

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

(22) Data de pedido: <b>2005.06.01</b>	(73) Titular(es): <b>EURO-CELTIQUE S.A.</b>	
(30) Prioridade(s): <b>2004.06.08 EP 04013469</b>	<b>2, AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2007.05.09</b>	<b>LUXEMBOURG</b>	<b>LU</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.11.03</b> <b>004/2011</b>	(72) Inventor(es): <b>WOLFGANG FLEISCHER</b> <b>KAREN REIMER</b> <b>KARIN GAWORA</b>	<b>DE</b> <b>DE</b> <b>DE</b>
	(74) Mandatário: <b>JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO</b> <b>R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA</b>	<b>PT</b>

(54) Epígrafe: **OPIÓIDES PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME DA PERNA INQUIETA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO UMA FORMA FARMACÊUTICA OPIÓIDE, ORAL, DE LIBERAÇÃO CONTROLADA, COMPREENDENDO PELO MENOS UM OPIÓIDE PARA O FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME DA PERNA INQUIETA (SPI).

## **DESCRIÇÃO**

### **OPIÓIDES PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME DA PERNA INQUIETA**

A presente invenção tem por objecto o tratamento da síndrome da pernas inquietas (SPI). Em particular, a presente invenção tem por objecto o uso de formas orais, de liberação controlada de opióides para a produção de preparações para o tratamento da SPI. As preparações podem ser usadas para tratar insónia e os distúrbios do sono associados à SPI.

#### **Antecedentes da Invenção**

A síndrome da perna inquietas (SPI) é um distúrbio neurológico caracterizado por sensações desagradáveis nas pernas e por uma urgência incontrolável de movimento, quando em repouso, na tentativa de aliviar essas sensações. As sensações da SPI são muitas vezes descritas pelas pessoas como queimadura, sensação de arrepio, repuxões ou a sensação de insectos a rastejar dentro das pernas. Muitas vezes denominadas parestesias (sensações anormais) ou disestesias (sensações anormais desagradáveis), as sensações variam em gravidade entre desconfortáveis a irritantes até dolorosas.

O aspecto mais distinto ou incomum do estado clínico é que o acto de deitar e tentar relaxar activa os sintomas. Como resultado, a maioria das pessoas com SPI tem dificuldade em adormecer e de permanecer a dormir. Se não for tratado, o estado clínico provoca exaustão e fadiga diária. Muitas pessoas com SPI relatam que os seus trabalhos, relações pessoais e actividades do dia-a-dia são

muito afectados em resultado da sua exaustão. Frequentemente não se conseguem concentrar, têm a memória comprometida ou não conseguem realizar as suas tarefas diárias.

A SPI ocorre em ambos os géneros, apesar de a incidência poder ser um pouco maior nas mulheres. Embora a síndrome possa ter início em qualquer idade, até mesmo na infância, a maior parte dos pacientes afectados gravemente é de meia idade ou mais idosos. Além disso, a gravidade do distúrbio parece aumentar com a idade. Os pacientes mais idosos apresentam sintomas mais frequentemente e por períodos de tempo mais alargados.

Mais de 80 por cento das pessoas com SPI também apresentam um estado clínico mais comum, conhecido como distúrbio do movimento periódico dos membros (DMPM). O DMPM caracteriza-se por uma torção involuntária da perna ou movimentos reflexos durante o sono, que normalmente ocorrem a cada 10 a 60 segundos, por vezes a noite toda. Esses sintomas provocam o repetido despertar e interrompem gravemente o sono. Ao contrário da SPI, os movimentos provocados pelo DMPM são involuntários - as pessoas não têm controle sobre si próprias. Apesar da maioria dos pacientes com SPI também desenvolverem DMPM, as pessoas com DMPM geralmente não desenvolvem SPI. Assim como a SPI, a causa do DMPM é desconhecida. Dentro do significado da presente invenção, "o tratamento da SPI" significa também "o tratamento da SPI e/ou do DMPM".

