.10) **A61K 9/28** (2007.10)

A61K 9/16 (2007.10) **A61K 9/50** (2007.10)

A61K 9/20 (2007.10) **A61P 25/04** (2007.10)

A61P 25/36 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2001.02.08**

(30) Prioridade(s): **2000.02.08 US 181369 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.04.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.05.13**
139/2009

(73) Titular(es):

EURO-CELTIQUE S.A.

2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653

LUXEMBOURG

LU

(72) Inventor(es):

BENJAMIN OSHLACK

CURTIS WRIGHT

J. DAVID HADDOX

US

US

US

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO

R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES ORAIS DE AGONISTAS DE OPIÓIDES RESISTENTES A MANIPULAÇÕES**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

FORMULAÇÕES ORAIS DE AGONISTAS DE OPIÓIDES RESISTENTES A MANIPULAÇÕES

Os opióides, também conhecidos como agonistas de opióides, são um grupo de fármacos que exibem propriedades semelhantes às do ópio ou da morfina. Os opióides são utilizados principalmente como moderadores para analgésicos fortes, mas também têm muitos outros efeitos farmacológicos, incluindo, sonolência, deficiência respiratória, alterações de humor e perturbação mental sem ter como resultante uma perda de consciência. Os opióides actuam como agonistas, interagindo com sítios de ligação estereo-específicos e saturáveis no cérebro e noutros tecidos. Péptidos endógenos semelhantes a opióides estão presentes, particularmente em áreas do sistema nervoso central e presume-se que estão relacionados com a percepção da dor; com o movimento, com o humor e o comportamento e com a regulação das funções neuroendocrinológicas. O ópio contém mais do que vinte alcalóides distintos. A morfina, a codeína e a papaverina estão incluídas neste grupo.

Em meados do século dezanove, a utilização de alcalóides puros como morfina, mais do que preparações de ópio impuro, começaram a espalhar-se no mundo da medicina. A utilização parentérica da morfina tende a produzir uma variedade mais severa da droga de utilização compulsiva do que as preparações de ópio impuro. O problema da dependência de opióides estimulou uma pesquisa sobre analgésicos potentes que não terão potencial para provocar a dependência. Em 1967, investigadores concluíram que as interacções complexas entre drogas semelhantes à morfina, antagonistas e o que foi então chamado por "mistura de agonista-antagonista" podiam ser

melhor explicadas postulando a existência de mais do que um tipo de receptor para opióides e drogas relacionadas. Com o advento de novas entidades totalmente sintéticas com acções semelhantes à morfina, o termo "opióide" foi de uma forma geral considerado como a designação genérica para todas as substâncias exógenas que se ligam estereo-especificamente a qualquer uma das sub-espécies dos receptores de opióides e produzem acções agonistas. Embora esta compreensão mais alargada tenha feito avançar a ciência da farmacologia, não resultou no desenvolvimento de um opióide analgésico isento de potencial abuso.

O potencial para o desenvolvimento de tolerância e dependência física resultante da utilização repetida de opióides é uma característica de todos os fármacos opióides e a possibilidade de desenvolvimento de dependência psicológica (isto é, adição) é uma das principais preocupações na utilização de opióides para o tratamento da dor, mesmo considerando que a adição iatrogénica é rara. Uma outra grande preocupação associada com a utilização de opióides é o desvio destes fármacos do paciente com dores para outra pessoa (não paciente) para fins ilícitos, por exemplo para um viciado.

O potencial abuso, no seu todo, de um opióide não é estabelecido por um único factor. Em vez disso, há uma combinação de factores, incluindo a capacidade da droga para produzir o tipo de dependência física em que a privação da droga causa uma tensão suficiente para levar a um comportamento de procura da droga; a capacidade para ultrapassar os sintomas de privação, causados pela privação de outros agentes; o grau em que induz euforia semelhante à produzida pela morfina e outros opióides; os modelos de toxicidade que ocorrem quando a droga está doseado acima do

seu intervalo terapêutico normal; e as características físicas das drogas tais como a solubilidade em água. Essas características físicas podem determinar se há probabilidade de a droga poder ser alvo de uso abusivo por via parentérica.

Nos Estados Unidos, o esforço para controlar o utilizador compulsivo de drogas inclui esforços para controlar a disponibilidade da droga colocando restrições ao uso de opióides no tratamento da dor de utilizadores compulsivos de drogas. Na prática, o médico vê-se muitas vezes confrontado com a escolha da administração de analgésicos opióides a pacientes, mesmo a pessoas que parecem predispostas para desenvolver dependência psicológica, isto é, adição, em relação a essas drogas. Tendo em vista este problema, tem sido recomendado que não se dê opióides a esses pacientes, quando for suficiente um outro fármaco que não tenha um potencial de abuso; e também que não se deve fornecer a esses pacientes uma forma de dosagem que possa ser objecto de abuso por via parentérica e que só se deve dar, de cada vez, o fornecimento para alguns dias.

Já foram identificados pelo menos três modelos básicos da utilização e da dependência de opióides. O primeiro envolve indivíduos em que a utilização da droga começa no contexto de um tratamento médico e que obtém os seus fornecimentos iniciais através de fontes legítimas, por exemplo, médicos. Um outro modelo começa com uma utilização experimental ou "recreacional" da droga e progride até a uma utilização mais intensiva. Um terceiro modelo envolve utilizadores que começam por um ou outro dos modelos anteriores, mas que depois se ligam a opióides orais tais como metadona, obtida a partir de programas autorizados de tratamento de dependências.

A tolerância refere-se à necessidade de aumentar a dose de opióide por um certo período de tempo de modo a alcançar o mesmo nível de analgesia ou de euforia ou a observação de que a administração repetida da mesma dose resulta numa diminuição da analgesia ou da euforia ou de outros efeitos opióides. Tem-se verificado que se desenvolve um notável grau de tolerância à insuficiência respiratória, efeitos analgésicos, sedativos, eméticos e euforigênicos dos opióides. Contudo, a taxa à qual se pode desenvolver esta tolerância, quer num indivíduo dependente, quer num paciente que requeira um tratamento da dor, depende do modelo de utilização. Se o opióide for utilizado frequentemente, pode ser necessário aumentar a dose. A tolerância não se desenvolve da mesma forma ou à mesma velocidade em relação a todos os efeitos dos opióides e mesmo utilizadores que são altamente tolerantes em relação aos efeitos de insuficiência respiratória continuam a exibir miose e obstipação. A tolerância aos opióides desaparece rapidamente quando se instalar o síndrome de privação.

A dependência física pode desenvolver-se no seguimento de administrações repetidas ou de utilização prolongada de opióides. A dependência física manifesta-se gradualmente depois de se parar a utilização dos opióides ou manifesta-se precipitadamente (por exemplo, no prazo de alguns minutos) após a administração de antagonistas de narcóticos (referida como "privação precipitada"). Consoante a droga em relação à qual se estabeleceu a dependência e a duração da utilização e a respectiva dose, os sintomas de privação variam em número e tipo, duração e severidade. Os sintomas mais comuns do síndrome de privação incluem anorexia, perda de peso, dilatação papilar, calafrios alternando com suor excessivo, cólicas abdominais, náusea, vômitos, espasmos musculares, hiperirritabilidade, lacrimação, rinorreia, pele de galinha e

aumento do batimento cardíaco. Síndromas naturais de abstinência começam normalmente a ocorrer 24-48 horas depois da última dose, atingindo a sua intensidade máxima à volta do terceiro dia e pode não começar a diminuir até à terceira semana. Os síndromas de abstinência precipitada produzidos pela administração de um antagonista de opióide variam de intensidade e duração com a dose e o antagonista específico, mas geralmente variam num prazo desde alguns minutos até várias horas.

A dependência psicológica (isto é, a adição) de opióides caracteriza-se por um comportamento de procura da droga dirigido até se atingir euforia e escape a partir de, por exemplo, pressões psico-socio-económicas. Um indivíduo dependente continuará a administrar opióides para fins não medicinais enfrentando uma autodestruição.

Já foram feitas tentativas nesta área, anteriormente, para controlar o potencial abuso associado aos analgésicos opióides. Por exemplo, tem sido utilizada uma combinação de pentazocina e naloxona em comprimidos disponíveis nos Estados Unidos, comercialmente disponíveis como Talwin®Nx da Sanofi-Winthrop. O Talwin®Nx contém cloridrato de pentazocina equivalente a 50 mg base e cloridrato de naloxona equivalente a 0,5 mg base. O Talwin®Nx é indicado para o alívio de dor moderada a severa. A quantidade de naloxona presente nesta combinação tem uma actividade baixa quando tomada oralmente e interfere minimamente com a acção farmacológica da pentazocina. Contudo, esta quantidade de naloxona dada parentericamente tem uma acção antagonista profunda em relação aos analgésicos narcóticos. Assim, a inclusão de naloxona pretende refrear uma forma de abuso de pentazocina oral que ocorre quando a forma de dosagem é solubilizada e injectada. Por isso, esta dosagem tem um potencial menor para

o abuso parentérico do que as anteriores formulações orais de pentazocina. Contudo, está ainda sujeita a uma utilização imprópria ou a abuso por parte do paciente, por via oral, por exemplo, quando o paciente toma várias doses de uma só vez. Na Alemanha está disponível, desde 1978, uma terapia de combinação fixa que compreende tilidina (50 mg) e naloxona (4 mg) (Valoron®N, Goedecke) para o tratamento da dor severa. O racional para a combinação destas drogas é o alívio eficaz da dor e a prevenção da dependência de tilidina através de antagonismos induzidos por naloxona no receptor de morfina. Uma combinação fixa de buprenorfina e de naloxona foi introduzida, em 1991 na Nova Zelândia (Temgesic®Nx, Reckitt & Colman) para o tratamento da dor.

OBJECTOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Constitui um objecto da presente invenção providenciar uma forma de dosagem oral de um agonista de opióide que é útil para diminuir o potencial de abuso do agonista de opióide nela contida.

Constitui um objecto de um enquadramento preferido da presente invenção providenciar uma forma de dosagem oral de um agonista de opióide que é útil para diminuir o potencial de abuso do agonista de opióide sem afectar os efeitos analgésicos do agonista de opióide ou de incorrer em risco de precipitar a privação.

Constitui um objecto de um enquadramento preferido da presente invenção providenciar uma forma de dosagem oral de um agonista de opióide que é resistente a utilizações impróprias, abuso ou diversão, em que a referida resistência não depende de diferenças específicas de um paciente

individual nos efeitos das misturas co-administradas de agonista e antagonista do opióide.

Constitui um dos objectos de um enquadramento preferido da presente invenção providenciar uma forma de dosagem oral contendo uma dose efectiva de um agonista de opióide em conjunto com uma dose de antagonista de opióide que não altera a eficácia analgésica do agonista do opióide quando a forma de dosagem é administrada oralmente, intacta, mas que pode evitar o abuso se a forma de dosagem for adulterada, no que respeita à interferência com o efeito do agonista do opióide.

Constitui um dos objectos de um enquadramento preferido da presente invenção providenciar um processo para prevenir o abuso de uma forma de dosagem oral de um opióide em que a forma de dosagem também inclui uma dose de antagonista de opióide que está sequestrado, por exemplo, não está bio-disponível quando a dose é administrada intacta mas está bio-disponível quando a forma de dosagem está degradada (por exemplo, numa tentativa para fazer uma utilização imprópria do analgésico opióide).

Constitui ainda um dos objectos de um enquadramento preferido da presente invenção providenciar formas de dosagem oral que se destinam ou são apropriadas para serem utilizadas no tratamento da dor aguda ou crónica em que a alteração dos efeitos analgésicos dos agonistas de opióides deve ser evitada tal como nos casos de tolerância, dependência física ou variabilidade individual no metabolismo hepático ou na fisiologia.

Alguns ou todos os objectos anteriores e outros são alcançados pelos enquadramentos da presente invenção, que são

dirigidos, em parte, a uma forma de dosagem oral que compreende um agonista de opióide e um antagonista de opióide oralmente bio-disponível, em que o antagonista de opióide está presente sob uma forma praticamente não libertável (isto é, "sequestrado") e em que o agonista e o antagonista estão interdispersos um no outro. Em enquadramentos preferidos, a forma dosagem contém uma quantidade efectiva sob o ponto de vista terapêutico do agonista de opióide, providenciando essa forma de dosagem o efeito analgésico desejado. Como o antagonista de opióide está presente sob uma forma praticamente não libertável, praticamente não bloqueia o efeito analgésico do agonista de opióide quando a forma de dosagem se administra oralmente, intacta e não põe em risco a precipitação da privação em pacientes tolerantes ou dependentes de opióides.

Em enquadramentos preferidos, a forma de dosagem oral da presente invenção destina-se a uma forma de dosagem oral compreendendo (i) um agonista de opióide numa forma libertável e (ii) um antagonista de opióide sequestrado que praticamente não se liberta quando a forma de dosagem é administrada intacta, de tal modo que a relação entre a quantidade de antagonista libertada da forma de dosagem depois da sua deterioração e a quantidade do antagonista libertada da forma de dosagem intacta é de 4:1 ou superior, com base na dissolução in-vitro a 1 hora, da forma de dosagem, em 900 ml de fluido gástrico simulado utilizando um aparelho USP do tipo II (pás) a 75 rpm a 37 graus C, em que o agonista e o antagonista estão interdispersos e não se isolam um do outro em duas camadas distintas.

Noutros enquadramentos, a presente invenção destina-se a uma forma de dosagem oral compreendendo (i) um agonista de opióide numa forma libertável e (ii) um antagonista de

opióide sequestrado que praticamente não se liberta quando a forma de dosagem é administrada intacta, de tal modo que a relação entre a quantidade de antagonista libertada da forma de dosagem depois da sua deterioração e a quantidade do antagonista libertada da forma de dosagem intacta é de 4:1 ou superior, com base na dissolução *in-vitro* a 1 hora, da forma de dosagem, em 900 ml de fluido gástrico simulado, utilizando um aparelho USP do tipo II (pás) a 75 rpm a 37 graus C em que o antagonista está sob a forma de partículas múltiplas revestidas individualmente com um material hidrofóbico que evita praticamente a libertação do antagonista.

Noutros enquadramentos, a presente invenção destina-se a uma forma de dosagem oral compreendendo (i) um agonista de opióide numa forma libertável e (ii) um antagonista de opióide sequestrado que praticamente não se liberta quando a forma de dosagem é administrada intacta, de tal modo que a relação entre a quantidade de antagonista libertada da forma de dosagem depois de ser adulterada e a quantidade do antagonista libertada da forma de dosagem intacta é de 4:1 ou superior, com base na dissolução *in vitro* a 1 hora da forma de dosagem em 900 ml de fluido gástrico simulado utilizando um aparelho USP do tipo II (pás) a 75 rpm a 37 graus C em que o antagonista está disperso numa matriz que compreende um material hidrofóbico que evita praticamente a libertação do antagonista.

Noutros enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma de dosagem oral compreendendo: (i) um agonista de opióide numa forma libertável; e um (ii) antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável em que o antagonista está sob a forma de partículas múltiplas revestidas individualmente com um material que evita praticamente a libertação do antagonista.

Noutros enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma de dosagem oral compreendendo: (i) um agonista de opióide numa forma libertável; e um (ii) antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável em que o antagonista está disperso numa matriz que compreende um material que evita praticamente a libertação do antagonista.

Noutros enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma de dosagem oral compreendendo um agonista de opióide e naltrexona ou um seu sal numa forma praticamente não libertável; em que o agonista e a naltrexona estão interdispersos.

Noutros enquadramentos, a presente invenção tem por objecto uma forma de dosagem oral compreendendo um agonista de opióide; e um antagonista de opióide bio-disponível oralmente numa forma praticamente não libertável; em que o agonista e o antagonista estão interdispersos.

Em enquadramentos da presente invenção em que o antagonista está sob a forma de partículas múltiplas revestidas com um material hidrofóbico, as partículas múltiplas podem estar sob a forma de pérolas inertes revestidas com o antagonista e recobertas com o material ou, alternativamente, sob a forma de um granulado compreendendo o antagonista e o material. As partículas múltiplas podem estar dispersas numa matriz que compreende o agonista de opióide ou podem estar contidas numa cápsula com o agonista de opióide.

Em enquadramentos da presente invenção em que o antagonista está disperso numa matriz que compreende um material hidrofóbico que praticamente evita a libertação do antagonista, a matriz pode estar sob a forma de péletes. Os

péletes podem estar dispersos numa outra matriz que compreende o agonista de opióide ou podem estar contidos numa cápsula com o agonista de opióide.

Noutros enquadramentos da presente invenção, parte do antagonista está numa matriz e/ou parte do antagonista está em pérolas revestidas.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a relação entre a quantidade de antagonista libertada da forma de dosagem após a sua deterioração e a quantidade libertada do referido antagonista a partir da forma de dosagem intacta na dissolução a 1 hora da forma de dosagem em 900 ml de fluido gástrico simulado utilizando um aparelho USP do tipo II (pás) a 75 rpm e a 37 graus C é de 10:1 ou superior, 50:1 ou superior ou 100:1 ou superior.

Em certos enquadramentos da presente invenção, o antagonista é naltrexona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção também tem por objecto processos para a prevenção de abuso de um agonista de opióide utilizando as formas de dosagem descritas aqui. O processo pode compreender providenciar o agonista de opióide numa forma de dosagem oral em conjunto com um antagonista de opióide, em que o antagonista de opióide está presente numa forma que praticamente não é libertável após a digestão quando a integridade da forma de dosagem se mantém até começar a digestão, mas que se torna bio-disponível se for submetida a manipulação (por exemplo, esmagamento, forças de corte que partem a forma de dosagem, etc., dissolventes ou temperaturas superiores a 45 °C).

Outro enquadramento da presente invenção tem por objecto um processo para diminuir o abuso de um agonista de opióide numa forma de dosagem oral, compreendendo a preparação de uma forma de dosagem oral tal como se descreve aqui. Por exemplo, o processo pode compreender a preparação de uma forma de dosagem que compreende (i) uma quantidade efectiva sob o ponto de vista terapêutico de um agonista de opióide para administração oral e (ii) um antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável em que a referida forma de dosagem providencia um efeito analgésico desejado e o referido antagonista não bloqueia praticamente o efeito analgésico do agonista de opióide quando a referida forma de dosagem é administrada oralmente e intacta. Em enquadramentos alternativos, o efeito do agonista de opióide está pelo menos parcialmente bloqueado quando a referida forma de dosagem está deteriorada, por exemplo, mascada, esmagada ou dissolvida num dissolvente e é administrada oralmente, intranasalmente, parentericamente ou sublingualmente.

A presente invenção também tem por objecto processos para a preparação das formas de dosagem aqui descritas. Em certos enquadramentos, a presente invenção compreende um processo para a preparação de uma forma de dosagem oral que compreende o pré-tratamento de um antagonista de opióide para a tornar não libertável; e a combinação do antagonista pré-tratado com uma forma libertável de um agonista de opióide de uma forma que mantenha a integridade da forma não libertável do antagonista.

Certos enquadramentos da presente invenção têm por objecto formulações em que o agonista e o antagonista estão interdispersos e não estão isolados um do outro em duas camadas distintas.

O termo "eficácia analgésica" define-se, para os fins da presente invenção, como uma redução satisfatória ou uma eliminação da dor, simultaneamente com um nível tolerável de efeitos colaterais, conforme determinada pelo paciente humano. A frase "não bloqueando praticamente o efeito analgésico de um agonista de opióide" significa que o antagonista de opióide não bloqueia os efeitos do agonista de opióide num grau suficiente para tornar a forma de dosagem menos efectiva sob o ponto de vista terapêutico para providenciar analgesia. A frase "risco de precipitação da privação" significa que a própria acção da formulação não depende de uma taxa específica entre agonista e antagonista nem do metabolismo diferencial.