Como descrito antes, as pessoas com SPI sentem sensações desconfortáveis nas pernas, especialmente quando sentadas ou deitadas, acompanhadas por uma urgência irresistível de movimentar-se. Essas sensações ocorrem

normalmente bem no interior da perna, entre o joelho e o tornozelo; mais raramente, ocorrem nos pés, quadris, braços e mãos. Apesar das sensações poderem ocorrer somente de um lado do corpo, ocorrem com mais frequência em ambos os lados.

Como o movimento das pernas (ou de outras partes afectadas do corpo) alivia o desconforto, as pessoas com SPI geralmente mantêm suas pernas em movimento para minimizar ou evitar as sensações. Podem andar, mover constantemente as pernas enquanto sentadas e a virarem-se na cama.

A maioria das pessoas acha que os sintomas são menos perceptíveis durante o dia e mais pronunciados à tarde ou à noite, especialmente no começo do sono. Para muitas pessoas, os sintomas desaparecem logo de manhã, permitindo um sono mais reparador nesse período. Outras situações que desencadeiam os movimentos são os períodos de inactividade, como longas viagens de carro, permanecer sentado no teatro, vôos de longa distância, imobilização com gesso ou exercícios de relaxamento.

Em termos de gravidade e duração, os sintomas da SPI variam de pessoa para pessoa. A SPI ligeira ocorre de forma episódica, somente uma interrupção leve no início do sono, provocando pouco incómodo. Em casos moderadamente graves, os sintomas ocorrem somente uma ou duas vezes por semana, mas resultam em significativo atraso do início do sono, com alguma interrupção das funções diárias. Nos casos graves de SPI, os sintomas ocorrem mais de duas vezes por semana e resultam na interrupção significativa do sono e no comprometimento das funções diárias.

Os sintomas podem iniciar-se em qualquer fase da vida, apesar do distúrbio ser mais comum em idades mais avançadas. Algumas pessoas apresentam melhoras espontâneas por um período de semanas ou meses. Apesar de raras, também podem ocorrer melhoras espontâneas num período de anos. Se essas melhoras ocorrerem, serão normalmente nas fases iniciais do distúrbio. Contudo, em geral, os sintomas tornam-se mais graves com o tempo.

Em geral, os agentes dopaminérgicos, amplamente usados no tratamento da doença de Parkinson, demonstraram reduzir os sintomas da SPI e do DMPM, sendo considerados como tratamento inicial de eleição. As benzodiazepinas (como o clonazepam e o diazepam) podem ser prescritas para os pacientes com sintomas leves e intermitentes. Estes fármacos ajudam na obtenção de um sono mais reparador, mas não aliviam totalmente os sintomas da SPI e podem provocar sonolência durante o dia.

Os anticonvulsivos como a carbamazepina e a gabapentina também são úteis para alguns pacientes, já que reduzem os distúrbios sensoriais (sensações de arrepio e repuxamento). A tontura, fadiga e sonolência estão entre os possíveis efeitos colaterais.

Os opióides foram sugeridos para o tratamento da SPI. (ver A. S. Walters et al., Sleep, vol. 16, 1993, p.327-332). Contudo, existe ainda a necessidade de preparações contendo opióides com maior tolerância do paciente e que sejam vantajosas como medicações constantes. A tolerância a longo prazo é altamente desejável.

## **Objectivos e sumário da invenção**

Constitui um objectivo da presente invenção prover uma forma farmacêutica opióide oral com acção prolongada, de preferência de pelo menos 12 horas, mais preferível de pelo menos 24 horas, para o tratamento dos sintomas moderados a graves da SPI, de preferência dos sintomas graves da SPI.

Constitui um outro objectivo da presente invenção prover preparações opióides, conforme mencionadas antes, que causem menos efeitos colaterais como a deficiência respiratória e a obstipação e que sejam dotadas de características anti-abuso.

A presente invenção ainda compreende a utilização de formas de dosagem oral de libertação sustentada para o fabrico de um medicamento para o tratamento de pacientes que apresentam sintomas de SPI, conforme reivindicado.

O âmbito da presente invenção está limitado pelas reivindicações em anexo.

## **Descrição detalhada da invenção**

No contexto da presente invenção, a expressão "composição opióide" ou "opióide" ou "princípio activo" é usada de maneira intermutável, sendo considerada como incluindo os agonistas de opióides e os antagonistas de opióides e as misturas de antagonistas/agonistas de opióides.

As preparações de acordo com a presente invenção compreendem pelo menos um antagonista de opióide.

No contexto da presente invenção, a expressão “formulações ou formas farmacêuticas de liberação lenta” ou “formulações ou formas farmacêuticas de liberação retardada”, ou “formulações ou formas farmacêuticas de liberação sustentada” ou “formulações ou formas farmacêuticas com uma duração da acção prolongada” é usada de maneira intermutável, sendo entendida como formulações ou formas farmacêuticas que demonstram um perfil de libertação prolongada do princípio activo incorporado e que providencia um efeito terapêutico suficiente durante pelo menos 12 horas em estado estável.

A presente invenção tem como premissa o facto de que os agonistas de opióides são úteis para o tratamento dos sintomas da SPI/DMPM, como as sensações desagradáveis nas pernas e uma urgência incontroável de movimento quando em repouso, dificuldades de deitar e tentar relaxar, assim como as dificuldades associadas para adormecer e/ou permanecer a dormir. Em particular, o uso de formas farmacêuticas orais de opióides de libertação prolongada resulta numa melhor tolerância por parte do paciente e torna o paciente, sob medicação constante, mais independente para tomar a medicação durante o dia ou à noite. Pode ser administrado o mínimo necessário do medicamento, sob o ponto de vista terapêutico reduzindo assim os efeitos colaterais e o risco de dependência. Em particular, as combinações dos agonistas e dos antagonistas de opióides são vantajosas no que respeita aos reduzidos efeitos colaterais e, além disso, reduz o risco do abuso.

#### PRINCÍPIOS ACTIVOS

De acordo com a presente invenção, os agonistas de opióides compreendem todos os compostos que pertencem à

classe NO2A de analgésicos opióides de acordo com a classificação ATC da OMS e demonstram efeitos terapêuticos na aplicação, de acordo com a presente invenção. De preferência, selecciona-se um agonista de opióide no grupo de morfina, oxycodona, hidromorfona, propoxifeno, nicomorfina, di-hidrocodeína, diamorfina, papavereto, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina e os seus derivados, metadona, dextropropoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol e hidrocodona. Outros exemplos de analgésicos utilizáveis de acordo com a presente invenção são meperidina, oximorfona, alfaprodina, anileridina, dextromoramida, metopona, levorfanol, fenazocina, etoheptazina, propiram, profadol, fenampromida, tiambuteno, folcodeína, codeína, di-hidrocodeinona, fentanilo, 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-A'-ciclo-hexeno, oxima de 3-dimetilamino-0-(4-metoxifenil-carbamoil)-propiofenona,  $(-)\beta$ -2'-hidroxi-2,9-dimetil-5-fenil-6,7-benzomorfano,  $(-)$ 2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-9-metil-5-fenil-6,7-benzomorfano, pirinitramida,  $(-)\alpha$ -5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfano, 1-(2-di-metil-amino-etil)-4,5,6,7-tetra-hidro-3-metil-4-oxo-6-fenil-indol-2-carboxilato de etilo, 1-benzoilmetil-2,3-dimetil-3-(m-hidroxifenil)-piperidina, N-alil-7 $\alpha$ -(1-R-hidroxi-1-metil-butil)-6,14-endo-etanotetra-hidronororipavina,  $(-)$ 2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfano, noracilmetadol, feno-peridina,  $\alpha$ -dl-metadol,  $\alpha$ -1-metadol,  $\beta$ -dl-acetilmetadol,  $\alpha$ -1-acetil-metadol e  $\beta$ -1-acetilmetadol.

Os agonistas de opióides analgesicamente eficazes e especialmente preferidos são oxycodona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, metadona, oximorfona, fentanilo e sufentanilo. Os enquadramentos mais preferidas incluem oxycodona ou morfina.



De acordo com a presente invenção, os antagonistas compreendem compostos que contra-actua a acção dos agonistas de opióides (como definido anteriormente). Esses compostos também podem ser encontrados na classificação ATC da OMS. De acordo com a presente invenção, preferem-se os compostos que, após a aplicação, de acordo com a presente invenção, reduzem os efeitos colaterais, os efeitos de habituação e o potencial de dependência causado pelos agonistas de opióides. Os antagonistas podem compreender, entre outros, naltrexona, naloxona, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxoneazineno, metilnaltrexona, cetilciclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6- $\beta$ -naloxol e 6- $\beta$ -naltrexol.