A expressão "um antagonista de opióide numa forma que praticamente não se liberta" refere-se a um antagonista de opióide que não se liberta ou praticamente não se liberta uma hora depois da forma de dosagem intacta, contendo tanto o agonista de opióide como o antagonista de opióide, ser administrada oralmente (isto é, sem ter sido adulterada). Para os fins da presente invenção, a quantidade libertada depois da administração oral da forma de dosagem intacta pode ser medida *in vitro* por via da dissolução a 1 hora da forma de dosagem em 900 ml de fluido gástrico simulado num aparelho USP do tipo II (pás) a 75 rpm a 37 graus C. Essa forma de dosagem é também referida como compreendendo um "antagonista sequestrado".

Embora os enquadramentos preferidos da presente invenção compreendam um antagonista de opióide numa forma que previne completamente a libertação do antagonista de opióide, a presente invenção também inclui um antagonista numa forma praticamente não libertável. A expressão "praticamente não libertável" refere-se ao antagonista que pode ser libertado

numa pequena quantidade, desde que a quantidade libertada não afecte ou não afecte significativamente a eficácia analgésica quando a forma de dosagem é administrada oralmente a seres humanos que precisam dela.

Em certos enquadramentos preferidos da presente invenção, a forma praticamente não libertável do antagonista é resistente a laxantes (por exemplo, óleo mineral) utilizado para tratar trânsito colónico e estados aclorídricos.

Em certos enquadramentos, a forma praticamente não libertável de um antagonista de opióide compreende um antagonista de opióide que é formulado com um ou mais materiais hidrofóbicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, de tal como que o antagonista não seja libertado ou que praticamente não seja libertado durante o seu trânsito através do tracto gastrointestinal quando administrado oralmente, conforme se pretende, sem ter sido adulterado.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a forma praticamente não libertável do antagonista de opióide é vulnerável a deterioração mecânica, térmica e/ou química, por exemplo, danificação por meio de esmagamento, corte, esmagamento, mascagem e/ou dissolução num dissolvente em combinação com calor (por exemplo, maior do que cerca de 45 °C) da forma de dosagem oral. Quando é deteriorado desta forma, a integridade da forma praticamente não libertável de um antagonista de opióide estará comprometida e o antagonista de opióide estará pronto a ser libertado. Em certos enquadramentos, quando a forma de dosagem é mascada, esmagada ou dissolvida e aquecida num dissolvente e administrada oralmente, intranasalmente, parentericamente ou sublingualmente, o efeito analgésico ou eufórico do opióide é

reduzido ou eliminado. Em certos enquadramentos, o efeito do agonista de opióide é pelo menos parcialmente bloqueado pelo antagonista de opióide. Nalguns outros enquadramentos, o efeito do agonista de opióide é praticamente bloqueado pelo antagonista de opióide.

O termo "adulterado" significa qualquer manipulação por meios mecânicos, térmicos e/ou químicos que alteram as propriedades físicas da forma de dosagem, por exemplo, para libertar o agonista de opióide para libertação imediata se for uma forma de libertação sustentada ou para tornar o agonista de opióide disponível para utilização imprópria tal como administração por uma via alternativa, por exemplo, parentericamente. A adulteração pode ser feita, por exemplo, por meio de esmagamento, corte, moagem, mascagem, dissolução num dissolvente, aquecimento (por exemplo, superior a cerca de 45 °C) ou qualquer combinação das situações anteriores.

A expressão "que bloqueiam pelo menos parcialmente o efeito do opióide" define-se, para os fins da presente invenção, como significando que o antagonista do opióide pelo menos bloqueia significativamente o efeito de euforia do agonista de opióide, reduzindo assim o potencial para abuso do agonista de opióide na forma de dosagem.

Em certos enquadramentos preferidos da presente invenção, a forma praticamente não libertável do antagonista de opióide compreende partículas do antagonista de opióide num revestimento que praticamente evita a libertação do antagonista. Em enquadramentos preferidos, o revestimento compreende um ou mais materiais hidrofóbicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. O revestimento é preferencialmente impermeável ao antagonista de opióide aí contido e é insolúvel no sistema gastrointestinal, prevenindo

assim substancialmente a libertação do antagonista de opióide quando a forma de dosagem é administrada oralmente conforme pretendido.

De acordo com isto, quando a forma de dosagem oral não está adulterada de forma a comprometer a integridade do revestimento, o antagonista de opióide aí contido praticamente não será libertado durante a primeira hora de trânsito através do sistema gastrointestinal e assim não estará disponível para ser absorvido. Em certos enquadramentos preferidos da presente invenção, o material hidrofóbico compreende um polímero de celulose ou um polímero acrílico que é insolúvel nos fluidos gastrointestinais e impermeável ao antagonista de opióide.

O termo "partículas" de antagonista de opióide, tal como se usa aqui, refere-se a grânulos, esferóides, pérolas ou péletes que compreendem o antagonista de opióide. Em certos enquadramentos preferidos, as partículas de antagonista de opióide têm cerca de 0,2 a cerca de 2 mm de diâmetro, mais preferencialmente, cerca de 0,5 a cerca de 2 mm de diâmetro.

Preferencialmente, o agonista de opióide, útil para a presente invenção, pode ser seleccionado no grupo que consiste em morfina, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona e as respectivas misturas. Exemplos preferidos de antagonista de opióide útil para a presente invenção incluem naltrexona, naloxona, nalmeveno, ciclazacina, levalorfanol e os seus sais e as suas misturas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a relação entre o agonista de opióide e o antagonista de opióide, presentes numa forma praticamente não libertável, é de cerca

de 1:1 até cerca de 50:1 em peso, preferencialmente cerca de 1:1 até cerca de 20:1 em peso ou 15:1 até cerca de 30:1. A relação em peso entre o agonista de opióide e o antagonista de opióide, tal como se utiliza no presente pedido de patente, refere-se ao peso dos ingredientes activos. Assim, por exemplo, o peso do antagonista de opióide exclui o peso do revestimento ou da matriz que torna o antagonista de opióide praticamente não libertável ou outros eventuais excipientes associados com as partículas de antagonista. Em certos enquadramentos preferidos, a relação é de cerca de 1:1 até cerca de 10:1 em peso. Dado que o antagonista de opióide está numa forma praticamente não libertável, a quantidade desse antagonista dentro da forma de dosagem pode variar mais amplamente do que as formas de dosagem da combinação de agonista/antagonista de opióide em que ambas estão disponíveis para libertação após administração dado que a formulação não depende do metabolismo diferencial ou da depuração hepática para funcionar apropriadamente. Por razões de segurança, a quantidade de antagonista de opióide presente numa forma praticamente não libertável selecciona-se como não sendo perigosa para os seres humanos mesmo se se libertar completamente por deterioração ou manipulação da forma de dosagem.

Em certos enquadramentos preferidos da presente invenção, o agonista de opióide compreende hidrocodona, oxicodona ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, presente numa forma praticamente não libertável compreende naloxona, naltrexona ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

A forma de dosagem oral contendo um agonista de opióide em combinação com uma forma praticamente não libertável de um antagonista de opióide inclui, mas não se limita a

comprimidos ou cápsulas. As formas de dosagem da presente invenção podem incluir quaisquer excipientes farmacêuticos desejados e conhecidos dos especialistas na técnica. As formas de dosagem orais podem ainda providenciar uma libertação imediata do agonista de opióide. Em certos enquadramentos, as formas de dosagem orais da presente invenção providenciam uma libertação sustentada do agonista de opióide nelas contidas. As formas de dosagem orais que providenciam uma libertação sustentada do agonista de opióide podem ser preparadas de acordo com formulações/processos de fabrico conhecidos dos especialistas na técnica da formulação farmacêutica, por exemplo, por via da incorporação de um veículo de libertação sustentada numa matriz contendo a forma praticamente não libertável de um antagonista de opióide; ou por via de um revestimento de libertação sustentada de uma matriz contendo o agonista de opióide e a forma praticamente não libertável do antagonista de opióide.

Os benefícios da forma de dosagem resistente a abuso são muito grandes no que respeita às formas de dosagem oral de agonistas de opióides fortes (por exemplo, oxycodona ou hidrocodona), que providencia analgésicos valiosos mas estão sujeitos a serem alvo de abuso. Isto é particularmente verdade para os produtos agonistas de opióides de libertação sustentada que têm uma grande dose de um agonista de opióide desejável que se pretende que seja libertado ao longo de um período de tempo em cada dose unitária. Os abusadores de drogas tomam esses produtos de libertação sustentada e esmagam, moem, extraem ou de alguma forma danificam o produto de tal modo que todo o conteúdo da forma de dosagem se torna disponível para absorção imediata. Dado que essa adulteração da forma de dosagem da presente invenção resulta em que o antagonista de opióide se torna também disponível para absorção, a presente invenção providencia um meio que vai

frustrar esse abuso. Além disso, a presente invenção implica o risco de uma "overdose" para pacientes normais por causa do efeito de "dumping" da dose total do agonista de opióide se o produto for acidentalmente mascado ou esmagado.

A expressão "libertação sustentada" define-se, para os fins da presente invenção, como a libertação do agonista de opióide a partir da forma de dosagem oral a uma taxa tal que as concentrações (níveis) no sangue (por exemplo, no plasma) se mantenham dentro de um intervalo terapêutico (acima da concentração analgésica efectiva mínima ou "CAEM") mas abaixo de níveis tóxicos durante um período de 8 a 24 horas, preferencialmente durante um período de tempo indicativo de uma formulação a ser dada duas vezes por dia ou uma vez por dia.

A presente invenção pode providenciar um produto mais seguro (por exemplo, menor insuficiência respiratória), se o produto for utilizado de forma imprópria, assim como um produto com menor risco de abuso.

Em certos enquadramentos, inclui-se na formulação uma combinação de dois agonistas de opióides. Noutros enquadramentos, inclui-se um ou mais agonistas de opióides e inclui-se também mais um fármaco não opióide. Esses fármacos não opióides providenciarão, preferencialmente, mais analgesia e incluem, por exemplo, aspirina, acetaminofeno, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais ("FAINES"), antagonistas de NMDA (N-metil-D-aspartato) e inibidores de ciclo-oxigenase-II ("inibidores de COX-II").

Ainda noutros enquadramentos, pode-se incluir um fármaco não opióide que providencie o efeito desejado para além da

analgesia, por exemplo, fármacos anti-tússicos, expectorantes, descongestionantes ou anti-histamínicos.

Para os fins da presente invenção, a expressão "agonista de opióide" é intermutável com o termo "opióide" ou "analgésico de opióide" e deverá incluir combinações de mais do que um agonista de opióide e também incluir a base do opióide, misturas de agonistas-antagonistas, agonistas parciais, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus estereoisómeros, os seus éteres e ésteres e as suas misturas.

Para os fins da presente invenção, a expressão "antagonista de opióide" deverá incluir combinações de mais do que um antagonista de opióide e também inclui a base, os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, os seus estereoisómeros, os seus éteres e ésteres e as suas misturas.

A invenção aqui descrita deve entender-se como englobando todos os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos agonistas e dos agonistas de opióides descritos. Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem, mas não se limitam a sais de metais tal como sal de sódio, sal de potássio, sal de sódio, sais de metal alcalino-terroso tal como sal de cálcio, sal de magnésio, sal orgânico de aminas, tal como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenziletlenodiamina; sais de ácidos inorgânicos tal como cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato; sais de ácidos orgânicos tal como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato; sulfonatos tais como metano-sulfonato, benzeno-sulfonato, p-tolueno-sulfonato;

sais de aminoácidos tal como arginato, asparginato, glutamato.

Alguns dos agonistas e dos antagonistas de opióides aqui descritos podem conter um ou mais centros assimétricos e pode assim dar origem a enantiómeros, diastereómeros e outras formas estereoisoméricas. A presente invenção também é entendida como englobando todas essas formas possíveis assim como as suas formas racémicas e resolvidas e as suas misturas. Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica e, a menos que seja especificado de outra forma, entende-se que inclui ambos os isómeros geométricos E e Z. Entende-se que todos os tautómeros estão englobados também na presente invenção.

Tal como se utiliza aqui, o termo "estereoisómeros" é um termo geral para todos os isómeros de moléculas individuais que diferem apenas na orientação dos seus átomos no espaço. Inclui enantiómeros e isómeros de compostos com mais do que um centro quiral que não são imagens de espelho uma da outra (diastereómeros).

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

O termo "enantiómeror" ou "enantiomérico" refere-se a uma molécula que não se sobrepõe à sua imagem no espelho e por isso são opticamente activos em que o enantiómero roda sobre o plano da luz polarizada numa direcção e a sua imagem no espelho roda, no plano da luz polarizada, na direcção oposta.

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

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

A presente invenção tem ainda por objecto um processo para diminuir o potencial de abuso de um agonista de opióide numa forma de dosagem oral. O processo compreende providenciar o agonista de opióide numa forma de dosagem oral conforme foi aqui descrito.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 é uma representação gráfica dos resultados do exemplo 20.

A figura 2 é uma representação gráfica dos resultados do exemplo 23.

A figura 3 é uma representação gráfica dos resultados do exemplo 24.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Já foi postulado que existem pelo menos três sub-espécies de receptores de opióides, designadas por mu, kapa e delta. Dentro deste quadro, considera-se que o receptor mu está envolvido na produção de analgesia súpero-raquidiana, insuficiência respiratória, euforia e dependência física. Considera-se que o receptor kapa está envolvido na indução de analgesia raquidiana, miose e sedação. A activação dos receptores gama causa disforia e alucinações, assim como

efeitos estimulantes respiratórios e vasomotores. Um receptor distinto do receptor mu e designado por gama já foi descrito no canal deferente de ratos, Lord, et al. Nature, 1977, 267, 495-99. Pensa-se que os agonistas de opióides exercem as suas acções agonistas principalmente no receptor mu e, em menor grau, no receptor kapa. Há alguns fármacos que parecem actuar como agonistas parciais num tipo ou noutro de receptor. Esses fármacos exibem um efeito limiar superior. Esses fármacos incluem nalorfina, propiram e buprenorfina. Ainda outros fármacos actuam como antagonistas concorrentes no receptor mu e bloqueiam os efeitos de drogas semelhantes à morfina, exercendo as suas acções nos receptores kapa e omega. Os termos agonista-antagonista têm evoluído para descrever esses mecanismos de acção.

A presente invenção tem por objecto um analgésico opióide de libertação controlada, semelhante, no espectro analgésico, aos analgésicos opióides de libertação controlada já existentes, que é formulado de modo a reduzir e minimizar o mau uso, abuso e desvio. Em certos enquadramentos, estas características são conferidas pela inclusão de um antagonista de opióide tal como naltrexona HCl, que é ela própria formulada numa única matriz de libertação controlada. As propriedades desta formulação são desenvolvidas para libertar o antagonista, em condições de má utilização ou de adulteração, numa quantidade negligenciável de antagonista (numa quantidade que não afecta a analgesia experimentada pelo paciente) nas condições de utilização prescritas.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a libertação da componente de antagonista da formulação é expressa em termos da taxa de libertação conseguida depois da adulteração, por exemplo, por esmagamento ou mascagem, relativamente à quantidade libertada da formulação intacta. A

taxa é assim expressa como [esmagada], [inteira] e deseja-se que esta taxa tenha um intervalo numérico que varia pelo menos de 4:1 ou superior (esmagada libertada em 1 hora/intacta libertada em 1 hora). Quando o antagonista é naltrexona, é preferível que a forma de dosagem intacta liberte menos do que 0,25 mg, preferencialmente 0,125 mg ou menos no prazo de 1 hora, com 0,25mg ou mais de naltrexona libertados passada 1 hora quando a forma de dosagem é esmagada ou mascada. A derivação destes valores está descrita nos exemplos 17, 18 e 19.

Constitui um objecto da presente invenção providenciar uma forma de dosagem oral de um agonista de opióide que é útil para diminuir o potencial de abuso do agonista de opióide nela contida. A presente invenção inclui uma forma de dosagem oral que compreende uma quantidade efectiva sob o ponto de vista da terapêutica oral de um agonista de opióide em combinação com um antagonista de opióide. O antagonista de opióide está presente numa forma praticamente não libertável.

Em certos enquadramentos preferidos, o antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável compreende partículas de antagonista de opióide revestidas com um revestimento que praticamente previne a sua libertação. Em enquadramentos preferidos, esses revestimentos envolve as partículas de antagonista de opióide e é impermeável à droga e é insolúvel no sistema gastrointestinal. Quando a forma de dosagem da presente invenção é administrada oralmente a seres humanos, o antagonista de opióide praticamente não é libertado do revestimento e, por isso, não está disponível para absorção no corpo. Assim, o antagonista de opióide, embora presente numa forma de dosagem, praticamente não bloqueia a eficácia analgésica do agonista de opióide. Esta característica diminui o potencial para abuso do agonista de

opióide na forma de dosagem oral. Por exemplo, se alguém tentar abusar, a droga contida na forma de dosagem oral da presente invenção, por exemplo, mascando, esmagando, moendo ou dissolvendo num dissolvente com aquecimento (por exemplo, maior do que cerca de 45 °C até cerca de 50 °C), o revestimento ficará danificado e já não poderá evitar que o antagonista do opióide seja libertado. Após administração, o antagonista de opióide será libertado e vai bloquear significativamente o efeito de euforia do agonista de opióide.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a relação entre o agonista de opióide e o antagonista de opióide revestido é tal que quando a forma de dosagem oral é deteriorada de tal modo que compromete a integridade do revestimento, isso torna o antagonista de opióide praticamente não libertável, o efeito de euforia do agonista será negado pelo antagonista de opióide quando mal utilizado por um ser humano sujeito a administração oral, parentérica, intranasal ou sublingual. Em certos enquadramentos preferidos da presente invenção, o efeito de euforia do agonista de opióide será negado pelo antagonista de opióide quando mal utilizado parentericamente ou sublingualmente.

Nalguns outros enquadramentos da presente invenção, o antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável compreende um antagonista de opióide disperso numa matriz que torna o antagonista praticamente não libertável, em que a matriz compreende um ou mais materiais hidrofóbicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. O antagonista é praticamente não libertável da matriz e assim não fica disponível para ser absorvido durante o seu trânsito através do sistema gastrointestinal.

Nalguns outros enquadramentos da presente invenção, o antagonista de opióide numa matriz que torna o antagonista praticamente não libertável compreende um antagonista de opióide disperso numa matriz extrudida, em que a matriz compreende ou mais materiais hidrofóbicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Em enquadramentos preferidos, os agonistas de opióides, úteis na presente invenção, incluem, mas não se limitam a alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextro-moramida, dezocina, diampromide, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etilmetiltiambuteno, etil-morfina, etonitazeno, etorfina, di-hidroetorfina, fentanilo e os seus derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, ópio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tiloidina, tramadol, misturas de qualquer um dos anteriores, sais de qualquer um dos anteriores. Em certos enquadramentos, a quantidade de agonista de opióide na composição de opióide reivindicada pode ser de cerca de 75 ng até 750 mg.

Em certos enquadramentos preferidos, o agonista de opióide selecciona-se no grupo que consiste em hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxycodona, codeína, levorfanol,

meperidina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanilo e os seus derivados, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, di-hidroetorfina, butorfanol, levorfanol, ou os seus sais ou as suas misturas. Em certos enquadramentos preferidos, o agonista de opióide é oxicodona ou hidrocodona. As doses equianalgésicas destes opióides, em comparação com uma dose de 15 mg de hidrocodona, estão ilustradas no quadro 1 a seguir:

Quadro 1: Doses equianalgésicas de opióides

Opióide	Dose Calculada (mg)
Oxicodona	13,5
Codeína	90,0
Hidrocodona	15,0
Hidromorfona	3,375
Levorfanol	1,8
Meperidina	135,0
Metadona	9,0
Morfina	27,0

Embora a hidrocodona e a oxicodona sejam eficazes na gestão da dor, tem havido um abuso acrescido por parte de indivíduos que são psicologicamente dependentes de opióides ou que fazem uma má utilização de opióides por razões não terapêuticas. A experiência anterior com outros opióides demonstrou uma diminuição do abuso potencial quando os opióides são administrados em combinação com um antagonista de narcótico especialmente em pacientes que são ex-dependentes. Weinhold LL, et al. Buprenorphine Alone and in Combination with Naltrexone in Non-Dependent Humans, Drug and Alcohol Dependence 1992; 30: 263-274; Mendelson J., et al., Buprenorphine and Naloxone Interactions in Opiate-Dependent Volunteers, Clin Pharm Ther. 1996; 60: 105-114. Contudo, estas combinações não contêm o antagonista de opióide que está numa forma praticamente não libertável. Em vez disso, o

antagonista de opióide liberta-se no sistema gastrointestinal quando administrado oralmente e torna-se disponível para absorção, suportado na fisiologia do hospedeiro para metabolizar diferencialmente o agonista e o antagonista e negar os efeitos do agonista.

A hidrocodona é um analgésico narcótico semi-sintético e um anti-tússico com acções múltiplas no sistema nervoso central e no tracto gastrointestinal. Quimicamente, a hidrocodona é 4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona e é também conhecida como di-hidrocodeína. Tal como outros opióides, a hidrocodona pode ser viciante e pode produzir dependência da droga do tipo da morfina. Doses de hidrocodona em excesso, tal como de outros derivados de ópio, irão causar deficiências da respiração.

A hidrocodona oral também está disponível na Europa (Bélgica, Alemanha, Grécia, Itália, Luxemburgo, Noruega e Suíça) como um agente anti-tússico. Uma formulação parentérica está também disponível na Alemanha com um agente anti-tússico. Para a sua utilização como analgésico, o bitartrato de hidrocodona está comercialmente disponível nos Estados Unidos apenas como uma combinação fixa com fármacos que não são de opióides (isto é, ibuprofeno, acetaminofeno, aspirina, etc.) para alívio de dor moderada ou moderadamente severa.

Uma forma de dosagem comum de hidrocodona está em combinação com acetaminofeno e está comercialmente disponível, por exemplo, como Lortab® nos EUA da UCB Pharma, Inc. como comprimidos de hidrocodonel/acetaminofeno como 2,5/500 mg, 5/500 mg, 7,5/500 mg e 10/500 mg. Os comprimidos também estão disponíveis numa taxa de 7,5mg de bitartrato de hidrocodona e 650mg de acetaminofeno; e 7,5mg de bitartrato

de hidrocodona e 750mg de acetaminofeno. A hidrocodona, em combinação com a aspirina é dada numa forma de dosagem oral para adultos geralmente em 1-2 comprimidos de 4-6 horas em 4-6 horas conforme necessário para o alívio da dor. A forma de comprimido é de 5mg de bitartrato de hidrocodona e 224mg de aspirina com 32mg de cafeína; ou 5mg de bitartrato de hidrocodona e 500 mg de aspirina. Uma formulação relativamente nova compreende bitartrato de hidrocodona e ibuprofeno. O Vicoprafen®, comercialmente disponível nos E.U.A. nos Knoll Laboratories, é um comprimido contendo 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona e 200 mg de ibuprofeno. A presente invenção está concebida para englobar todas essas formulações, com a inclusão das partículas do antagonista de opióide com um revestimento que torna o antagonista praticamente não libertável.

A oxicodona, conhecida quimicamente como 4,5-exoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-mehilmorfinan-6-ona, é um agonista de opióide cuja principal acção terapêutica é a analgesia. Outros efeitos terapêuticos da oxicodona incluem ansiolise, euforia e sensações de relaxamento. O mecanismo preciso da sua acção analgésica não é conhecido, mas os receptores de opióides, específicos do SNC para os compostos endógenos com actividade semelhante à dos opióides já foram identificados no cérebro e na corda espinhal e desempenham um papel nos efeitos analgésicos deste fármaco.

A oxicodona está comercialmente disponível nos Estados Unidos, por exemplo, como Oxycontin® da Purdue Pharma L.P. como comprimidos de libertação controlada para administração oral contendo 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg de cloridrato de oxicodona e como OxyIR™, também da Purdue Pharma L.P., como cápsulas de libertação imediata contendo 5 mg de cloridrato de oxicodona. A presente invenção está concebida para

englobar todas essas formulações, com a inclusão de um antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável.

Em enquadramentos preferidos, o antagonista de opióide da presente invenção inclui naltrexona, nalmeteno, ciclazacina, levalorfano e as suas misturas. Em certos enquadramentos preferidos, o antagonista de opióide é naloxona ou naltrexona. Em certos enquadramentos, a quantidade de antagonista de opióide, numa forma praticamente não libertável, pode ser de cerca de 10 ng até 275 mg.

A naloxona é um antagonista de opióide que está praticamente isento de efeitos agonistas. Doses subcutâneas de até 12 mg de naloxona não produzem efeitos subjectivos discerníveis e 24 mg de naloxona causa apenas uma ligeira sonolência. Doses pequenas (0,4-0,8 mg) de naloxona dadas intramuscularmente ou intravenosamente em seres humanos evitam ou imediatamente revertem os efeitos de agonista de opióide semelhante à morfina. Um mg de naloxona intravenosamente tem sido referido como bloqueando completamente o efeito de 25 mg de heroína. Os efeitos da naloxona observam-se quase imediatamente depois da administração intravenosa. A droga é absorvida depois da administração oral, mas tem sido referida como sendo metabolizada numa forma rapidamente inactiva na sua primeira passagem através do fígado de tal modo que tem sido referido que tem uma potência significativamente inferior do que quando é administrada parentericamente. Uma dose oral de mais do que 1g tem sido relatada como sendo quase completamente metabolizada em menos do que 24 horas. Tem sido referido que 25 % de naloxona administrada sublingualmente são absorvidos. Weinberg, et al., Sublingual Absorption of selected Opioid Analgesics, Clin Pharmacol Ther. (1988); 44: 335-340.

Outros antagonistas de opióides, por exemplo, ciclazocina e naltrexona, ambas com substituições de ciclopropilmetilo no azoto, retêm a maior parte da sua eficácia por via oral e a duração da sua acção é muito mais longa, aproximando-se de 24 horas depois das doses orais.

No tratamento dos pacientes dependentes de opióides, a naltrexona tem sido utilizada em doses orais grandes (mais do que 100 mg) para prevenir os efeitos euforigénicos dos agonistas de opióides. A naltrexona tem sido referida como exercendo uma forte acção de bloqueio preferencial contra *mu* nos sítios de delta. A naltrexona é conhecida como uma congénere sintética da oximorfona sem propriedades de agonista de opióide e difere na sua estrutura da oximorfona pela substituição do grupo metilo localizado no átomo de azoto da oximorfona com um grupo ciclopropilmetilo. O sal de cloridrato de naltrexona é solúvel em água até cerca de 100 mg/cc. As propriedades farmacológicas e farmacocinéticas da naltrexona já foram avaliadas em múltiplos animais em estudos clínicos. Ver, por exemplo, Conzalez JP, et al. Naltrexone: A review of its Pharmacodynamic and Phamnacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Opioid Dependence. *Drugs* 1988; 35: 192-213. No seguimento da administração oral, a naltrexona é rapidamente absorvida (no prazo de 1 hora) e tem uma biodisponibilidade oral variando de 5-40 %. A ligação da proteína da naltrexona é de aproximadamente de 21 % e o volume de distribuição no seguimento da administração de uma única dose é de 16,1 L/kg.

A naltrexona está comercialmente disponível sob a forma de comprimidos (Revia®, DuPont) para o tratamento de dependência do álcool e para o bloqueio de opióides administrados exogenamente. Ver, por exemplo, Revia (comprimidos de cloridrato de naltrexona). Physician's Desk

Reference 51^a ed., Montvale, NJ. "Medical Economics" 1997; 51: 957-959. Uma dose de 50 mg de Revia® bloqueia, por até 24 horas, os efeitos farmacológicos de 25 mg de heroína administrados IV.

Sabe-se que quando co-administrada com morfina, heroína ou outros opióides, numa base crónica, a naltrexona bloqueia o desenvolvimento da dependência física de opióides. Crê-se que o processo pelo qual a naltrexona bloqueia os efeitos da heroína é por meio de uma ligação competitiva aos receptores de opióide. A naltrexona tem sido utilizada para tratar a dependência de narcóticos por meio do bloqueio completo dos efeitos dos opióides. Verificou-se que a utilização com mais sucesso da naltrexona para a dependência de narcóticos é com dependente de narcóticos com um bom prognóstico, como parte de um compreensivo programa de terapia ocupacional e de reabilitação envolvendo o controlo do comportamento ou outros processos que melhoram a anuência do paciente. Para o tratamento de dependência de narcóticos com naltrexona, é desejável que o paciente esteja isento de opióides durante pelo menos 7-10 dias. A dose inicial de naltrexona para esses fins tem sido normalmente de cerca de 25 mg e se não ocorrerem sinais de privação, a dose pode ser aumentada para 50 mg por dia. Considera-se que uma dose diária de 50 mg produz o bloqueio clínico adequado das acções dos opióides administrados parentericamente. A naltrexona também tem sido utilizada para o tratamento do alcoolismo em conjunto com processos sociais e psicoterapêuticos.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a relação entre o agonista de opióide e a forma praticamente não libertável de um antagonista de opióide numa forma de dosagem oral é tal que o efeito do agonista de opióide está pelo menos parcialmente bloqueado quando a forma de dosagem é

mascada, esmagada ou dissolvida num dissolvente e aquecida e administrada oralmente, intranasalmente, parentericamente ou sublingualmente. Dado que a forma de dosagem oral da presente invenção, quando administrado apropriadamente como se pretende, praticamente não libertará praticamente o antagonista de opióide, podendo a quantidade desse antagonista variar mais do que se o antagonista de opióide estiver disponível num sistema gastrointestinal após administração oral. Por razões de segurança, a quantidade de antagonista presente numa forma praticamente não libertável não deverá ser prejudicial aos seres humanos mesmo se for completamente libertada. A relação entre o agonista de opióide particular e o antagonista pode ser determinada por um especialista na matéria sem muita experimentação.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a relação entre o agonista de opióide e o antagonista de opióide, presente numa forma praticamente não libertável, é de cerca de 1:1 até cerca de 50:1 em peso, preferencialmente cerca de 1:1 até cerca de 20:1 em peso. Em certos enquadramentos preferidos, a relação é de cerca de 1:1 até cerca de 10:1 em peso. Num enquadramento preferido da presente invenção, o agonista de opióide compreende oxicodona ou hidrocodona e está presente numa quantidade de cerca de 15-45 mg e o antagonista de opióide compreende naltrexona e está presente em cerca de 0,5-5 mg.

A forma de dosagem oral da presente invenção pode ainda incluir, para além do agonista e do antagonista de opióide, um ou mais fármacos que podem ou não actuar em sinergia uns com os outros. Assim, em certos enquadramentos, pode-se incluir na forma de dosagem uma combinação de dois agonistas de opióide, para além do antagonista de opióide. Por exemplo, a forma de dosagem pode incluir dois agonistas de opióide com

propriedades diferentes, tal como o semi-período de vida, solubilidade, potência e também se inclui uma combinação de quaisquer das anteriores. Ainda noutros enquadramentos, inclui-se um ou mais agonistas de opióides e um outro fármaco não opióide, para além do antagonista de opióide. Esses fármacos não opióides providenciarão preferencialmente mais analgesia e incluem, por exemplo, aspirina, acetaminofeno, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais ("FAINES"), por exemplo, ibuprofeno, cetoprofeno, etc.; antagonistas de receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), por exemplo, um morfinao tal como dextrometorfano ou dextroorfano ou cetamina; inibidores de ciclo-oxigenase-II ("inibidores de COX-II") e/ou antagonistas do receptor de glicina.

Em certos enquadramentos preferidos da presente invenção, a invenção permite a utilização de doses mais baixas do analgésico opióide em virtude da inclusão de mais agonista não opióide, tal como FAINES ou um inibidor de COX-2. Utilizando quantidades em pó de cada um ou de ambos os fármacos, os efeitos colaterais associados à gestão eficaz da dor em seres humanos são reduzidos.

Os agentes anti-inflamatórios não esteroidais apropriados incluem ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozin, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetin, zornepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam ou isoxicam. As dosagens

úteis destas drogas são bem conhecidas dos especialistas na matéria.

Os antagonistas do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) são bem conhecidos na técnica e englobam, por exemplo, morfínicos tal como dextrometorfano ou dexrorfano, cetamina, d-metadona ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Para os fins da presente invenção, considera-se que a expressão "antagonista de NMDA" também engloba drogas que bloqueiam a principal consequência intracelular da activação do receptor de NMDA, por exemplo, um gangliósido tal como GM ou GT_{1b} uma fenotiazina tal como trifluoperazina ou uma naftaleno-sulfonamida tal como N-(6-aminotexil)-5-cloro-1-naftaleno-sulfonamida. Está estabelecido que os fármacos inibem o desenvolvimento da tolerância a e/ou a dependência de drogas aditivas, por exemplo, analgésicos narcóticos tal como morfina, codeína, etc. nas patentes norte-americanas Nos. 5.321.012 e 5.556.838 (ambas de Mayer, et al.) e para tratar a dor crónica na Pat. Norte-americana No. 5.502.058 (Mayer, et al.). O antagonista de NMDA pode ser incluído sózinho ou em combinação com um anestésico local tal como lidocaína, conforme descrito nestas patentes de Mayer, et. al.

O tratamento da dor crónica por via da utilização de antagonistas do receptor de glicina e a identificação dessas drogas está descrito na patente norte-americana No. 5.514.680 (Weber, et al.).

Os inibidores de COX-2 têm sido referidos na técnica e muitas estruturas químicas são conhecidas por produzirem a inibição de ciclo-oxygenase-2. Os inibidores de COX-2 estão descritos, por exemplo, nas patentes norte-americanas Nos. 5.616.601; 5.604.260; 5.593.994; 5.550.142; 5.536.752;

5.521.213; 5.475.995; 5.639.780; 5.604.253; 5.552.422; 5.510.368; 5.436.265; 5.409.944; e 5.130.311. Certos inibidores preferidos de COX-2 incluem celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulide (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), MK-960 (também conhecido por Vioxx), nabumetona (pró-fármaco para 6-MNA), nimesulido, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; ou as suas combinações. Os níveis de dosagem do inibidor de COX-2 por ordem de desde cerca de 0,005 mg até cerca de 140 mg por quilograma de peso do corpo por dia são eficazes, sob o ponto de vista terapêutico, em combinação com um analgésico opióide. Alternativamente, administra-se cerca de 0,25 mg até cerca de 7 g por paciente por dia de inibidor de COX-2 em combinação com um analgésico opióide.

Ainda noutros enquadramentos, pode-se incluir um fármaco não opióide que providencie o efeito desejado para além da analgesia, por exemplo, fármacos anti-tússicos, expectorantes, descongestionantes, anti-histamínicos, anestésicos locais.

PREPARAÇÃO DE ANTAGONISTA DE OPIÓIDE NUMA FORMA PRATICAMENTE NÃO LIBERTÁVEL:

Em certos enquadramentos da presente invenção, pode-se preparar um antagonista de opióide, numa forma praticamente não libertável, combinando o antagonista com um ou mais materiais hidrofóbicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Por exemplo, as partículas de antagonista de opióide podem ser revestidas com um revestimento que previne substancialmente a libertação do antagonista, compreendendo o revestimento materiais hidrofóbicos. Um outro exemplo seria um antagonista de opióide que está disperso numa matriz que torna o antagonista praticamente não libertável,

compreendendo a matriz os materiais hidrofóbicos. Em certos enquadramentos, o material hidrofóbico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico compreende um polímero de celulose seleccionado no grupo que consiste em etilcelulose, acetato de celulose, propionato de celulose (com um peso molecular mais baixo, médio ou mais elevado), propionato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose e triacetato de celulose. Um exemplo de etilcelulose é um que tenha um teor de etoxi de 44 a 55 %. A etilcelulose pode ser utilizada sob a forma de uma solução alcoólica. Em certos enquadramentos, o material hidrofóbico compreende um ácido poliláctico, ácido poliglicólico ou um copolímero de ácido poliláctico e ácido poliglicólico.

Em certos enquadramentos, o material hidrofóbico pode compreender um polímero de celulose seleccionado no grupo que consiste em éter de celulose, éster de celulose, éter de éster de celulose e celulose. Os polímeros celulósicos têm um grau de substituição, GS, na unidade de glicose anidra, desde mais do que zero até 3 inclusive. Por grau de substituição entende-se o número médio de grupos hidroxilo presentes na unidade de glicose anidra que compreende o polímero de celulose que são substituídos por um grupo de substituição. Os materiais representativos incluem um polímero seleccionado no grupo que consiste em acilato de celulose, diacilato de celulose, triacilato de celulose, acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose, mono, di e tricelulose, aroilatos de mono, di, e tricelulose e alcenilatos de mono, di, e tricelulose. Exemplos de polímeros incluem acetato de celulose com um G.S. e um teor de acetilo até 21 %; acetato de celulose com um teor de acetilo até 32 a 39,8%; acetato de celulose com um G.S. de 1 a 2 e um teor de acetilo de 21 a 35 %; acetato de celulose com um G.S. de 2 a 3 e um teor de acetilo de 35 a 44,8 %.

Polímeros celulósicos mais específicos incluem propionato de celulose com um GS de 1,8 e um teor de propilo de 39,2 a 45 e um teor de hidroxilo de 2,8 a 5,4 %; butirato de acetato de celulose com um GS de 1,8, um teor de acetilo de 13 a 15 % e um teor de butirilo de 34 a 39 %; butirato de acetato de celulose com um teor de acetilo de 2 a 29 %, um teor de butirilo de 17 a 53 % e um teor de hidroxilo de 0,5 a 4,7 %; triacilato de celulose com um GS de 2,9 a 3 tal como triacetato de celulose, trivalerato de celulose, trilaurato de celulose, tripatmitato de celulose, trisuccinato de celulose e trioctanoato de celulose; diacilatos de celulose com um GS de 2,2 a 2,6 tal como disuccinato de celulose, dipalmitato de celulose, dioctanoato de celulose, dipentanoato de celulose e co-ésteres de celulose tal como butirato de acetato de celulose, butirato de octanoato de acetato de celulose e propionato de acetato de celulose.

Outros polímeros de celulose úteis para a preparação de um antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável incluem acetato celulósico de acetaldeído e dimetilo, etilcarbamato de acetato celulósico, metilcarbamato de acetato celulósico e acetato dimetil-aminocelulósico de acetato celulósico.

Um polímero acrílico útil para a preparação do antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável incluem, mas não se limitam a resinas acrílicas compreendendo copolímeros sintetizados a partir de ésteres de ácidos acrílico e metacrílico (por exemplo, o copolímero de éster de alquilo inferior de ácido acrílico) contendo cerca de 0,02 a 0,03 mole de um grupo tri(alquil inferior) amónio por mole dos monómeros acrílicos e metacrílicos utilizados. Um exemplo de uma resina acrílica apropriada é um polímero fabricado pela Rohm Pharma GmbH e vendido sob a marca

registada de Eudragit® RS. O Eudragit RS30D é o preferido. O Eudragit® RS é um copolímero, insolúvel em água, de acrilato de etilo (AE), metacrilato de metilo (MM) e cloreto de metacrilato de trimetilamónio (TAM) em que a relação molar de TAM para os componentes remanescentes (AE e MM) é de 1:40. As resinas acrílicas tal como Eudragit® RS podem ser utilizadas na forma de uma suspensão aquosa.

Em certos enquadramentos da presente invenção, o polímero acrílico pode ser seleccionado no grupo que consiste em copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida e ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anidrido de ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidilo.