Os antagonistas especialmente preferidos incluem naltrexona, nalmefeno e naloxona. Os mais preferidas incluem naloxona.

Os enquadramentos especialmente preferidos da presente invenção compreendem a combinação de oxicodona e naloxona numa forma farmacêutica oral de libertação sustentada. De preferência, a oxicodona está presente em excesso em relação à quantidade de dose unitária de naloxona.

No caso da oxicodona e da naloxona, as razões preferíveis de peso entre agonista e antagonista estão dentro do intervalo de relação em peso de 25:1 no máximo, de preferência de 20:1 no máximo, especialmente preferido no intervalo de relação em peso de 15:1 e 10:1 e mais preferido de 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 e 1:1.

As quantidades absolutas de agonista e antagonista a serem usadas dependem da escolha dos compostos activos. De preferência, o agonista e o antagonista são libertados da

preparação farmacêutica somente de maneira independente e invariável.

Se se utiliza oxicodona e naloxona para a preparação da combinação, utiliza-se preferencialmente entre 10 e 150 mg, especialmente e de preferência entre 10 e 80 mg de oxicodona (quantidades normalmente utilizadas) e de preferência entre 1 e 50 mg de naloxona por dose unitária.

Noutros enquadramentos preferidos da presente invenção, as preparações podem compreender entre 5 e 50 mg de oxicodona, entre 10 e 40 mg de oxicodona, entre 10 e 30 mg de oxicodona ou aproximadamente 20 mg de oxicodona. As combinações preferidas da presente invenção também podem compreender preparações com entre 1 e 40 mg de naloxona, entre 1 e 30 mg de naloxona, entre 1 e 20 mg de naloxona ou entre 1 e 10 mg de naloxona por dose unitária.

De preferência, a razão entre oxicodona e naloxona tem de ser escolhida de maneira que os perfis de libertação adequados de ambos os princípios activos estejam garantidos e que o agonista possa demonstrar o seu efeito terapêutico, enquanto a quantidade de antagonista é escolhida de maneira que os efeitos de promoção de habituação ou de dependência e os efeitos colaterais do agonista sejam reduzidos ou eliminados, sem afectar (substancialmente) o efeito terapêutico do agonista. De acordo com a presente invenção, o desenvolvimento da habituação e da dependência, assim como da obstipação e da insuficiência respiratória deve ser considerado como efeitos colaterais dos agonistas de opióides terapeuticamente eficazes.

No contexto da presente invenção, podem ser usados todos os tipos de sais aceitáveis sob o ponto de vista

farmacêutico e os seus derivados (incluindo pró-fármacos) do princípio activo, em vez de ou em conjunto com o princípio activo não modificado, em quantidades equivalentes à quantidade do princípio activo não modificado como indicado aqui.

A oxycodona e a naloxona podem estar presentes como os seus cloridratos, sulfatos, bissulfatos, tartaratos, nitratos, citratos, bitartaratos, fosfatos, malatos, maleatos, bromidratos, iodidratos, fumaratos ou succinatos.

#### FORMAS FARMACÊUTICAS

O opióide é dado numa forma farmacêutica oral. A forma farmacêutica oral é designada como uma preparação de libertação sustentada ou pode ser uma combinação de uma forma farmacêutica oral de libertação imediata e de libertação sustentada. A forma farmacêutica pode, portanto, por exemplo, compreender uma porção de libertação sustentada com um revestimento externo de uma formulação de libertação imediata. O princípio activo pode ser o mesmo ou pode ser diferente em porções diferentes.