Quando o antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável compreende partículas de antagonista de opióide revestidas com um revestimento que torna o antagonista praticamente não libertável e quando se utiliza um polímero de celulose ou um polímero acrílico para a preparação da composição do revestimento, também se pode misturar com o polímero plastificantes apropriados, por exemplo, citrato de acetilo e trietilo e/ou citrato de acetilo e tributilo. O revestimento pode também conter aditivos tais como agentes corantes, talco e/ou estearato de magnésio, que são bem conhecidos na técnica do revestimento.

A composição de revestimento pode ser aplicada sobre as partículas do antagonista de opióide por pulverização sobre as partículas utilizando um equipamento de pulverização

apropriado conhecido nesta técnica. Por exemplo, pode-se utilizar um sistema de leito fluidizado da Wuster em que um jacto de ar, injectado por baixo, fluidiza o material revestido e a efectua a secagem enquanto o polímero de revestimento é pulverizado. A espessura do revestimento dependerá das características da composição particular de revestimento que se vai utilizar. Contudo, está bem dentro das capacidades de um especialista na técnica determinar, por experimentação de rotina, a espessura óptima de um revestimento particular necessária para uma forma de dosagem particular da presente invenção.

O material hidrofóbico, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico útil para a preparação de um antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável inclui um polímero biodegradável compreendendo um poli(ácido lactic/glicólico) ("PLGA"), um poliláctido, um poliglicolido, um polianidrido, um poliortoéster, poli-caprolactonas, polifosfazenos, polissacáridos, polímeros proteináceos, poliésteres, polidioxanona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico - óxido de polietileno, poli-(hidroxi-butirato), polifosfoéster ou as misturas de qualquer um deles.

Em certos enquadramentos, o polímero biodegradável compreende um poli-(ácido láctico/glicólico), um copolímero de ácido láctico e ácido glicólico, com um peso molecular de cerca de 2.000 até cerca de 500.000 Dalton. A relação entre o ácido láctico e o ácido glicólico é de cerca de 100:0 até cerca de 25:75, sendo a razão preferida entre o ácido láctico e o ácido glicólico de 65:35.

O poli-(ácido láctico/glicólico) pode ser preparado pelo processo estabelecido na patente norte-americana No.

4.293.539 (Ludwig et al.). Em resumo, Ludwig prepara o copolímero por condensação do ácido láctico e do ácido glicólico na presença de um catalisador de polimerização facilmente removível (por exemplo, uma resina permutadora de iões de um ácido forte tal como Dowex HCR-W2-H). A quantidade de catalisador não é crítica para a polimerização, mas normalmente está entre cerca de 0,01 e cerca de 20 partes em peso relativamente ao peso total do ácido láctico e do ácido glicólico combinados. A reacção de polimerização pode ser realizada sem dissolventes a uma temperatura de cerca de 100 °C até cerca de 250 °C durante cerca de 48 até cerca de 96 horas, preferencialmente a pressão reduzida para facilitar a eliminação de água e de sub-produtos. O poli-(ácido láctico/glicólico) é então recuperado por filtração da mistura reaccional fundida num dissolvente orgânico tal como diclorometano ou acetona e depois filtrou-se para se eliminar o catalisador.

Uma vez preparado o antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável, pode ser combinado com um agonista de opióide, em conjunto com excipientes convencionais conhecidos na técnica, para preparar a forma de dosagem oral da presente invenção.

Em certos enquadramentos preferidos da invenção, a forma de dosagem oral é uma cápsula ou um comprimido. Quando formulado como um comprimido, o antagonista e o agonista de opióide podem combinar-se com um ou mais excipientes farmacêuticos inertes, não tóxicos que são apropriados para o fabrico de comprimidos. Esses excipientes incluem, por exemplo, um diluente inerte tal como lactose; agentes de granulação e de desintegração tal como amido de milho; agentes de ligação tal como amido; e agentes lubrificantes tal como estearato de magnésio.

A forma de dosagem oral da presente invenção pode ser formulada para providenciar a libertação imediata do agonista de opióide nela contida. Noutros enquadramentos da presente invenção, contudo, a forma de dosagem oral providencia a libertação sustentada do agonista de opióide.

Em certos enquadramentos, as formas de dosagem oral providenciam libertação sustentada do agonista de opióide podem ser preparadas misturando o antagonista de opióide numa forma praticamente não libertável com o agonista e excipientes farmacêuticos desejáveis para providenciar um comprimido e depois revestindo o comprimido com um revestimento de comprimidos de libertação sustentada.

A seguir dá-se uma descrição detalhada para a preparação de formas de dosagem oral de libertação sustentada, de acordo com a presente invenção.

**PREPARAÇÃO DE FORMAS DE DOSAGEM DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA
CONTENDO UM AGONISTA DE OPIÓIDE E UMA FORMA PRATICAMENTE NÃO
LIBERTÁVEL DE UM ANTAGONISTA DE OPIÓIDE**

Pode-se formular uma combinação de agonista de opióide e uma forma praticamente não libertável de um antagonista de opióide, como uma formulação oral de libertação controlada ou sustentada em qualquer comprimido apropriado, comprimidos revestidos ou formulações em partículas múltiplas conhecidas dos especialistas na matéria. A forma de dosagem de libertação sustentada pode eventualmente incluir um veículo de libertação sustentada que é incorporado na matriz em conjunto com o agonista de opióide e uma forma não disponível de um antagonista de opióide ou pode ser aplicada como um revestimento de libertação sustentada.

Em enquadramentos em que o agonista de opióide compreende hidrocodona, as formas de dosagem orais de libertação sustentada podem incluir doses analgésicas de cerca de 8 mg até cerca de 50 mg de hidrocodona por unidade de dosagem. Em formas de dosagem oral de libertação sustentada em que a hidromorfona é o opióide activo sob o ponto de vista terapêutico, está incluído numa quantidade de cerca de 2 mg até cerca de 64 mg de cloridrato de hidromorfona. Noutro enquadramento, o agonista de opióide compreende morfina e as formas de dosagem oral de libertação sustentada da presente invenção incluem desde cerca de 2,5 mg até cerca de 800 mg de morfina, em peso. Ainda noutro enquadramento, o agonista de opióide compreende oxicodona e as formas de dosagem oral de libertação sustentada incluem desde cerca de 2,5 mg até cerca de 800 mg de oxicodona. Em certos enquadramentos preferidos, as formas de dosagem oral de libertação sustentada incluem desde cerca de 20 mg até cerca de 30 mg de oxicodona. As formulações de oxicodona de libertação controlada são conhecidas na técnica. Os documentos que se seguem descrevem várias formulações de oxicodona de libertação sustentada apropriadas para serem utilizadas na invenção aqui descrita e os processos para o seu fabrico: patentes norte-americanas Nos. 5.266.331; 5.549.912; 5.508.042; e 5.656.295. O agonista de opióide pode compreender tramadol e as formas de dosagem oral de libertação sustentada podem incluir desde cerca de 25 mg até cerca de 800 mg de tramadol por dose unitária. A forma de dosagem pode conter mais do que um agonista de opióide para providenciar um efeito terapêutico praticamente equivalente. Alternativamente, a forma de dosagem pode conter quantidades molares equivalentes de outros sais dos agonistas de opióides úteis na presente invenção.

Num enquadramento preferido da presente invenção, a forma de dosagem de libertação controlada compreende partículas que compreendem o agonista de opióide, em que as partículas têm um diâmetro de cerca de 0,1 mm até cerca de 2,5 mm, preferencialmente cerca de 0,5 mm até cerca de 2 mm.

As partículas do agonista de opióide preferencialmente são revestidas com uma película com um material que permite a libertação do agonista de opióide a uma taxa sustentada em meio aquoso. A película do revestimento é escolhida de modo a atingir, em combinação com as outras propriedades estabelecidas, uma taxa de libertação *in vitro* desejada. As formulações de revestimento de libertação sustentada da presente invenção devem ser capazes de produzir um filme forte, contínuo que é macio e elegante, capaz de suportar pigmentos e outros aditivos de revestimentos não tóxicos, inertes e isentos de aderências.

As formas de dosagem que compreendem um agonista de opióide e um antagonista de opióide praticamente não libertável podem eventualmente ser revestidas com um ou mais materiais apropriados para a regulação da libertação do agonista de opióide ou para a protecção da formulação. Num enquadramento, os revestimentos são providenciados para permitir uma libertação quer dependente do pH quer independente do pH, por exemplo, quando expostos ao fluido gastrointestinal. Um revestimento dependente do pH serve para libertar o opióide nas áreas desejadas do tracto gastrointestinal (GI), por exemplo, o estômago ou o intestino delgado, de tal modo que seja providenciado um perfil de libertação de pelo menos cerca de oito horas e preferencialmente cerca de doze horas até cerca de vinte e quatro horas de analgesia a um paciente. Quando se pretende um revestimento independente do pH, o revestimento é

preparado para atingir a libertação óptima do opióide independentemente das alterações do pH no fluido ambiente, por exemplo, por exemplo, o tracto GI. Também é possível formular composições que libertam uma porção da dose numa área desejada do tracto GI, por exemplo, o estômago e libertam a parte restante da dose noutra área do tracto GI, por exemplo, o intestino delgado.

As formulações de acordo com a presente invenção, que utilizam revestimentos dependentes do pH para obter formulações, podem também conferir um efeito de acção repetida através da qual o fármaco não protegido é revestido sobre o revestimento entérico e é libertado no estômago, enquanto o remanescente, protegido pelo revestimento entérico é libertado mais adiante no tracto gastrointestinal. Os revestimentos que são dependentes do pH podem ser utilizados de acordo com a presente invenção incluem goma-laca, ftalato de acetato de celulose (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e copolímeros de éster do ácido metacrílico e zeína.

Em certos enquadramentos preferidos, o substrato (por exemplo, pérola do núcleo do comprimido, partícula da matriz) contendo o analgésico opióide (com ou sem o inibidor de COX-2) é revestido com um material hidrofóbico seleccionado entre (i) uma alquilcelulose; (ii) um polímero acrílico, ou (iii) as suas misturas. O revestimento pode ser aplicado sob a forma de uma solução ou uma dispersão orgânica ou aquosa. O revestimento pode ser aplicado para se obter um ganho de peso de cerca de 2 até cerca de 25 % do substrato para se obter um perfil desejado de libertação sustentada. Os revestimentos derivados de dispersões aquosas estão descritos em detalhe, por exemplo, nas patentes norte-americanas Nos. 5.273.760 e 5.286.493, concedidas ao cessionário da presente invenção.

Outros exemplos de formulações e revestimentos de libertação sustentada que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção incluem as patentes norte-americanas concedidas Nos. 5.324.351; 5.356.467. e 5.472.712.

Polímeros de alquilcelulose

Os materiais celulósicos e os polímeros, incluindo as alquilceluloses, providenciam materiais hidrofóbicos bem apropriados para revestir as pérolas, de acordo com a presente invenção. Simplesmente a título de exemplo, um polímero celulósico específico é a etilcelulose, embora um técnico nesta área sabe que outros polímeros de celulose ou de alquilcelulose podem ser facilmente utilizados, isoladamente ou em qualquer combinação, tal como todos ou parte de um revestimento hidrofóbico de acordo com a presente invenção.

Uma dispersão aquosa de etilcelulose disponível comercialmente é a Aquacoat® (FMCCorp., Filadélfia, Pensilvânia, E.U.A.). A Aquacoat® prepara-se dissolvendo a etilcelulose num dissolvente orgânico imiscível em água e depois emulsiona-se em água na presença de um tensoactivo e um estabilizante. Depois da homogeneização para gerar gotículas submicrónicas, o dissolvente orgânico evapora-se em vácuo para formar um pseudolatex. O plastificante não é incorporado no pseudolatex durante a fase de fabrico. Assim, antes de se utilizar como revestimento, é necessário misturar intimamente a Aquacoat® com um plastificante apropriado antes da sua utilização.

Uma outra dispersão aquosa de etilcelulose está disponível comercialmente como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pensilvânia, E.U.A.). Este produto prepara-se incorporando plastificante na dispersão durante o processo de

fabrico. Prepara-se uma fusão quente de um polímero, plastificante (sebacato de dibutilo) e estabilizante (ácido oleico) sob a forma de uma mistura homogénea que se dilui depois com uma solução alcalina para se obter uma dispersão aquosa que pode ser aplicada directamente nos substratos.

Polímeros de acrílico

Noutros enquadramentos preferidos da presente invenção, o material hidrofóbico que compreende o revestimento de libertação controlada é um polímero acrílico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo, mas não se limitando a copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida e ácido metacrílico, poli-(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anidrido de ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidilo.

Em certos enquadramentos preferidos, o polímero acrílico é constituído por um ou mais copolímeros de metacrilato de amónio. Os copolímeros de metacrilato de amónio são bem conhecidos nesta técnica e estão descritos na NF XVII como copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico e ácido metacrílico com um baixo teor de grupos de amónio quaternário.

Para se obter um perfil de dissolução desejável, pode ser necessário incorporar dois ou mais copolímeros de metacrilato de amónio com diferentes propriedades físicas, tal como diferentes relações molares dos grupos do amónio quaternário com os ésteres (met)acrílicos neutros.

Alguns polímeros de éster de ácido metacrílico são úteis para a preparação de revestimentos dependentes de pH que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção. Por exemplo, há uma família de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietil-aminoetilo e outros ésteres metacrílicos neutros, também conhecidos como copolímero de ácido metacrílico ou metacrilatos poliméricos, comercialmente disponível como Eudragit® da Rbhm Tech, Inc. Há vários tipos diferentes de Eudragit®. Por exemplo, Eudragit® E é um exemplo de um copolímero de ácido metacrílico que aumenta de volume e dissolve-se em meio ácido. Eudragit® L é um copolímero de ácido metacrílico que não aumenta de volume a um pH < 5,7 e é solúvel a pH > 6. A Eudragit® S não aumenta de volume a um pH < 6,5 e é solúvel a um pH > 7. A Eudragit® RL e a Eudragit® RS aumentam de volume em água e a quantidade de água absorvida por estes polímeros é dependente de pH, contudo, as formas de dosagem revestidas com Eudragit® RL e RS são independentes do pH.

Em certos enquadramentos preferidos, o revestimento de acrílico compreende uma mistura de duas lacas de resina acrílica disponíveis comercialmente na Rohm Pharma com os nomes comerciais de Eudragit® RL30D e Eudragit® RS30D, respectivamente. A Eudragit®RL30D e a Eudragit® RS30D são copolímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos com um baixo teor de grupos de amónio quaternário, sendo que a relação molar entre os grupos de amónio e os ésteres (met)acrílicos neutros remanescentes é de 1:20 na Eudragit® RL30D e 1:40 na Eudragit® RS30D. O peso molecular médio é de cerca de 150.000. As designações em código RL (elevada permeabilidade) e RS (baixa permeabilidade) referem-se às propriedades de permeabilidade destes agentes. As misturas de Eudragit® RL/RS são insolúveis em água e nos fluidos digestivos. Contudo, os

revestimentos formados a partir daí aumentam de volume e são permeáveis em soluções aquosas e fluidos digestivos.

As dispersões de Eudragit® RL/RS da presente invenção podem-se misturar em qualquer relação desejada para por último se obter uma formulação de libertação sustentada com o perfil de dissolução desejado. As formulações de libertação sustentada desejada podem ser obtidas, por exemplo, a partir de um revestimento retardante de Eudragit® RL a 100%, Eudragit® RL a 50% e Eudragit® RS a 50% e Eudragit® RL a 10 % : Eudragit® RS a 90 %. Obviamente um especialista na matéria reconhecerá que outros polímeros acrílicos também podem ser utilizados, tal como, por exemplo, Eudragit® L.

Plastificantes

Em enquadramentos da presente invenção em que o revestimento compreende uma dispersão aquosa de um material hidrofóbico, a inclusão de uma quantidade efectiva de um plastificante na dispersão aquosa do material hidrofóbico melhorará as propriedades físicas do revestimento de libertação sustentada. Por exemplo, como a etilcelulose tem uma temperatura de transição vítrea relativamente elevada e não forma películas flexíveis em condições normais de revestimento, é preferível incorporar um plastificante num revestimento de etilcelulose contendo o revestimento sustentado antes de o utilizar como um material de revestimento. Geralmente, a quantidade de plastificante incluída numa solução de revestimento baseia-se na concentração do material que forma a película, por exemplo, a maior parte das vezes entre cerca de 1 e cerca de 50 por cento em peso do material que forma a película. A concentração do plastificante, contudo, só pode ser apropriadamente determinada depois de uma experimentação

cuidadosa com a solução de revestimento particular e com o processo de aplicação.

Exemplos de plastificantes apropriados para a etilcelulose incluem plastificantes insolúveis em água tal como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo e triacetina, embora seja possível que se possam utilizar outros plastificantes insolúveis em água (tal como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, óleo de rícino, etc.). O citrato de trietilo é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etil-celulose da presente invenção.

Exemplos de plastificantes apropriados para os polímeros acrílicos presente invenção incluem, mas não se limitam a ésteres de ácidos cítricos tais como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo e, possivelmente, 1,2-propileno-glicol. Outros plastificantes que têm provado ser apropriados para melhorar a elasticidade das películas formadas a partir de películas acrílicas tal como soluções de lacas de Eudragit® RL/RS incluem polietileno-glicóis, propileno-glicol, ftalato de dietilo, óleo de rícino e triacetina. O citrato de trietilo é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etil-celulose da presente invenção.

Verificou-se ainda que a adição de uma pequena quantidade de talco reduz a tendência da dispersão aquosa para ficar pegajosa durante o processo e actua como um agente de polimento.

PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE PÉROLAS REVESTIDAS

Quando se utiliza um material de revestimento hidrofóbico, de libertação controlada para revestir pérolas farmacêuticas inertes como as pérolas nu pariel 18/20, que já estão revestidas com um agonista de opióide, uma pluralidade das pérolas sólidas resultantes, de libertação controlada podem por isso ser colocadas numa cápsula de gelatina, com o antagonista de opióide, numa forma praticamente não libertável. A forma de dosagem providencia uma dose efectiva de libertação controlada do agonista de opióide quando ingerido e em contacto com um fluido ambiente, por exemplo, fluido gástrico ou meio de dissolução.

As formulações de pérolas de libertação controlada da presente invenção liberta lentamente o agonista de opióide, por exemplo, quando ingerido e exposto aos fluidos gástricos e depois aos fluidos intestinais. O perfil das formulações de libertação controlada da presente invenção pode ser alterado, por exemplo, fazendo variar a quantidade de sobre-revestimento com o material hidrofóbico, alterando a maneira pela qual o plastificante foi adicionado ao material hidrofóbico, fazendo variar a quantidade de plastificante relativamente ao material hidrofóbico, pela inclusão de mais ingredientes ou excipientes, alterando o processo de fabrico, etc. O perfil de dissolução do último produto pode também ser modificado, por exemplo, aumentando ou diminuindo a espessura do revestimento de retardante.

Os esferóides ou as pérolas revestidos com um agonista de opióide podem ser preparados, por exemplo, dissolvendo o fármaco em água e depois pulverizando a solução num substrato, por exemplo, pérolas nu pariel 18/20, utilizando um equipamento de inserção da Wuster. Eventualmente, também se podem adicionar mais ingredientes antes do revestimento das pérolas de modo a ajudar a ligação do opióide às pérolas

e para a cor da solução, etc. Por exemplo, um produto que inclui hidroxipropilmetilcelulose, etc. com ou sem corante (por exemplo, Opadry®, disponível comercialmente na Colorcon, Inc.) pode ser adicionada à solução e a solução pode ser misturada (por exemplo, durante cerca de 1 hora) antes da aplicação sobre as mesmas pérolas. O substrato revestido resultante, nas pérolas deste exemplo, pode então ser eventualmente recobertos com um agente barreira para separar o agente activo sob o ponto de vista terapêutico a partir do revestimento hidrofóbico de libertação controlada. Um exemplo de um agente barreira apropriado é aquele que compreende hidroxipropil-metilcelulose. Contudo, pode-se utilizar qualquer material conhecido que forme películas. É preferível que o agente barreira não afecte a taxa de dissolução do produto final.