Em certos enquadramentos, as formas farmacêuticas orais da presente invenção compreendem um opióide combinado com excipientes, isto é, substâncias veiculares orgânicas ou inorgânicas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, adequadas para administração oral conhecidas na técnica. Os veículos adequados aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem soluções de sal em água, alcoóis, goma arábica, óleos vegetais, alcoóis benzílicos, polietileno-glicóis, géis, hidratos de carbono tais como lactose, amilose ou amido, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, óleo perfumado, hidrocarbonetos

digeríveis de cadeia longa substituídos ou não substituídos como monoglicéridos e diglicéridos de ácidos gordos, ésteres de ácido gordo de pentaeritritol, polímeros hidrofílicos ou hidrofóbicos como celulose e derivados da celulose, como alquilcelulose ou hidroxialquilcelulose, resinas acrílicas como os polímeros conhecidos sob o nome comercial de Eudragit®, assim como polivinilpirrolidona. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e, se desejado, misturadas com agentes auxiliares, por exemplo, lubrificantes, conservantes, estabilizantes, agentes de molhagem, emulsionantes, sais para influenciar os tampões de pressão osmótica, corantes, aromatizantes e/ou substâncias aromáticas.

As composições farmacêuticas orais da presente invenção podem estar sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, líquidos, gotas, cápsulas de gelatina, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, formulações multiparticuladas, incluindo pós dispersíveis, grânulos, péletes, esferóides em matriz, pérolas ou pérolas inertes revestidas, emulsões, cápsulas duras ou moles ou xaropes ou elixires, micropartículas (ex., microcápsulas, microesferas e similares), assim como comprimidos bucais.

As composições orais podem ser preparadas de acordo com processos conhecidos na técnica e essas composições podem conter um ou mais agentes seleccionados a partir do grupo que consiste em excipientes inertes, não tóxicos, aceitáveis, sob o ponto de vista farmacêutico, adequados para o fabrico de comprimidos. Tais excipientes incluem, por exemplo, um diluente inerte como lactose; agentes granuladores ou desintegradores como amido de milho; agentes aglomerantes como amido; e agentes lubrificantes como estearato de magnésio. Os comprimidos podem não ser

revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para terem bom aspecto ou para uma libertação retardada dos princípios activos. As formulações de uso oral podem também ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura, em que os princípios activos são misturados com um diluente inerte.

As suspensões aquosas contêm, de preferência, o opióide numa mistura que contém um ou mais excipientes adequados como agentes de suspensão, por exemplo, gomas sintéticas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico como hidroxipropilmetilcelulose ou gomas naturais. As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo a combinação de medicamentos identificada antes em óleo vegetal ou óleo mineral. As suspensões oleosas podem conter agentes espessantes como cera de abelha ou álcool cetílico. Pode ser usado um xarope ou um elixir quando se utiliza um veículo adoçado.

As composições farmacêuticas orais da presente invenção compreendem quantidades efectivas de opióide (pelo menos um de cada) em formulações de libertação sustentada. Por exemplo, pode ser incluído na formulação um veículo de libertação prolongada para providenciar a libertação de um antagonista de opióide ao longo de um período de 12 a 24 horas. Como usado aqui, uma quantidade efectiva de opióide significa que a quantidade é suficiente para proporcionar o efeito terapêutico desejado dentro do período de tempo desejado. O efeito terapêutico também pode ser o efeito de um antagonista.

Por exemplo, a forma farmacêutica oral de libertação sustentada efectiva para 24 horas em condições de estado estável, inclui entre 1 a cerca de 640 mg de oxicodona ou de um de seus sais aceitáveis sob o ponto de vista

farmacêutico (por ex., cloridrato de oxicodona). De preferência, a forma farmacêutica oral de libertação sustentada inclui de cerca de 5 a cerca de 500 mg de oxicodona ou de um de seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, mais preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 320 mg de oxicodona ou de um de seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e ainda, mais preferivelmente, de cerca de 10 a cerca de 160 mg de oxicodona ou de um de seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Por exemplo, a forma farmacêutica oral de libertação sustentada, que é eficaz durante 12 horas em condições de estado estável, inclui entre cerca de 1 a cerca de 160 mg de oxicodona ou um de seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico (por ex., cloridrato de oxicodona).

Podem estar presentes outros opióides em quantidades que sejam equivalentes às quantidades de oxicodona mencionadas antes com relação ao efeito terapêutico desejado.