As pérolas podem então ser recobertas com uma dispersão aquosa do material hidrofóbico. A dispersão aquosa de material hidrofóbico pode preferencialmente incluir uma quantidade efectiva de plastificante, por exemplo, pode-se utilizar citrato de trietilo, dispersões aquosas pré-formuladas de etilcelulose, tal como Aquacoat® ou Surelease®. Se se utilizar Surelease®, não é necessário adicionar separadamente um plastificante. Alternativamente, pode-se utilizar dispersões aquosas pré-formuladas de polímeros acrílicos tal como Eudragit®.

As soluções de revestimento da presente invenção contêm, preferencialmente, para além do agente formador da película, plastificante e um sistema de dissolvente (isto é, água), um corante para dar uma certa elegância e distinção do produto. Pode-se adicionar um corante à solução do agente activo sob o ponto de vista terapêutico em vez de ou adicionalmente à dispersão aquosa do material hidrofóbico. Por exemplo, pode-

se adicionar cor ao Aquacoat® por via da utilização de dispersões corantes à base de álcool ou de propileno-glicol, tintas vermelhas de alumínio moído e agentes para conferir opacidade tal como dióxido de titânio por meio da adição da cor que corta com a solução de polímero solúvel em água e depois utilizando baixo nível ao Aquacoat® plastificado. Alternativamente, pode-se utilizar qualquer processo apropriado para conferir cor às formulações da presente invenção. Os ingredientes apropriados para providenciar cor à formulação, quando se utiliza uma dispersão aquosa de polímero acrílico, inclui dióxido de titânio e pigmentos de cor, tal como pigmentos de óxido de ferro. A incorporação de pigmentos pode, contudo, aumentar o efeito de retardamento do revestimento.

O material hidrofóbico plastificado pode ser aplicado no substrato compreende o agente activo, sob o ponto de vista terapêutico, utilizando qualquer equipamento de pulverização apropriado conhecido nesta técnica. Num processo preferido, utiliza-se um sistema de leito fluidizado de Wurster no qual se injecta um jacto de ar, de baixo para cima, o material nuclear fluidiza e efectua-se a secagem ao mesmo tempo que o revestimento de polímero acrílico é pulverizado. Preferencialmente aplica-se uma quantidade suficiente do material hidrofóbico para se obter uma libertação controlada pré-determinada do referido agente activo sob o ponto de vista terapêutico quando o substrato revestido é exposto a soluções aquosas, por exemplo, fluido gástrico, tendo em conta as características físicas do agente activo sob o ponto de vista terapêutico, a maneira de incorporar o plastificante, etc. Depois do revestimento com o material hidrofóbico, eventualmente aplica-se às pérolas um sobre-revestimento de Opadry®. Este sobre-revestimento é

providenciado, se for caso disso, de modo a reduzir substancialmente a aglomeração das pérolas.

A libertação do agente activo sob o ponto de vista terapêutico a partir da formulação de libertação controlada da presente invenção pode ser influenciado, isto é, pode ser ajustada a uma taxa desejada, por meio da adição de um ou mais agentes que modificam a libertação ou pode ser providenciado por meio de uma ou mais passagens através do revestimento. A relação entre o material hidrofóbico e o material solúvel em água determina-se, entre outros factores, por meio da taxa de libertação requerida e as características de solubilidade dos materiais seleccionados.

Os agentes de modificação da libertação que funcionam como formadores de poros podem ser orgânicos ou inorgânicos e incluem materiais que podem ser dissolvidos, extraídos ou lixiviados a partir do revestimento no ambiente em que vão ser utilizados. Os formadores de poros podem compreender um ou mais materiais hidrofílicos tal como hidroxipropilmetilcelulose.

Os revestimentos de libertação sustentada da presente invenção podem também incluir agentes de promoção da erosão tal como amido e gomas.

Os revestimentos de libertação sustentada da presente invenção podem também incluir materiais úteis para preparar lâminas micro-porosas no ambiente em que vão ser utilizados, tal como policarbonatos, constituídos por poliésteres lineares de ácido carbónico em que os grupos de carbonato reaparecem na cadeia do polímero.

O agente que modifica a libertação pode também compreender um polímero semi-permeável.

Em certos enquadramentos preferidos, o agente que modifica a libertação selecciona-se entre hidroxipropilmetilcelulose, lactose, estearatos de metal e misturas de qualquer um dos anteriores.

Os revestimentos de libertação sustentada da presente invenção podem também incluir meios de excreção compreendendo pelo menos uma passagem, orifício. A passagem pode ser formada por processos tal como os descritos nas patentes norte-americanas Nos. 3.845.770; 3.916.889; 4.063.064; e 4.088.864. A passagem para ter qualquer forma tal como redonda, triangular, quadrada, elíptica, irregular, etc.

FORMULAÇÕES DA MATRIZ

Noutros enquadramentos da presente invenção, a formulação de libertação controlada consegue-se por via de uma matriz com um revestimento de libertação controlada como se afirmou antes. A presente invenção também compreende comprimidos de libertação sustentada compreendendo um agonista de opióide e partículas de antagonista de opióide com um revestimento que torna o antagonista praticamente não libertável, em que o agonista e o antagonista estão dispersos numa matriz de libertação controlada que origina taxas de dissolução *in vitro* do agonista de opióide dentro de intervalos preferidos e que liberta o agonista de opióide de uma forma dependente do pH ou de uma forma independente do pH. Os materiais apropriados para inclusão numa matriz de libertação controlada dependerá do processo utilizado para formar a matriz.

Por exemplo, pode incluir, uma matriz para além do agonista de opióide e a forma praticamente não libertável do antagonista de opióide revestido:

Os materiais hidrofílicos e/ou hidrofóbicos, tal como gomas, éteres de celulose, resinas acrílicas, materiais derivados de proteína; a lista não pretende ser exclusiva e pode-se utilizar, de acordo com a presente invenção, qualquer material hidrofóbico ou material hidrofílico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico que é capaz de conferir a libertação controlada do opióide.

Preferem-se hidrocarbonetos digeríveis de cadeia longa (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀), substituídos ou insubstituídos, tal como ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de glicerilo de ácidos gordos, óleos minerais e vegetais e ceras e álcool de estearilo; e polialquilenoglicóis.

Destes polímeros, os polímeros acrílicos, preferem-se especialmente Eudragit® RSP0, éteres de celulose, especialmente hidroxialquilceluloses e carboxialquilceluloses. A forma de dosagem oral pode conter entre 1 % e 80 % (em peso) de pelo menos um material hidrofílico ou hidrofóbico.

Quando o material hidrofóbico é um hidrocarboneto, o hidrocarboneto tem, preferencialmente, um ponto de fusão entre 25 ° e 90 °C. Dos materiais de hidrocarboneto de cadeia longa, preferem-se álcoois gordos (alifáticos). A forma de dosagem oral pode conter até 60% (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto digerível de cadeia longa.

Preferencialmente, a forma de dosagem oral contém até 60 % (em peso) de pelo menos um polialquilenoglicol.

O material hidrofóbico selecciona-se no grupo que consiste em alquilceluloses, polímeros e copolímeros de ácido acrílico e metacrílico, goma-laca, zeína, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado ou as suas misturas. Em certos enquadramentos preferidos da presente invenção, o material hidrofóbico é um polímero acrílico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo, mas não se limitando a copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina e ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), anidrido de poli(ácido metacrílico). polimetacrilato, poli(acrilamida, poli(anidrido de ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidilo. Noutros enquadramentos, o material hidrofóbico selecciona-se entre materiais tais como hidroxialquilceluloses tal como hidroxipropilmetil-celulose e as suas misturas.

Os materiais hidrofóbicos preferidos são insolúveis em água com tendências hidrofílicas e/ou hidrofóbicas mais ou pronunciadas. Preferencialmente, os materiais hidrofóbicos úteis na presente invenção têm um ponto de fusão de cerca de 30° até cerca de 200°C, preferencialmente de cerca de 45 ° até cerca de 90 °C. Especificamente, o material hidrofóbico pode compreender ceras naturais ou sintéticas, álcoois gordos (tal como álcool de laurilo, miristilo, estearilo, cetilo ou preferencialmente álcool de cetostearilo), ácidos gordos, incluindo mas não se limitando a glicéridos de ácidos gordos (mono-, di-, e triglicéridos), gorduras hidrogenadas, hidrocarbonetos, ceras normais, ácido esteárico, álcool de estearilo e materiais hidrofóbicos e hidrofílicos com estruturas de hidrocarboneto. As ceras apropriadas incluem,

por exemplo, cera de abelha, glico-cera, cera de rícino e cera de carnaúba. Para os fins da presente invenção, define-se uma substância semelhante a uma cera como qualquer material que está normalmente sólido à temperatura ambiente e tem um ponto de fusão entre cerca de 30 ° até cerca de 100 °C.

Os materiais hidrofóbicos apropriados que se podem utilizar de acordo com a presente invenção incluem hidrocarbonetos digeríveis de cadeia longa (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀), substituídos ou insubstituídos, tal como ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de glicerilo de ácidos gordos, óleos minerais e vegetais e ceras naturais e sintéticas. Preferem-se os hidrocarbonetos com um ponto de fusão entre 25 ° e 90 °C. Dos materiais de hidrocarbonetos de cadeia longa, em certos enquadramentos, preferem-se os álcoois (alifáticos) gordos. A forma de dosagem oral pode conter até 60% (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto digerível de cadeia longa.

Preferencialmente, inclui-se, nas formulações da matriz, uma combinação de dois ou mais materiais hidrofóbicos. Se se incluir mais um material hidrofóbico, selecciona-se, preferencialmente, entre ceras naturais e sintéticas, ácidos gordos, álcoois gordos e as suas misturas. Os exemplos incluem cera de abelha, cera de carnaúba, ácido esteárico e álcool estearílico. Esta lista não pretende ser exclusiva.

Uma matriz particular apropriada compreende pelo menos uma hidroxialquilcelulose solúvel em água, pelo menos C₁₂-C₃₀, preferencialmente C₁₄-C₂₂, álcool alifático e, eventualmente, pelo menos um polialquilenoglicol. Pelo menos a hidroxialquilcelulose é preferencialmente uma hidroxialquilcelulose (alquil C₁ a C₆)-celulose, tal como hidroxipropilcelulose,

hidroxipropilmetilcelulose e especialmente hidroxietilcelulose. A quantidade de pelo menos uma das hidroxialquil-celuloses, na presente forma de dosagem oral será determinada, *inter alia*, pela taxa precisa de libertação de opióide que é requerida. O álcool alifático pode ser, por exemplo, álcool de laurilo, álcool de miristilo ou álcool de estearilo. Em enquadramentos particularmente preferidos da presente forma de dosagem oral, contudo, pelo menos um álcool alifático é álcool de cetilo ou álcool de cetoestearilo. A quantidade, de pelo menos um dos álcoois alifáticos, na presente forma de dosagem oral, será determinada, tal como antes, pela taxa precisa de libertação de opióide que é requerida. Também dependerá de estar presente ou ausente, na forma de dosagem oral, pelo menos um polialquilenoglicol. Na ausência de pelo menos um polialquilenoglicol, a forma de dosagem oral contém, preferencialmente, entre 20 % e 50 % (em peso) de pelo menos um álcool alifático. Quando está presente pelo menos um polialquilenoglicol, a forma de dosagem oral, então o peso combinado de pelo menos um álcool alifático e de pelo menos um polialquilenoglicol constitui, preferencialmente, entre 20 % e 50 % (em peso) da dose total.

Num enquadramento, por exemplo, a razão entre pelo menos uma hidroxialquil-celulose ou resina acrílica com pelo menos um álcool alifático/polialquilenoglicol determina, em larga medida, a taxa de libertação do opióide da formulação. A razão entre pelo menos uma hidroxialquil-celulose e pelo menos um álcool alifático/polialquilenoglicol entre 1:2 e 1:4 é a preferida, sendo particularmente preferida a razão entre 1:3 e 1:4.

Pelo menos um polialquilenoglicol pode ser, por exemplo, polipropileno-glicol ou, o que é preferível, polietileno-glicol. O número do peso molecular médio de pelo

menos um polialquileno-glicol estará preferencialmente entre 1.000 e 15.000 especialmente entre 1.500 e 12.000.

Uma outra matriz apropriada, de libertação controlada, deve compreender uma alquilcelulose (especialmente etilcelulose), um álcool alifático C12 a C36 e, eventualmente, um polialquileno-glicol.

Noutro enquadramento preferido, a matriz inclui uma combinação aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de pelo menos dois materiais hidrofóbicos.

Para além dos ingredientes anteriores, uma matriz de libertação controlada contém quantidades apropriadas de outros materiais, por exemplo, diluentes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e agentes de deslizamento que são convencionais na técnica farmacêutica.

PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DA MATRIZ À BASE DE PÉROLAS

Para facilitar a preparação de uma forma de dosagem oral sólida, de libertação controlada, de acordo com a presente invenção, pode-se utilizar qualquer processo de preparação de uma formulação de matriz, conhecido dos especialistas na matéria. Por exemplo a incorporação numa matriz pode ser efectuada, por exemplo, por meio da (a) formação de grânulos que compreendem pelo menos uma hidroxialquil-celulose solúvel em água e um opióide ou um sal de opióide; (b) mistura de hidroxialquil-celulose contendo grânulos com pelo menos um álcool alifático C12-C36; e (c) eventualmente, comprimindo e dando forma aos grânulos. Preferencialmente, os grânulos são formados por granulação por via húmida de hidroxialquil-celulose/opióide com água. Num enquadramento particularmente

preferido deste processo, a quantidade de água adicionada durante a etapa de granulação húmida está, preferencialmente entre 1,5 e 5 vezes, especialmente entre 1,75 e 3,5 vezes, o peso do opióide anidro.

Ainda noutros enquadramentos alternativos, pode-se esferonizar um agente de esferonização, em conjunto com o ingrediente activo para formar esferóides. A celulose microcristalina é o agente preferido. Uma celulose microcristalina apropriada é, por exemplo, o material vendido como Avicel PH 101 (marca registada, FMC Corporation). Nesses enquadramentos, para além do ingrediente activo e do agente de esferonização, os esferóides podem também conter um ligante. Os ligantes apropriados, tal como os que polímeros solúveis em água de baixa viscosidade, são bem conhecidos dos especialistas na técnica farmacêutica. Contudo, prefere-se hidroxi-(alquil inferior)-celulose solúvel em água, tal como hidroxipropilcelulose. Adicionalmente (ou alternativamente) os esferóides podem conter um polímero solúvel em água, especialmente um polímero acrílico, um copolímero acrílico, tal como copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo ou etilcelulose. Nesses enquadramentos, o revestimento de libertação sustentada incluirá geralmente um material hidrofóbico tal como (a) uma cera, quer isoladamente ou misturada com um álcool gordo; ou (b) goma-laca ou zeína.

Matriz de extrusão com fusão

As matrizes de libertação sustentada podem também ser preparadas por via de técnicas de granulação com fusão ou extrusão com fusão, desde que as técnicas utilizadas não danifiquem a integridade da forma praticamente não libertável do antagonista de opióide adicionado durante a preparação da matriz até que uma quantidade suficiente do antagonista de

opióide se torne disponível para ser libertada no sistema gastrointestinal após administração oral. Alternativamente, a etapa de extrusão com fusão pode ser realizada com o agonista de opióide para produzir partículas de libertação sustentada do agonista, que podem então ser combinadas com a forma praticamente não libertável do antagonista de opióide. Geralmente, as técnicas de granulação com fusão envolvem a fusão de um material hidrofóbico normalmente sólido, por exemplo, uma cera e a incorporação nela de um fármaco em pó. Para se obter a forma de dosagem de libertação sustentada, pode ser necessário incorporar mais substância hidrofóbica, por exemplo, etilcelulose ou um polímero acrílico insolúvel em água, no material hidrofóbico de cera fundida. Exemplos de formulações de libertação sustentada preparadas por via de técnicas de granulação com fusão podem encontrar-se na patente norte-americana No. 4.861.598, concedida ao concessionário da presente invenção.

O material hidrofóbico adicional pode compreender uma ou mais substâncias termoplásticas insolúveis em água semelhantes a ceras, possivelmente misturadas com uma ou mais substâncias termoplásticas como a cera, sendo menos hidrofóbicas do que as referidas uma ou mais substâncias insolúveis em água semelhantes a ceras. Para se conseguir uma libertação constante, as substâncias individuais semelhantes a ceras na formulação devem ser substâncias praticamente não degradáveis e insolúveis nos fluidos gastrointestinais durante as fases iniciais de libertação. As substâncias insolúveis em água, semelhantes a ceras, podem ser as que têm uma solubilidade na água inferior a cerca de 1:5.000 (p/p).

Para além dos ingredientes anteriores, uma matriz de libertação controlada contém também quantidades apropriadas de outros materiais, por exemplo, diluentes, lubrificantes,

ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e agentes de deslizamento que são convencionais na técnica farmacêutica. As quantidades destes materiais adicionais devem ser suficientes para provocar o efeito desejado na formulação desejada.

Para além dos ingredientes anteriores, uma matriz de libertação sustentada que contém multipartículas extrudidas com fusão, podem também conter quantidades apropriadas de outros materiais, por exemplo, diluentes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e agentes de deslizamento que são convencionais na técnica farmacêutica, em quantidades até cerca de 50 % em peso das partículas, se desejado.

Exemplos específicos de veículos e excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que podem ser utilizados para formular as formas de dosagem oral estão descritos no Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Extrusão com fusão de multipartículas

A preparação de uma matriz apropriada extrudida por fusão, de acordo com a presente invenção, pode incluir, por exemplo, as etapas de mistura do analgésico opióide, em conjunto com pelo menos um material hidrofóbico e, preferencialmente, o material hidrofóbico adicional, para se obter uma mistura homogénea. A mistura homogénea é então aquecida até a uma temperatura suficiente para pelo menos amolecer suficientemente a mistura para a extrudir. A mistura homogénea resultante é então extrudida para formar fios. Preferencialmente arrefece-se o produto extrudido para formar multipartículas por qualquer meio conhecido na técnica.

Arrefecem-se os fios e cortados em multipartículas. As multipartículas são então misturadas com partículas do antagonista de opióide com um revestimento que torna o antagonista praticamente não libertável e divide-se em doses unitárias. O material extrudido preferencialmente tem um diâmetro de cerca de 0,1 até cerca de 5 mm e providencia a libertação sustentada do agonista de opióide durante um período de tempo de cerca de 8 até cerca de 24 horas.

Um processo opcional para a preparação das extrusões da matéria fundida inclui a medição, num extrusor, de um material hidrofóbico, um agente activo sob o ponto de vista terapêutico e um ligante eventual; o aquecimento da mistura homogénea; a extrusão da mistura homogénea para formar os fios; o arrefecimento dos fios contendo a mistura homogénea; o corte dos fios em partículas com uma dimensão de cerca de 0,1 mm até cerca de 12 mm; e a combinação das partículas com partículas de antagonista de opióide revestidas e divisão das mesmas em doses unitárias. Neste aspecto da presente invenção, realiza-se um processo de fabrico relativamente contínuo.

O diâmetro da abertura do extrusor ou a porta de saída podem também ser ajustados para fazer variar a espessura dos fios extrudidos. Além disso, a parte de saída do extrusor não precisa de ser redonda; pode ser oblonga, rectangular, etc. Os fios que saem podem ser reduzidos a partículas utilizando um cortador de arame a quente, uma guilhotina, etc.