Em certas configurações preferidas, a forma farmacêutica oral inclui um material de libertação sustentada que é incorporado numa matriz em conjunto com pelo menos um opióide, para proporcionar a libertação sustentada do agente. O material de libertação sustentada pode ser hidrofóbico ou hidrofílico, conforme desejado. A forma farmacêutica oral da presente invenção pode ser preparada como grânulos, esferóides, multiparticulados de matriz, que compreendem pelo menos um opióide numa matriz de libertação sustentada, que pode ser compactada formando um comprimido ou encapsulado. A forma farmacêutica oral da presente invenção pode incluir opcionalmente outros

princípios aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico (por ex., diluentes, ligantes, corantes, lubrificantes).

Nalguns outros enquadramentos, a forma farmacêutica oral da presente invenção pode ser uma forma farmacêutica osmótica com uma composição de potenciação ou de deslocamento como uma das camadas de um núcleo de duas camadas para potenciar pelo menos um opióide da forma farmacêutica e uma composição de parede semipermeável circundando o núcleo, em que a parede tem pelo menos um meio de saída ou uma passagem para administrar pelo menos um opióide da forma farmacêutica. De maneira alternativa, o núcleo da forma farmacêutica osmótica pode compreender um núcleo de camada única, incluindo um polímero de libertação controlada e pelo menos um opióide.

De preferência, as formas farmacêuticas da presente invenção proporcionam um efeito durante pelo menos cerca de 12 horas após a administração.

#### FORMULAÇÕES DE MATRIZ DE LIBERTAÇÃO SUSTENTADA

Nos enquadramentos preferidos da presente invenção, a formulação pode ser uma matriz com pelo menos um opióide interdisperso no veículo de libertação sustentada, para prover a libertação sustentada de pelo menos um opióide.

Uma lista dos materiais adequados de libertação sustentada que podem ser incluídos numa matriz de libertação sustentada de acordo com a presente invenção inclui materiais hidrofílicos e/ou hidrofóbicos, como gomas, éteres de celulose, resinas acrílicas, materiais derivados de proteínas, ceras, laca e óleos como o óleo de rícino hidrogenado e óleo vegetal hidrogenado. Contudo,

qualquer material de libertação sustentada, hidrofóbico ou hidrofílico, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, capaz de providenciar a libertação sustentada de pelo menos um opióide, pode ser usado de acordo com a presente invenção. Os polímeros de libertação sustentada preferidos incluem alquilceluloses como etilcelulose, polímeros e copolímeros de ácido acrílico e metacrílico; e éteres de celulose, especialmente hidroxialquilceluloses (especialmente hidroxipropilmetilcelulose) e carboxialquilceluloses. Os polímeros e copolímeros de ácido acrílico e metacrílico preferidos incluem metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, acrilato de etilo, metacrilato de trimetilamônioetilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina e ácido metacrílico, metacrilato de poli(metilo), poli[(anidro) de (ácido metacrílico)], polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anidrido do ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidilo. Alguns enquadramentos preferidos utilizam misturas de qualquer um dos materiais anteriores, de libertação sustentada, na matriz da presente invenção.

A matriz também pode incluir um ligante. Nesses enquadramentos, o ligante contribui, de preferência, para a libertação sustentada do opióide da matriz de libertação sustentada.

Caso esteja incluído mais um material ligante hidrofóbico, será preferivelmente seleccionado entre ceras naturais e sintéticas, ácidos gordos, alcoóis gordos e as suas misturas. Os exemplos incluem cera de abelha, cera de carnaúba, ácido esteárico e álcool de estearilo. Nalguns enquadramentos preferidos, uma combinação de dois ou mais



materiais ligantes hidrofóbicos está incluída nas formulações da matriz.

Os materiais ligantes hidrofóbicos preferidos que podem ser usados, de acordo com a presente invenção, incluem hidrocarbonetos digeríveis de cadeia longa ( $C_8$ - $C_{50}$ , especialmente  $C_{12}$ - $C_{40}$ ), substituídos ou insubstituídos, como ácidos gordos, alcoóis gordos, ésteres de glicerilo de ácidos gordos, óleos minerais e vegetais, ceras naturais e sintéticas e polialquileno-glicóis. Os hidrocarbonetos com um ponto de fusão entre 25 ° e 90 °C são os preferidos. Entre os materiais ligantes de hidrocarbonetos de cadeia longa, são preferidos, em determinados enquadramentos, os alcoóis (alifáticos) gordos. A forma farmacêutica oral pode conter até 80 % (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto digerível de cadeia longa.