O sistema em multipartículas do extrudido da substância fundida pode estar, por exemplo, sob a forma de grânulos, esferóides ou péletes, consoante o orifício de saída do extrusor. Para os fins da presente invenção, as expressões "multipartículas extrudidas da matéria fundida" e "sistema de

multipartículas extrudidas da matéria fundida" e "partículas extrudidas da matéria fundida" devem referir-se à pluralidade de unidades, preferencialmente dentro de uma gama de dimensão e/ou forma similares e contendo um ou mais agentes activos e um ou mais excipientes, incluindo preferencialmente um material hidrofóbico, tal como foi descrito aqui. Sob este ponto de vista, as multipartículas extrudidas da matéria fundida serão de uma gama de cerca de 0,1 até cerca de 12 mm de comprimento e têm um diâmetro de cerca de 0,1 até cerca de 5 mm. Além disso, deve entender-se que as multipartículas extrudidas da matéria fundida podem ter qualquer forma geométrica dentro desta gama de dimensões. Alternativamente, a substância extrudida pode simplesmente ser cortada com os comprimentos desejados e dividida em doses unitárias do agente activo sob o ponto de vista terapêutico, sem necessidade de uma etapa de esferonização.

Num enquadramento preferido, as formas de dosagem oral são preparadas de modo a incluir uma quantidade efectiva das multipartículas extrudidas da matéria fundida dentro de uma cápsula. Por exemplo, pode-se colocar uma pluralidade das multipartículas extrudidas da matéria fundida numa cápsula de gelatina, numa quantidade suficiente para providenciar uma dose efectiva de libertação sustentada quando ingerida e quando entram em contacto com o suco gástrico.

Noutro enquadramento preferido, combina-se uma quantidade apropriada do extrudido em multipartículas, com as partículas de antagonista de opióide revestidas e comprime-se para se obter um comprimido oral utilizando equipamento para fazer comprimidos utilizando técnicas normalizadas. As técnicas e as composições para a produção de comprimidos (comprimidos e moldados), cápsulas (de gelatina dura e mole) e pílulas estão também descritas em Remington's

Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

Ainda noutro enquadramento preferido, adicionam-se as partículas de antagonistas de opióide revestidas durante o processo de extrusão e pode-se moldar o extrudido sob a forma comprimidos tal como foi estabelecido na patente U.S. No. 4.957.681 (Klimesch, et al.), descrita antes com mais detalhe.

Eventualmente, os sistemas de multipartículas de libertação sustentada extrudidos da matéria fundida ou os comprimidos podem ser revestidos ou a cápsula de gelatina pode ser revestida com um revestimento de libertação sustentada tal como os revestimentos de libertação sustentada descritos antes. Esses revestimentos incluem, preferencialmente, uma quantidade suficiente de material hidrofóbico para se obter um ganho de peso a um nível de cerca de 2 até cerca de 30 por cento, embora o sobre-revestimento possa ser maior consoante as propriedades físicas do composto particular de analgésico opióide utilizado e a taxa de libertação desejada, entre outras coisas.

As formas de dosagem unitárias extrudidas da matéria fundida da presente invenção podem ainda incluir combinações de multipartículas extrudidas da matéria fundida contendo um ou mais dos agentes activos sob o ponto de vista terapêutico descritos antes, antes de serem encapsulados. Além disso, as formas de dosagem unitárias podem também incluir uma quantidade de um agonista de opióide de libertação imediata para um efeito terapêutico imediato. O agonista de opióide de libertação imediata pode ser incorporado, por exemplo, como péletes separados dentro de uma cápsula de gelatina ou pode

ser revestido na superfície das multipartículas depois da preparação das formas de dosagem (por exemplo, revestimento de libertação controlada ou à base de uma matriz). As formas de dosagem unitárias da presente invenção podem também conter uma combinação de pérolas de libertação controlada e multipartículas da matriz para se alcançar o efeito desejado.

As formulações de libertação sustentada da presente invenção libertam preferencialmente lentamente o agonista de opióide, por exemplo, quando ingerido e exposto aos fluidos gástricos e depois aos fluidos intestinais. O perfil de libertação sustentada das formulações extrudidas do material fundido da presente invenção pode ser alterado, por exemplo, fazendo variar a quantidade de retardante, isto é, material hidrofóbico, fazendo variar a quantidade de plastificante relativamente ao material hidrofóbico, por meio da inclusão de ingredientes ou excipientes adicionais, por meio da alteração do processo de fabrico, etc.

Noutros enquadramentos da presente invenção, o material extrudido a partir da matéria fundida prepara-se sem a inclusão do agonista de opióide e/ou partículas de antagonista de opióide, que são adicionadas depois ao produto extrudido. Essas formulações normalmente terão os fármacos misturados com o material de matriz extrudido e depois a mistura será transformada em comprimidos de forma a providenciar uma libertação lenta do agonista de opióide. Essas formulações podem ser vantajosas, por exemplo, quando o agente activo sob o ponto de vista terapêutico, incluído na formulação, é sensível às temperaturas necessárias para o amolecimento do material hidrofóbico e/ou do material retardante.

DESCRIÇÃO DETALHADA DOS ENQUADRAMENTOS PREFERIDOS

Os exemplos que se seguem ilustram vários aspectos da presente invenção. Não foram construídos para limitar, de nenhuma forma, as reivindicações.

EXEMPLO 1

No exemplo 1, prepara-se uma forma praticamente não libertável de um antagonista de opióide (naltrexona HCl) por meio do revestimento de partículas de naltrexona com um revestimento que torna o antagonista praticamente não libertável.

FÓRMULA:

<i>Ingredientes</i>	<i>Amt/unit (mg)</i>
CARGA	
Naltrexona HCl	5,0
Esferas de açúcar (30/35 mesh)	50,0
Opadry branco Y-5-7068	2,5
Água purificada	42,5*
SOBRE-REVESTIMENTO	
Opadry branco Y-5-7068	3,02
Água purificada	17,11*
REVESTIMENTO NÃO LIBERTÁVEL (PARA TORNAR O ANTAGONISTA DE OPIÓIDE PRATICAMENTE NÃO LIBERTÁVEL)	
Eudragit RS30D (peso anidro)	12,10
Citrato de trietilo	2,42
Talco	4,84
Água purificada	49,21*
SOBRE-REVESTIMENTO	
Opadry branco Y-5-7068	4,12
Água purificada	23,35*
Total	84,0

PROCESSO:

1. Preparação da solução Dissolve-se o cloridrato de naltrexona em água purificada. Uma vez

dissolvida, adiciona-se a Opadry branco e continua-se a misturar até se obter uma dispersão homogênea.

2. Carga Aplica-se a dispersão anterior sobre esferas de açúcar utilizando uma máquina de revestimento de leito fluidizado.
3. Sobre-revestimento Prepara-se uma solução de revestimento por dispersão de Opadry branco em água purificada. Aplica-se esta dispersão sobre as esferas de açúcar carregadas com cloridrato de naltrexona utilizando uma máquina de revestimento em leito fluidizado.
4. Revestimento de retardante Prepara-se a solução de revestimento não libertável misturando Eudragit RS30D, nitrato de trietilo, Talco e água purificada. Aplica-se esta dispersão sobre as esferas de açúcar carregadas e revestidas utilizando uma máquina de revestimento em leito fluidizado.
5. Revestimento Prepara-se uma segunda solução de sobre-revestimento por dispersão de Opadry branco em água purificada. Aplica-se esta dispersão sobre as esferas de naltrexona revestidas e não libertável utilizando uma máquina de revestimento em leito fluidizado.
6. Cura Curam-se as esferas a 45 °C durante aproximadamente 48 horas.

EXEMPLO 2

No exemplo 2 prepara-se uma forma não libertável de um antagonista de opióide (naltrexona HCl) sob a forma de granulados contendo naltrexona HCl. Os granulados compreendem

naltrexona HCl dispersa numa matriz que torna o antagonista praticamente não libertável.

FÓRMULA:

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidade (mg)</i>
Naltrexona HCl	5,0
Fosfato dicálcico	53,0
Polímero de Poli(DI-Lactídeo-Co-Glicólido) (PLGA) PM~100.000	12,0
Acetato de etilo	
Total	70,0

PROCESSO:

1. Preparação da solução Dissolveu-se PLGA em acetato de etilo mexendo.
2. Granulação Colocou-se o cloridrato de naltrexona e o fosfato dicálcico numa máquina de revestimento em leite fluidizado e granulou-se pulverizando a solução anterior.

EXEMPLO 3

No exemplo 3, prepara-se uma forma praticamente não libertável de um antagonista de opióide (naltrexona HClI) sob a forma de péletes extrudidos de naltrexona HCl.

FÓRMULA:

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidade</i>
Naltrexona HCl	5,0
Eudragit RSPO	180,0
Álcool de estearilo	55,0
Total	240,0

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se flocos de álcool de estearilo através de um moinho de impacto.
2. Mistura Misturou-se naltrexona HCl, Eudragit e álcool de estearilo moídos, num misturador de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhem-se os fios resultantes numa tela.
4. Arrefecimento Deixou-se os fios arrefecerem na tela.
5. Peletização Cortaram-se os fios arrefecidos em péletes utilizando um peletizador.
6. Filtração Peneiraram-se os péletes e recolheu-se a porção desejada do peneiro.

EXEMPLO 4

Comprimidos de bitartrato de hidrocodona de libertação controlada com pérolas de naltrexona HCl

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidade (mg)</i>
Bitartrate de hidrocodona	30,0
Álcool de estarilo	44,0
Fosfato dicálcico anidro (em pó)	62,0
Celulose microcristalina	62,0
Be-henato de glicerilo	20,0
Pérolas de naltrexona HCl (Exemplo 1)	84,0
Estearato de magnésio	2,0
Opadry vermelho	10,0
Água purificada	56,7*
Total	314,0

*Permanece no produto apenas como humidade residual

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se flocos de álcool de estearilo através de um moinho de oscilação.

2. Mistura Misturou-se o bitartrato de hidrocodona, álcool de estearilo moído, fosfato dicálcico anidro, celulose microcristalina e be-henato de glicerilo num misturador de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhe-se o material aquecido resultante numa tela.
4. Arrefecimento Deixou-se o produto extrudido arrefecer na tela.
5. Moagem Moeu-se o produto extrudido arrefecido utilizando um moinho de oscilação.
6. Mistura-se Misturou-se o produto extrudido e moído, pérolas de naltrexona HCl (do exemplo 1) e estearato de magnésio.
7. Compressão Comprimiu-se o produto granulado resultante utilizando uma prensa de comprimidos.
8. Revestimento Prepara-se uma solução de revestimento em forma de película por meio da dispersão de Opadry em água purificada e aplicou-se aos núcleos de comprimidos.

EXEMPLO 5

Comprimidos de bitartrato de hidrocodona de libertação controlada com grânulos de naltrexona HCl

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidade (mg)</i>
Bitartrato de hidrocodona	30,0
Álcool de estearilo	44,0
Fosfato dicálcico anidro (em pó)	62,0
Celulose microcristalina	62,0
Be-henato de glicerilo	20,0
Granulado de naltrexona HCl (Exemplo 2)	70,0
Estearato de magnésio	2,0
Opadry vermelho	10,0

Água purificada	56,7*
Total	300,0

*Permanece no produto apenas como humidade residual

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se os flocos de álcool de estearilo através de um moinho de oscilação
2. Mistura Mistura-se o bitratrato de hidrocodona, álcool de estearilo moído, fosfato dicálcico anidro, celulose microcristalina e behenato de glicerilo num misturador de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhe-se o material aquecido resultante numa tela.
- 4 Arrefecimento Deixa-se o produto extrudido arrefecer na tela.
5. Moagem Moi-se o produto extrudido arrefecido utilizando um moinho de oscilação
6. Mistura Mistura-se o produto extrudido e moído, grânulos de naltrexona HCl (do exemplo 2) e estearato de magnésio.
7. Compressão Comprime-se o produto granulado resultante utilizando uma prensa de comprimidos.
8. Revestimento Prepara-se uma solução de revestimento em forma de película por meio da dispersão de Opadry em água purificada e aplica-se aos núcleos de comprimidos.

EXEMPLO 6

Comprimidos de cloridrato de oxycodona de libertação controlada com pérolas de naltrexona HCl

Ingrediente	Amt/unidade (mg)
Oxicodona HCl	20,0
Aerossol de lactose seca	59,25
Povidona	5,00
Eudragit RS 30D (peso anidro)	10,00
Triacetina	2,00
Álcool de estearilo	25,00
Talco	2,50
Estearato de magnésio	1,25
Pérolas de naltrexona (exemplo 1)	84,00
Opadry cor-de-rosa	6,00
Água purificada	34,00*
Total	215,00

*Permanece no produto apenas como humidade residual

PROCESSO:

1. Preparação da solução Plastifica-se o Eudragit com triacetina misturando-os.
2. Granulação Coloca-se Oxicodona HCl, lactose anidra em spray e povidona num granulador de leito fluidizado e aplica-se a solução anterior.
3. Moagem Passa-se o produto granulado através de um moinho com um propulsor de rotação.
4. Secagem Seca-se o granulado se o teor de humidade for demasiado alto.
5. Enceramento Fundiu-se álcool de estearilo e encerou-se a granulação anterior adicionando o álcool de estearilo fundido à granulação enquanto se misturava.
6. Arrefecimento Arrefeceu-se a granulação encerada num secador de leito fluidizado.
7. Moagem Passou-se o produto encerado através de um moinho com um propulsor de rotação.

8. Mistura Misturou-se o produto encerado e moído, talco, estearato de magnésio e pérolas de naltrexona HCl (do exemplo 1).
9. Compressão Comprimiu-se o produto granulado resultante utilizando uma prensa de comprimidos.
10. Revestimento Preparou-se uma solução de revestimento em forma de película por meio da dispersão de Opadry em água purificada e aplicação aos núcleos dos comprimidos.

EXEMPLO 7

Comprimidos de oxycodona HCl de liberação controlada com grânulos de naltrexona HCl

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidade (mg)</i>
Oxycodona HCl	20,00
Lactose anidra em aerossol	59,25
Povidona	5,00
Eudragit RS 30D (peso anidro)	10,00
Triacetina	2,00
Álcool de estearilo	25,00
Talco	2,50
Estearato de magnésio	1,25
Grânulos de Naltrexona HCl (Exemplo 2)	70,00
Opadry cor-de-rosa	6,00
Água purificada	34,00*
*Permanece no produto apenas como humidade residual	

PROCESSO:

1. Preparação da solução Plastifica-se o Eudragit com triacetina misturando-os.
2. Granulação Coloca-se Oxycodona HCl, lactose anidra em aerossol e povidona num granulador de leito fluidizado e aplica-se à solução anterior.

3. Moagem Passa-se o produto granulado através de um moinho com um propulsor de rotação.
4. Secagem Seca-se o granulado anidro se o teor de humidade for demasiado alto.
5. Enceramento Fundiu-se álcool de estearilo e encerou-se a granulação anterior adicionando o álcool de estearilo fundido à granulação enquanto se mistura.
6. Arrefecimento Arrefeceu-se a granulação encerada num secador de leito fluidizado.
7. Moagem Passa-se o produto granulado, encerado e arrefecido através de um moinho com um propulsor de rotação.
8. Mistura Mistura-se o produto granulado, encerado e moído, talco, estearato de magnésio e pérolas de naltrexona HCl (do exemplo 2).
9. Compressão Comprime-se o produto granulado resultante utilizando uma prensa de comprimidos.
10. Revestimento Prepara-se uma solução de revestimento em forma de película por meio da dispersão de Opadry em água purificada e aplica-se aos núcleos de comprimidos.

EXEMPLO 8

Comprimidos de cloridrato de hidromorfona de libertação controlada com péletes de extrudido de naltrexona HCl

FÓRMULA:

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidade (mg)</i>
Hidromorfona HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etilcelulose	4,5
Álcool de estearilo	27,0
Péletes de naltrexona HCl (Exemplo 3)	240,0
Hard Gelatin Capsules	
Total	360,0

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se flocos de álcool de estearilo através de um moinho de impacto.
2. Mistura Misturou-se hidromorfona HCl, Eudragit e etilcelulose e álcool estearilo moídos num misturados de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhem-se os fios resultantes numa tela.
4. Arrefecimento Deixa-se os fios arrefecerem na tela.
5. Peletização Cortam-se os fios arrefecidos em péletes utilizando um peletizador.
6. Peneiração Peneiraram-se os péletes e recolhe-se a porção desejada do peneiro.
7. Encapsulação Enchem-se cápsulas de gelatina dura com os péletes de hidromorfone HCl extrudidos a 120 mg e péletes de naltrexona HCl (do Exemplo 3) a 240 mg.

EXEMPLO 9

Comprimidos de bitartrato de hidrocodona de libertação controlada com pérolas de naltrexona HCl

<i>Ingrediente</i>	Amt/unidade (mg)
Bitartrato de hidrocodona	30,0
Álcool de estearilo	44,0
Fosfato dicálcico anidro (em pó)	62,0
Celulose microcristalina	62,0
Be-henato de glicerilo	20,0
Pérolas de naltrexona HCl (Exemplo 1)	84,0
Estearato de magnésio	2,0
Opadry vermelho	10,0
Água purificada	56,7*
Total	314

*Permanece no produto apenas como humidade residual

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se flocos de álcool de estearilo através de um moinho de oscilação.
2. Mistura Mistura-se o bitratrato de hidrocodona, álcool de estearilo moído, fosfato dicálcico anidro, celulose microcristalina e be-henato de glicerilo num misturador de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhe-se o material aquecido resultante numa tela.
4. Arrefecimento Deixa-se o produto extrudido arrefecer na tela.
5. Moagem Moe-se o produto extrudido arrefecido utilizando um moinho de oscilação.
6. Mistura Mistura-se o produto extrudido e moído, pérolas de naltrexona HCl (do exemplo 1) e estearato de magnésio.
7. Compressão Comprimiu-se o produto granulado resultante utilizando uma prensa de comprimidos.
8. Revestimento Prepara-se uma solução de revestimento em forma de película por meio da dispersão de Opadry em água purificada e aplica-se aos núcleos de comprimidos.

EXEMPLO 10

Comprimidos de bitartrato de hidrocodona de libertação controlada com grânulos de naltrexona HCl

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidade (mg)</i>
Bitartrato de hidrocodona	30,0
Álcool de estearilo	44,0
Fosfato dicálcico anidro (em pó)	62,0
Celulose microcristalina	62,0

Be-henato de glicerilo	20,0
Naltrexona HCl (exemplo 2)	70,0
Estearato de magnésio	2,0
Opadry vermelho	10,0
Água purificada	56,7*
Total	300,5
*Permanece no produto apenas como umidade residual	

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se os flocos de álcool de estearilo através de um moinho de oscilação.
2. Mistura Mistura-se o bitratrato de hidrocodona, álcool de estearilo moído, fosfato dicálcico anidro, celulose microcristalina e be-henato de glicerilo num misturador de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhe-se o material aquecido resultante numa tela.
4. Arrefecimento Deixou-se o produto extrudido arrefecer na tela.
5. Moagem Moe-se o produto extrudido arrefecido utilizando um moinho de oscilação.
6. Mistura Mistura-se o produto extrudido e moído, grânulos de naltrexona HCl (do exemplo 2) e estearato de magnésio.
7. Compressão Comprime-se o produto granulado resultante utilizando uma prensa de comprimidos.
8. Revestimento Prepara-se uma solução de revestimento em forma de película por meio da dispersão de Opadry em água purificada e aplica-se aos núcleos de comprimidos.

EXEMPLO 11

Comprimidos de cloridrato de oxycodona de liberação controlada com pérolas de naltrexona HCl

Ingrediente	Amt/unidade (mg)
Oxycodona HCl	20,00
Lactose anidra em aerossol	58,75
Povidona	5,00
Eudragit RS 30D (peso anidro.)	10,00
Triacetina	2,00
Álcool de estearilo	25,00
Talco	2,50
Estearato de magnésio	1,25
Pérolas de naltrexona HCl (Exemplo 1)	84,00
Opadry cor-de-rosa	6,00
Água purificada	34,00*
Total	215,00

*Permanece no produto apenas como umidade residual

PROCESSO:

1. Preparação da solução Plastifica-se o Eudragit com triacetina misturando-os.
2. Granulação Coloca-se Oxycodona HCl, lactose anidra em aerossol e povidona num granulador de leito fluidizado e aplica-se à solução anterior.
3. Moagem Passa-se o produto granulado através de um moinho com um moinho com propulsor de rotação.
4. Secagem Seca-se o granulado até ficar anidro se o teor de umidade for demasiado alto.
5. Enceramento Funde-se álcool de estearilo e encera-se o granulado anterior adicionando o álcool de estearilo fundido ao granulado enquanto se mistura.
6. Arrefecimento Arrefece-se o granulado encerado num secador de leito fluidizado.

7. Moagem Passa-se o produto granulado, encerado e arrefecido através de um moinho com um propulsor de rotação.
8. Mistura Mistura-se o produto granulado, encerado e moído, talco, estearato de magnésio e pérolas de naltrexona HCl (do exemplo 1).
9. Compressão Comprime-se o produto granulado resultante utilizando uma prensa de comprimidos.
10. Revestimento Prepara-se uma solução de revestimento em forma de película por meio da dispersão de Opadry em água purificada e aplica-se aos núcleos de comprimidos.

EXEMPLO 12

Comprimidos de cloridrato de oxycodona de libertação controlada com grânulos de naltrexona HCl

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidade (mg)</i>
Oxycodona HCl	20.00
Lactose anidra em aerossol	58.75
Povidona	5.00
Eudragit RS 30D (peso anidro)	10.00
Triacetina	2.00
Álcool de estearilo	25.00
Talco	2.50
Estearato de magnésio	1.25
Naltrexona HCl Granulada (Exemplo 2)	70.00
Opadry cor-de-rosa	6.00
Água purificada	34.00*
Total	201.00
*Permanece no produto apenas como humidade residual	

PROCESSO:

1. Preparação da solução Plastifica-se o Eudragit com triacetina misturando-os.

2. Granulação Coloca-se oxycodona HCl, lactose anidra em aerossol e povidona num granulador de leito fluidizado e aplica-se a solução anterior.
3. Moagem Passa-se o produto granulado através de um moinho com um propulsor de rotação.
4. Secagem Seca-se o granulado se o teor de humidade for demasiado alto.
5. Enceragem Fundiu-se álcool de estearilo e encerou-se o granulado anterior adicionando o álcool de estearilo fundido ao granulado enquanto se mistura.
6. Arrefecimento Arrefece-se o granulado encerado num secador de leito fluidizado.
7. Moagem Passa-se o produto encerado através de um moinho com um propulsor de rotação.
8. Mistura Mistura-se o produto granulado, encerado e moído, talco, estearato de magnésio e pérolas de naltrexona HCl (do exemplo 2).
9. Compressão Comprime-se o produto granulado resultante utilizando uma prensa de comprimidos.
10. Revestimento Prepara-se uma solução de revestimento em forma de película por meio da dispersão de Opadry em água purificada e aplica-se aos núcleos de comprimidos.

EXEMPLO 13

Comprimidos de cloridrato de hidromorfona de libertação controlada com péletes extrudidos de naltrexona HCl

FÓRMULA:

<i>Ingrediente</i>	Amt/unidade (mg)
Hidromorfona HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,0
Etilcelulose	4,5

Álcool de estearilo	27,0
Péletes de Naltrexona HCl (Exemplo 3)	240,0
Cápsulas de gelatina dura	√
Total	360,0

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se flocos de álcool de estearilo através de um moinho de impacto.
2. Mistura Misturou-se hidromorfona HCl, Eudragit, etilcelulose e álcool de estearilo moídos num misturador de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhem-se os fios resultantes numa tela.
4. Arrefecimento Deixa-se os fios arrefecerem numa tela.
5. Peletização Cortam-se os fios arrefecidos em péletes utilizando um peletizador.
6. Peneiração Peneiraram-se os péletes e recolhe-se a porção desejada do peneiro.
7. Encapsulação Enchem-se cápsulas de gelatina dura com os péletes de hidromorfona HCl extrudidos a 120,0 mg e péletes de naltrexona HCl (do Exemplo 3) a 240 mg.

EXEMPLO 14

Comprimidos de 10 mg de cloridrato de oxicodona de libertação controlada - Transferem-se comprimidos de cloridrato de oxicodona (10 mg/comprimido) da Organic Manufacture e lactose anidra em aerossol (71,25 mg/comprimido) para um misturador de dimensão apropriada e misturam-se durante aproximadamente 6 minutos. Dispersa-se pó de Eudragit® RS PM (6 mg/comprimido) em etanol. Enquanto se misturam os pós, faz-se a granulação dos pós com a dispersão

e continua-se a mistura até se formar uma massa granular húmida. Adiciona-se mais etanol se necessário para se atingir o ponto final da granulação. Transfere-se o granulado para um secador de leite fluidizado e seca-se a 30 °C e depois passa-se através de um peneiro de 12 mesh. Dispersa-se a Eudragit® RS PM remanescente (9 mg/comprimido) num dissolvente de 90 partes de etanol e 10 partes de água purificada; e pulveriza-se sobre os grânulos num granulador/secador de leite fluidizado a 30 °C. Em seguida, passa-se o granulado através de um peneiro de 12 mesh. Funde-se álcool de estearilo (25 mg/comprimido) a aproximadamente 60-70 °C. Os grânulos aquecidos voltam para o misturador. Enquanto se mistura, adiciona-se o álcool de estearilo fundido. Os grânulos revestidos são retirados do misturador e deixam-se arrefecer. Depois, passa-se o através de um peneiro de 12 mesh. Em seguida, misturam-se os grânulos com partículas de naloxona (aproximadamente 1-5 mg por comprimido) revestidos com um revestimento que torna a naloxona praticamente não libertável e excipientes para a formação de comprimidos, desejáveis sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo, talco e estearato de magnésio num misturador apropriado e comprime-se em comprimidos.

As partículas de naloxona têm um diâmetro de cerca de 0,5 a 2 mm. As partículas de naloxona revestidas com um revestimento que torna a naloxona praticamente não libertável podem ser preparadas pulverizando sobre as partículas a composição de revestimento que compreende um polímero de celulose ou um polímero acrílico que é insolúvel em água e impermeável à naloxona. As partículas apropriadas incluem grânulos, péletes, esferóides ou pérolas que compreendem naloxona. Quando as partículas são pérolas ou péletes, podem ser preparadas dissolvendo a naloxona numa solução e pulverizando-a sobre as pérolas ou péletes.

Preferencialmente, a composição de revestimento compreende Eudragit® RS, que pode ser utilizada sob a forma de uma suspensão aquosa e em combinação com um plastificante tal como, por exemplo, trietilcitrato de acetilo e/ou citrato de acetilo e tributilo.

Preferencialmente, a composição de revestimento compreende Eudragit® RS, que pode ser utilizada sob a forma de uma suspensão aquosa e em combinação com um plastificante tal como, por exemplo, trietilcitrato de acetilo e/ou citrato de acetilo e tributilo.

EXEMPLO 15

A forma de dosagem oral de acordo com a presente invenção pode ser administrada a um paciente para providenciar alívio da dor. A forma de dosagem oral pode compreender uma quantidade efectiva de um agonista de opióide e de um antagonista de opióide que se torna praticamente não libertável.

Quando se administra uma forma de dosagem oral e ela é libertada no tracto gastrointestinal de um paciente que necessita dessa terapia da dor, o agonista de opióide é libertado a partir da forma de dosagem durante a digestão normal, providenciando analgesia ao paciente. Mas o antagonista de opióide, como se torna praticamente não libertável, praticamente não se liberta durante o seu trânsito através do sistema gastrointestinal. Preferencialmente, a forma praticamente não libertável do antagonista é resistente aos laxantes (óleo mineral) utilizados para gerir o trânsito colónico retardado ou estados de acloridia. Os pacientes que tomam a forma de dosagem oral directamente, sem a deteriorar (por exemplo, por

meio de agitação mecânica, aquecimento ou dissolução num dissolvente), não absorverão o antagonista de opióide numa quantidade suficiente, durante qualquer intervalo de tempo, durante a dosagem da formulação de tal modo que a eficácia analgésica do agonista de opióide fica reduzida ou é eliminada pelo antagonista. Por outras palavras, a quantidade de antagonista de opióide libertada da forma de dosagem (quando administrada intacta oralmente) e absorvida no tracto gastrointestinal e acumulada no corpo do paciente, não aumenta para um nível que tenha um impacto significativo ou que altere a eficácia analgésica da dose de agonista de opióide incluída na forma de dosagem.

EXEMPLO 16

Método para prevenir o abuso de um agonista de opióide

A forma de dosagem oral, de acordo com a presente invenção pode ser utilizada para prevenir o potencial abuso de um agonista de opióide nela contida. A forma de dosagem oral compreende um agonista de opióide, em combinação com um antagonista de opióide. O antagonista de opióide está presente numa forma praticamente não libertável durante a digestão. Assim, quando a forma de dosagem oral é libertada oralmente no tracto gastrointestinal conforme pretendido, sem ter sido deteriorada, a antagonista é praticamente impedido de se libertar no sistema gastrointestinal. Mas se a forma de dosagem oral for deteriorada, por exemplo, por agitação mecânica (por exemplo, esmagamento, corte, moagem), aquecimento (por exemplo, temperaturas superiores a 40 45 °C, preferencialmente entre 45 a 50 °C), ou dissolução da forma de dosagem num dissolvente (com ou sem aquecimento), a forma de dosagem é contaminada pelo antagonista de opióide, que fica assim disponível para minorar os efeitos do opióide.

Assim, quando a forma de dosagem é mascada, esmagada, aquecida ou dissolvida e aquecida num dissolvente e depois administrada oralmente, intranasalmente, parentericamente ou sublingualmente, o efeito do agonista do opióide é pelo menos parcialmente bloqueado pelo antagonista do opióide.

EXEMPLO 17

Neste estudo com seres humanos, avaliaram-se 12 indivíduos dependentes de morfina quanto à privação precipitada depois da administração de comprimidos de hidrocodona de libertação imediata dados simultaneamente com uma dose de naltrexona variando de 0,25 a 8 mg. O projecto experimental foi simplesmente cego, de dose única, com dose crescente de naltrexona controlada com placebo. Depois da administração dos medicamentos em estudo, fizeram-se medições subjectivas e fisiológicas do risco de abuso e da privação com doses de naltrexona num intervalo de 32 vezes. Os dados sugerem que com uma dose de 1 mg d naltrexona, os indivíduos dependentes de opióides demonstraram menor preferência pelo agonista relativamente à combinação com placebo e atingiram uma concentração plasma que resultou em 50% da pontuação máxima do sintoma de privação.

EXEMPLO 18

Tratou-se de um ensaio aleatório, duplamente cego e controlado por placebo que examinou o limite da privação induzida pela libertação imediata de naltrexona em 12 indivíduos dependentes de metadona. Enquanto o estudo estava a decorrer, uma análise intermédia mostrou que 0,5 mg de naltrexona eram capazes de provocar os sinais e os sintomas da privação nesta população. Estes estudos sugerem que a dose de naltrexona necessária para provocar sintomas de privação

em indivíduos dependentes de opióides estará entre 0,25 e 1 mg.

EXEMPLO 19

Tratou-se de um ensaio aleatório simplesmente cego, de dose única, controlado por através de 10 cruzamentos que examinou o efeito da naltrexona nos efeitos subjectivos e fisiológicos de 15 mg de hidrocodona em 16 indivíduos normais. As doses de naltrexona variaram de 0,4 a 12,8 mg. Neste estudo, 0,4 mg de naltrexona foram capazes de antagonizar vários dos efeitos opióides da hidrocodona mediados centralmente, incluindo a miose das pupilas. Com base nestes dados, doses substancialmente mais baixas do que 0,25 mg de naltrexona iriam demonstrar pouco antagonismo do agonista concomitante. Isto foi suportado pela ausência de sinais de privação observados em indivíduos do exemplo 17 que receberam 0,25 mg.

Os dados clínicos dos exemplos 17, 18 e 19 sugerem que as doses bio-disponíveis de libertação imediata de 0,125 mg de naltrexona (ou a equivalente libertação imediata de uma forma de dosagem de libertação controlada) não irão afectar, num grau significativo, a analgesia, enquanto uma maior (0,25 mg ou mais) libertação imediata do fármaco bio-disponível irão afectá-la. Estes dados clínicos mostram que uma carga de naltrexona na matriz do opióide, para este exemplo, é a uma taxa de 1:15 a 1:30 mg de naltrexona/mg hidrocodona e que a taxa de libertação de fármaco deteriorado/intacto é pelo menos de 4:1 e preferencialmente superior. Ou alternativamente, pode definir-se que se liberta menos do que 0,25 mg de naltrexona da forma de dosagem intacta e que se liberta 0,25 mg ou mais de naltrexona a partir da forma de dosagem esmagada.

EXEMPLO 20

Pérolas de naltrexona HCl

FÓRMULA:

	Ingredientes	Amt/unidade (mg)
Etapa 1. Deposição do fármaco em camadas	Naltrexona HCl	0,6
	Pérolas diferentes (30/35 mesh)	61,4
	Opadry claro (celulose hidroxipropimetílica)	0,6
	Água	
Etapa 2. Revestimentos de polímero aniônico	Eudragit L30D (anidra)	6,3
	Citrato de tributilo	1,6
	Talco	3,1
	Água (evaporada durante o processo)	
Etapa 3. Revestimento de libertação sustentada	Eudragit RS30D (anidra)	17,9
	Citrato de tributilo	4,5
	Talco	6,8
	Água (evaporada durante o processo)	
Etapa 4. Revestimento de selagem	Opadry claro (celulose hidroxipropimetílica)	3,2
	Água (evaporada durante o processo)	
Total (numa base anidra)		108

Processo de fabrico das pérolas

1. Dissolve-se naltrexona HCl e Opadry claro em água. Pulveriza-se a solução do fármaco sobre as pérolas diferentes num equipamento de revestimento de leito fluidizado com um insersor Wurster.
2. Dispersa-se Eudragit L30D, citrato de tributilo e talco em água. Pulveriza-se a dispersão sobre as pérolas

carregadas com fármaco num equipamento de revestimento de leito fluidizado.

3. Dispersa-se Eudragit RS30D, citrato de tributilo e talco em água. Pulveriza-se a dispersão sobre as pérolas no equipamento de revestimento de leito fluidizado.
4. Dissolve-se Opadry claro em água. Pulveriza-se a solução sobre as pérolas no equipamento de revestimento de leito fluidizado.
5. Curam-se as pérolas a 60 durante 24 horas.

PROCESSO DE DISSOLUÇÃO

1. Aparelho - USP do tipo II (Pás), 75 rpm a 37 °C
2. Tempo de amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. Meio: SGF durante uma hora/SIF a partir daí

Processo de análise: Cromatografia líquida de alta resolução

Resultados e discussão:

Verificou-se que as pérolas (108 mg) tinham os seguintes resultados de dissolução:

<i>Tempo (h)</i>	1	2	4	12	24	36
<i>Média (%) dissolvido</i>	nd	nd	nd	nd	6,0	10,0

nd = não detectado

Os resultados da dissolução mostram que apenas cerca de 10 % do naltrexona HCl (0,06 mg) foi libertado após 36 horas num banho de dissolução. Estas pérolas não estarão bio-disponíveis se tomadas oralmente sem ser partidas.

O cloridrato de naltrexona é muito solúvel em água. Tende a migrar através da película de libertação sustentada

durante o processo de revestimento com a película aquosa (etapa 3). Se a migração ocorre durante esta etapa de revestimento, a película torna-se porosa durante a dissolução e a velocidade de libertação do fármaco será relativamente rápida. O revestimento aniónico (etapa 2) forma uma camada de um complexo insolúvel em água com o sal de cloridrato protonado de naltrexona que irá impedir que o fármaco migre através do subsequente revestimento de libertação sustentada.

Dissolução das pérolas partidas

Processo de simulação da deterioração

Moeu-se cerca de 108 mg de pérolas de naltrexona num almofariz com pilão até se reduzir a pó, para se fazer o estudo de dissolução.

Processo de dissolução - igual ao anterior

Resultados e discussão:

Verificou-se que as pérolas partidas (108 mg) tinham os seguintes resultados de dissolução:

<i>Tempo (h)</i>	0,25	0,5	1
<i>Média (%) dissolvido</i>	nd	nd	nd

Pode-se assim ver, passada 1 hora, nas pérolas intactas, que não há NTX libertado detectável, mesmo quando todo o NTX está esmagado, libertam-se 0,6 mg. Isto está graficamente representado na figura 1. Assim, a relação entre esmagado/intacto passada 1 hora era de 100:0 o que é maior do que o critério de > 4:1 como se pode concluir dos exemplos 17, 18 e 19.

EXEMPLO 21

Cápsulas de oxicodona LI (de liberação imediata) com pérolas de naltrexona

FÓRMULA:

	Ingredientes	Amt/unidade* (mg)
Etapa 1. Deposição do fármaco em camadas	Oxicodona HCl	5,0
	Pérolas diferentes (30/35 mesh)	1,25
	Celulose	54,35
	Hidroxipropilmetílica (HPMC)	
Água (evaporada durante o processo)		
Etapa 2. Película de revestimento	Opadry temperada com manteiga e caramelo	1,9
	Água (evaporada durante o processo)	
Etapa 3. Encapsulação	Pérolas de OxilR (etapa 2)	62,5
	Pérolas de naltrexona (Exemplo 20) *	108

* Para disfarçar as pérolas de OxilR, as pérgolas de naltrexona necessitam de utilizar pérolas de naltrexona precisam de utilizar e Opadri com um revestimento de manteiga e caramelo como o revestimento de selagem no etapa 4, exemplo 20.

Processo de fabrico

1. Dissolve-se oxicodona HCl e HPMC em água. Pulveriza-se a solução do fármaco sobre as pérolas diferentes num equipamento de revestimento de leite fluidizado com um insersor Wurster.
2. Dissolve-se Opadry corado em água. Revestem-se com uma película as pérolas carregadas com o fármaco no equipamento de revestimento de leite fluidizado.

3. Mistura-se uma quantidade igual de pérolas de OxilR e pérolas de naltrexona. Encapsula-se em cápsulas de gelatina dura.

EXEMPLO 22

Cápsulas de sulfato de morfina de libertação controlada com pérolas de naltrexona

FÓRMULA:

	Ingredientes	Amt/unidade* (mg)
Etapa 1. Carregamento do fármaco	Sulfato de morfina	60,0
	Lactose impalpável	12,0
	Eudragit RS30D	2,0
	Povidona	3,5
	Nupareil PG 30/35	16,8
	Opadry Azul	4,9
	Água	
Etapa 2. Revestimento de libertação controlada	Pérolas de MSIR (etapa 1)	99,2
	Eudragit RS 30D	4,712
	Eudragit RL 30D	0,248
	Citrato de trietilo	0,992
	Talco	1,884
	Opadry azul	5,639
	Água	
Stop 3. Encapsulação	Pérolas de MSCR (anteriores)	212
	Pérolas de naltrexona (Exemplo 20)*	108

Processo de fabrico

1. Dispersa-se povidona e Eudragit RS30D em água. Mistura-se sulfato de morfina e lactose.
2. Carregam-se as pérolas numa unidade de tratamento com rotor. Pulveriza-se a mistura de pó do fármaco e a solução de ligante sobre as pérolas.

3. Revestem-se com uma película as pérolas anteriores na unidade de tratamento com rotor.
4. Dispersa-se Eudragit RS30D, RL 30D, citrato de trietilo, talco e citrato de trietilo em água. Revestem-se as pérolas anteriores num equipamento de revestimento de leite fluidizado com um insensor Wurster.
5. Curam-se as pérolas (pérolas de MSCR).
6. Mistura-se uma quantidade igual de pérolas MSCR e pérolas de naltrexona. Encapsula-se em cápsulas de gelatina dura.

EXEMPLO 23

Péletes de cloridrato de naltrexona extrudidos

FÓRMULA:

Ingrediente	Amt/unidade (mg)
Naltrexona HCl	2,0
Eudragit RSPO	88,0
Álcool de estearilo	15,0
Ácido esteárico	15,0
Hidroxitolueno butilado (HTB)	1,0
Total	121,0

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se flocos de álcool de estearilo através de um moinho.
2. Mistura Mistura-se naltrexona HCl, Eudragit, álcool de estearilo moído, ácido esteárico e HTB num misturador de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhem-se os fios resultantes numa tela.
4. Arrefecimento Deixa-se os fios arrefecerem numa tela.
5. Peletização Cortam-se os fios arrefecidos em péletes de 1 mm utilizando um peletizador.

6. Peneiração Peneiram-se os péletes e recolhe-se a porção desejada do peneiro.

PROCESSO DE DISSOLUÇÃO

1. Aparelho - USP do tipo II (Pás), 75 rpm a 37 °C
2. Tempo de amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. Meio: SGF durante uma hora/SIF a partir daí
4. Processo de análise: Cromatografia líquida de alta resolução

Resultados:

<i>Tempo (h)</i>	1	2	4	8	12	24	36
<i>Média (%) dissolvido</i>	1,3	2,6	2,9	3,6	4,0	5,2	6,2

Processo de simulação da deterioração

Moeram-se péletes de naltrexona num almofariz com pilão até se reduzir a pó, para se fazer o estudo de dissolução. Processo de dissolução: Tal como anteriormente

Resultados:

<i>Tempo (h)</i>	1
<i>Média (%) dissolvido</i>	33,5

Assim, a libertação de péletes intactos é de 0,026 mg na 1ª hora e quando esmagados é de 0,67 mg na 1ª hora. Esta relação entre esmagado e intacto é maior do que 4:1. Isto está graficamente representado na figura 2.

EXEMPLO 24

Péletes de cloridrato de naltrexona extrudidos

FÓRMULA

Ingrediente	Ami/unidade (mg)
Naltrexona HCl	2,0
Eudragit RSPO	96,0
Álcool de estearilo	22,0
Fosfato cálcico dibásico	6,0
Hidroxitolueno butilado (HBT)	1,0
Total	127,0

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se flocos de álcool de estearilo através de um moinho.
2. Mistura Mistura-se naltrexona HCl, Eudragit, álcool de estearilo moído, fosfato de cálcio dibásico e HTB num misturador de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhem-se os fios resultantes numa tela.
4. Arrefecimento Deixa-se os fios arrefecerem numa tela.
5. Peletização Cortam-se os fios arrefecidos em péletes utilizando um peletizador.
6. Peneiração Peneiraram-se os péletes e recolheu-se a porção desejada do peneiro.

PROCESSO DE DISSOLUÇÃO

4. Aparelho - USP do tipo II (Pás), 75 rpm a 37 °C
5. Tempo de amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
6. Meio: SGF durante uma hora/SIF a partir daí
7. Processo de análise: Cromatografia líquida de alta resolução

Resultados:

Tempo (hora)	1	2	4	8	12	24	36
Média (%) dissolvido	3,1	5,9	8,9	12,2	14,7	19,9	24,6

Processo de simulação da deterioração

Moeram-se péletes de naltrexona num almofariz com pilão até se reduzir a pó, para se fazer o estudo de dissolução.

Processo de dissolução: Tal como anteriormente

Resultados:

Tempo (hora)	1
Média (%) dissolvido	36,4

Assim, a libertação de péletes intactos é de 0,062 mg na 1ª hora e quando esmagados é de 0,728 mg na 1ª hora. Esta relação entre esmagado e intacto é maior do que 4:1. Isto está graficamente representado na figura 24.

EXEMPLO 25

Possíveis cápsulas de cloridrato de hidromorfona LR (libertação controlada) com péletes extrudidos de naltrexona HCl

FÓRMULA:

Ingrediente	Amt/unidade (mg)
Hidromorfona HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etilcelulose	4,5
Álcool de estearilo	27,0
Péletes de naltrexona HCl (Exemplo 23)	121,0
Cápsulas de gelatina dura	√
Total	241,0

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se flocos de álcool de estearilo através de um moinho de impacto.
2. Mistura Misturou-se hidromorfona HCl, Eudragit, etilcelulose e álcool de estearilo moído num misturador de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhem-se os fios resultantes numa tela.
4. Arrefecimento Deixa-se os fios arrefecerem numa tela.
5. Peletização Cortam-se os fios arrefecidos em péletes utilizando um peletizador.
6. Peneiração Peneiraram-se os péletes e recolhe-se a porção desejada do peneiro.
7. Encapsulação Enchem-se cápsulas de gelatina dura com os péletes de hidromorfona HCl extrudidos a 120 mg e péletes de naltrexona HCl (do Exemplo 23) a 121 mg.

EXEMPLO 26

Possíveis cápsulas de cloridrato de hidromorfona LR com péletes extrudidos de naltrexona HCl

FÓRMULA:

<i>Ingrediente</i>	Amt/unidade (mg)
Hidromorfona HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etilcelulose	4,5
Álcool de estearilo	27,0
Péletes de naltrexona HCl (Exemplo 24)	127,0
Cápsulas de gelatina dura	√
Total	247,0

PROCESSO:

1. Moagem Passam-se flocos de álcool de estearilo através de um moinho de impacto.
2. Mistura Mistura-se hidromorfona HCl, Eudragit, etilcelulose e álcool de estearilo moído num misturador de corpo duplo.
3. Extrusão Alimenta-se continuamente o material misturado num extrusor de parafuso duplo e recolhem-se os fios resultantes numa tela.
4. Arrefecimento Deixa-se os fios arrefecerem numa tela.
5. Peletização Cortam-se os fios arrefecidos em péletes utilizando um peletizador.
6. Peneiração Peneiraram-se os péletes e recolhe-se a porção desejada a partir do peneiro.
7. Encapsulação Enchem-se cápsulas de gelatina dura com os péletes de hidromorfona HCl extrudidos a 120 mg e péletes de naltrexona HCl (do Exemplo 24) a 127 mg.

Exemplo 27A**Pérolas de naltrexona LC**

As pérolas de libertação controlada de naltrexona desenvolvidas podem ser incorporadas na granulação de opióide de libertação controlada e a mistura é então comprimida em comprimidos. A granulação de libertação controlada de cloridrato de oxicodona é utilizada com pérolas de naltrexona como no exemplo.

Fórmula 27A

	Ingredientes	Amt/unidade* (mg)
Etapa 1. Deposição do fármaco em camadas	Naltrexona HCl	3,3
	Pérolas diferentes (14/18 mesh)	95,0
	Plasdone C30	1,5
	Talco	0,2
	Água	
Etapa 2. Revestimento de selagem	Opadry Clara (celulose Hidroxipropilmetilica)	5,0
	Água	
Etapa 3. Revestimento de libertação sustentada	Eudragit RS30D (dry)	17,63
	Citrato de tributilo	3,53
	Tween 80	0,04
	Talco	8,81
	Água	
Stop 4. Revestimento de selagem	Opadry Clara (celulose hidroxipropilmetilica)	5,0
	Água	
Total		140

Processo de fabrico das pérolas

1. Dissolve-se naltrexona HCl e HPMC em água. Pulveriza-se a solução do fármaco sobre as pérolas diferentes num equipamento de revestimento de leito fluidizado com um insensor Wurster.
2. Dispersa-se Eudragit L, citrato de tributilo e talco em água. Pulveriza-se a dispersão sobre as pérolas carregadas com fármaco num equipamento de revestimento de leito fluidizado.
3. Dispersa-se Eudragit RS, citrato de tributilo e talco em água. Pulveriza-se a dispersão sobre as pérolas no equipamento de revestimento de leito fluidizado.
4. Dissolve-se HPMC em água. Pulveriza-se a solução sobre as pérolas no equipamento de revestimento de leito fluidizado.
5. Curam-se as pérolas a 60 durante 24 horas.

PROCESSO DE DISSOLUÇÃO

1. Aparelho - USP do tipo II (Pás), 75 rpm a 37 °C
2. Tempo de amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. Meio: SGF durante uma hora/SIF a partir daí
4. Processo de análise: Cromatografia líquida de alta resolução

Resultados e discussão:

Dissolução da naltrexona a partir de pérolas intactas

<i>Tempo (hr)</i>	1	4	8	12	24	36
<i>Média % dissolvida</i>	2	2	4	5	6	33

Dissolução da naltrexona a partir de pérolas esmagadas

<i>Tempo (hr)</i>	1
<i>Média % dissolvida</i>	100

Fórmula 27B comprimido de Oxi/NX LC

	Ingredientes	Amt/unidade (mg)
Etapa 1. Granulação	Oxicodona HCl	10.0
	Lactose anidra em aerossol	69.25
	Povidona	5.0
	Eudragit RS30D (anidra)	10.0
	Triacetina	2.0
	Álcool de estearilo	25.0
	Talco	2.5
Etapa 2. Comprimido de combinação	Magnésio	1.25
	Granulado de OxiContin (anterior)	125
	Pérolas de naltrexona LC (Fórmula 27A)	140

Processo de fabrico (comprimido de Oxi/NX LC)

1. Pulveriza-se a dispersão de Eudragit/triacetina sobre o cloridrato de oxicodona HCl, pulveriza-se lactose anidra e povidona utilizando um granulador de leite fluidizado.
2. Descarrega-se o granulado e passa-se através de um moinho.
3. Funde-se o álcool de estearilo e adiciona-se à granulação moída utilizando um moinho. Deixa-se arrefecer.
4. Passa-se o produto granulado através de um moinho.
5. Lubrifica-se o granulado com talco e estearato de magnésio. Utilizando um misturador.
6. Misturam-se pérolas de naltrexona com o produto granulado anterior e comprime-se em comprimidos.

PROCESSO DE DISSOLUÇÃO

1. Aparelho - USP do tipo II (Pás), 50 rpm a 37 °C
2. Tempo de amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. Meio: 900 ml de tampão de fosfato a pH 6,5
4. Processo de análise: Cromatografia líquida de alta resolução

Verificou-se que os comprimidos de Oxi/NX LC tinham os seguintes resultados de dissolução:

Dissolução da naltrexona a partir de comprimidos intactos

<i>Tempo (hr)</i>	1	4	8	12	24	36
<i>Média (%) dissolvida</i>	1	3	9	15	25	36

Dissolução da naltrexona a partir de comprimidos esmagados

<i>Tempo (hr)</i>	1
<i>Média (%) dissolvida</i>	95

Lisboa, 14 de Julho de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem oral caracterizada pelo facto de compreender: (a) um agonista de opióide; e (b) um antagonista de opióide bio-disponível oralmente numa forma praticamente não libertável quando a forma de dosagem é administrada intacta; em que o agonista e o antagonista estão interdispersos.
2. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a relação entre a quantidade de antagonista libertada da referida forma de dosagem após adulteração e a quantidade libertada do referido antagonista a partir da referida forma de dosagem intacta ser de cerca de 4:1 ou maior, com base na dissolução *in vitro* à 1 hora da referida forma de dosagem em 900 ml de fluido gástrico simulado utilizando um aparelho USP do tipo II (pás) a 75 rpm e a 37 graus C.
3. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a relação entre a quantidade de antagonista libertada da referida forma de dosagem após adulteração e a quantidade libertada do referido antagonista a partir da referida forma de dosagem intacta ser de cerca de 4:1 ou maior, com base na dissolução *in vitro* à 1 hora da referida forma de dosagem em 900 ml de fluido gástrico simulado utilizando um aparelho USP do tipo II (pás) a 75 rpm e a 37 graus C, em que o referido antagonista está sob a forma de partículas múltiplas revestidas individualmente com um material hidrofóbico que praticamente evita a libertação do antagonista.

4. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de a relação entre a quantidade de antagonista libertada da referida forma de dosagem após adulteração e a quantidade do referido antagonista libertada a partir da referida forma de dosagem intacta ser de cerca de 4:1 ou maior, com base na dissolução *in vitro*, à 1 hora, da referida forma de dosagem, em 900 ml de fluido gástrico simulado utilizando um aparelho USP do tipo II (pás) a 75 rpm, a 37 graus C em que o referido antagonista está disperso numa matriz que compreende um material hidrofóbico que praticamente evita a libertação do antagonista.

5. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o referido antagonista estar sob a forma de partículas múltiplas revestidas individualmente com um material que praticamente evita a libertação do antagonista.

6. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o referido antagonista estar disperso numa matriz que praticamente evita a libertação do antagonista.

Lisboa, 14 de Julho de 2009

RESUMO

FORMULAÇÕES ORAIS DE AGONISTAS DE OPIÓIDES RESISTENTES A MANIPULAÇÕES

A presente invenção tem por objecto formas de dosagem de libertação controlada contendo um agonista de opióide, de modo a evitar o potencial abuso do agonista mas sem afectar os seus efeitos analgésicos; e um antagonista de opióide; e um material de libertação controlada que liberta, durante o intervalo de dosagem, uma quantidade analgésica ou sub-analgésica de agonista de opióide em conjunto com uma quantidade do referido antagonista de opióide, eficaz para atenuar os efeitos secundários do referido agonista de opióide. A forma de dosagem providencia analgesia durante pelo menos cerca de 8 horas quando administrada a pacientes humanos. Noutros enquadramentos, a dose de antagonista libertada durante o intervalo de dosagem aumenta a potência analgésica do agonista de opióide.

Figura 1

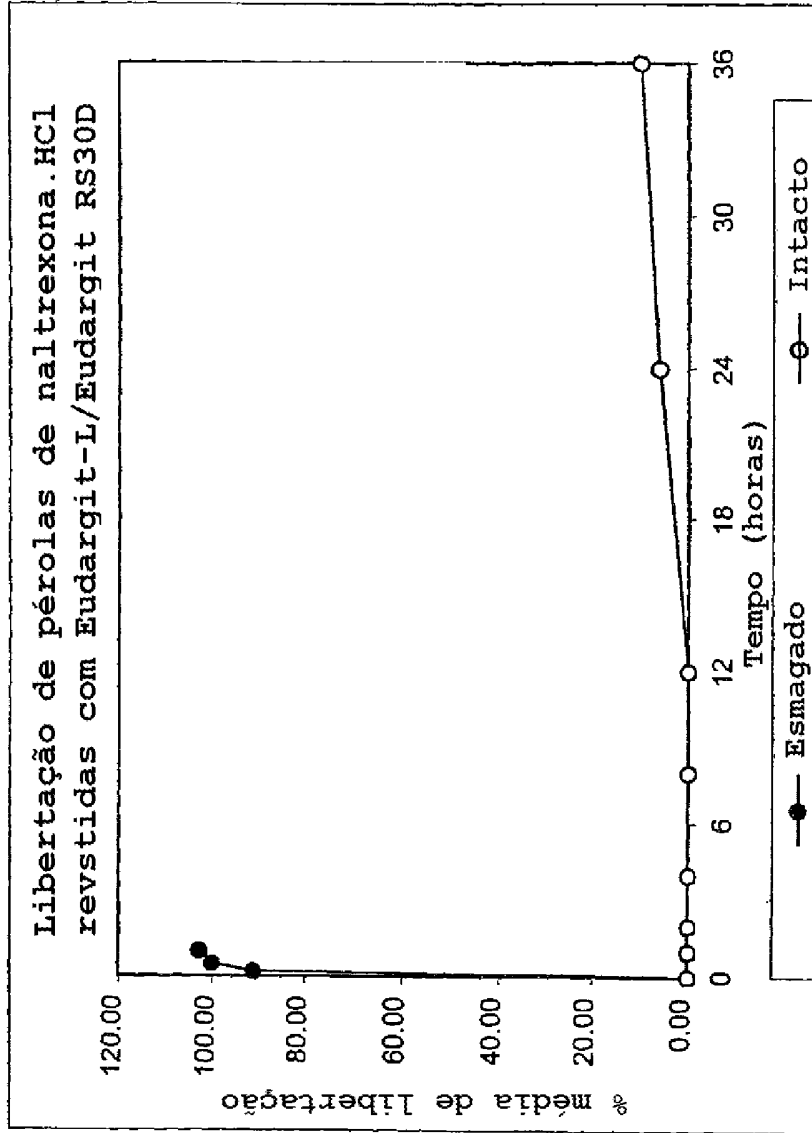


Figura 2

Libertação de naltrexona.HCl a partir de péletes intactos e esmagados

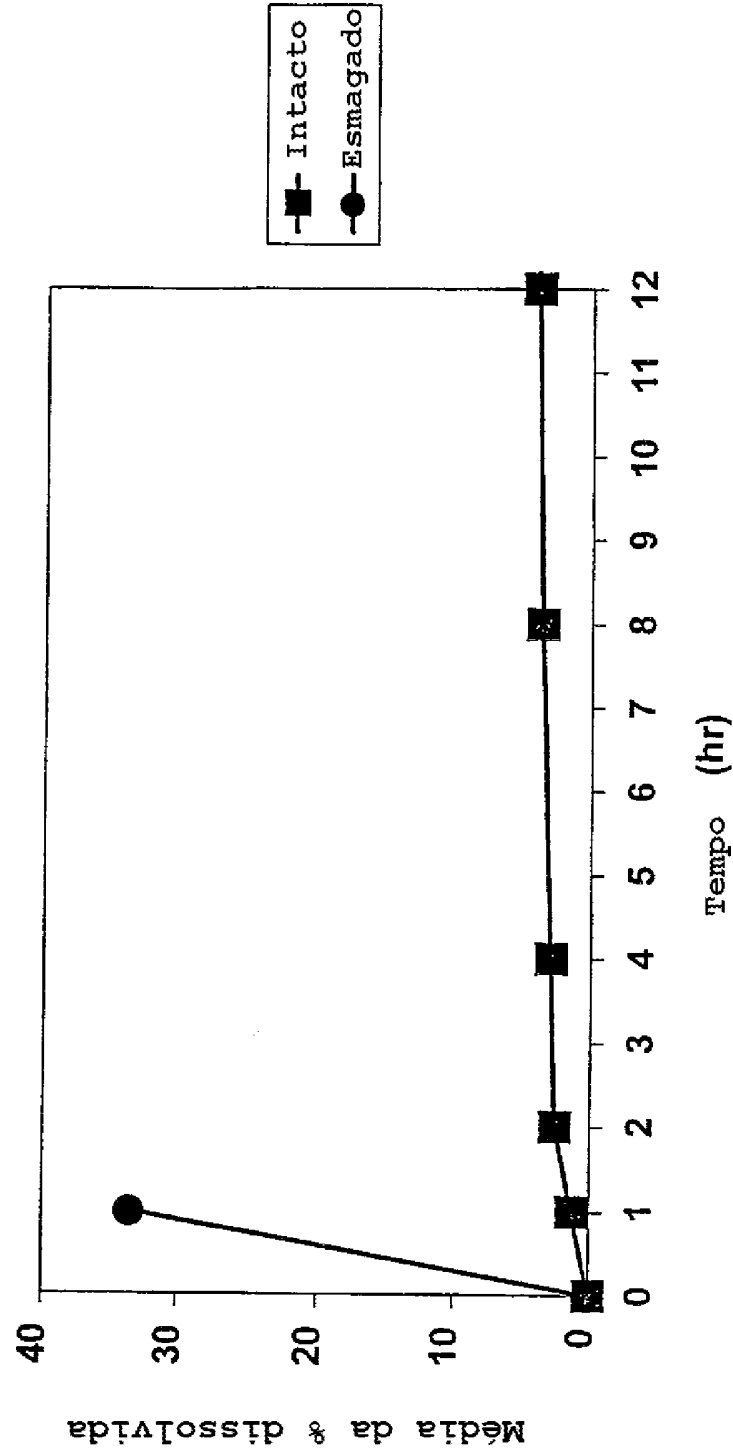


Figura 3

Libertação de naltrexona.HCl a partir de péletes intactos e esmagados