Nalguns enquadramentos, o material ligante hidrofóbico pode compreender ceras naturais ou sintéticas, alcoóis gordos (como álcool laurílico, miristílico, estearílico, cetílico, ou, de preferência, cetoestearílico), ácidos gordos incluindo ésteres de ácidos gordos, glicéridos de ácidos gordos (mono, bi e triglicéridos), gorduras hydrogenadas, hidrocarbonetos, ceras normais, ácido esteárico, álcool de estearilo e materiais hidrofóbicos e hidrofílicos com uma estrutura de hidrocarbonetos. As ceras adequadas incluem, por exemplo, a cera de abelha, cera de glicose, cera de óleo de rícino e cera de carnaúba. Para os propósitos da presente invenção, uma substância do tipo de cera é definida como qualquer material que normalmente é sólido à temperatura ambiente e tem um ponto de fusão entre cerca de 30 °C e cerca de 100 °C.

Nalguns enquadramentos preferidos, a forma farmacêutica

compreende uma matriz de libertação sustentada compreendendo pelo menos um opióide e pelo menos uma hidroxialquilcelulose solúvel em água, pelo menos um álcool alifático  $C_{12}-C_{36}$ , especialmente  $C_{14}-C_{22}$  e, eventualmente, pelo menos um polialquilenoglicol. A hidroxialquilcelulose é, de preferência, uma hidroxi-alkuilcelulose  $C_1-C_6$ , como hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e, especialmente, hidroxietilcelulose. A quantidade de pelo menos uma hidroxialquilcelulose na presente forma farmacêutica oral pode ser determinada, *inter alia*, pela proporção exacta de libertação do opióide necessário.

Nalguns outros enquadramentos preferidos, a forma farmacêutica compreende uma matriz de libertação sustentada compreendendo pelo menos um opióide e pelo menos uma resina acrílica, pelo menos um álcool alifático  $C_{12}-C_{36}$ , especialmente  $C_{14}-C_{22}$  e, como opção, pelo menos um polialquilenoglicol. A resina acrílica inclui os 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. Em determinados 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 na técnica, estando descritos como copolímeros totalmente polymerizados de ésteres dos ácidos acrílico e metacrílico com baixo teor de grupos de amónio quaternário. De preferência, a resina acrílica é um polímero acrílico ou

um copolímero acrílico como o copolímero de poli(met)acrilato ou ácido metacrílico - acrilato de etilo ou poli(met)acrilato copolimerizado com cloreto de (met)acrilato de trimetil-amónio, como o poli(met)acrilato com 5 % de cloreto de metacrilato de trimetil-amónio. A quantidade de pelo menos uma resina acrílica na presente forma farmacêutica oral pode ser determinada, *inter alia*, pela proporção exacta de libertação de opióide necessária. Para se obter um perfil de dissolução desejável, pode ser necessário incorporar dois ou mais copolímeros de metacrilato de amónio com diferentes propriedades físicas, como diferentes proporções molares entre os grupos de amónio quaternário e os ésteres (met)acrílicos neutros. Determinados polímeros do tipo de éster do ácido metacrílico são usados na preparação de matrizes dependentes do pH, que podem ser usadas de acordo com a presente invenção. Por exemplo, existe uma família de copolímeros sintetizados a partir do copolímero do ácido metacrílico e dietilaminoetilo ou metacrilatos poliméricos, comercialmente disponíveis como Eudragit® da Röhm Tech, Inc. Existem vários tipos diferentes de Eudragit®. Por exemplo, a Eudragit E é um exemplo de um copolímero do ácido metacrílico que não aumenta de volume a um pH < 5,7 e é solúvel a um pH aproximadamente > 6. O Eudragit S não aumenta de volume a um pH aproximadamente < 6,5 e é solúvel a um pH aproximadamente > 7. O Eudragit RL e o Eudragit RS aumentam de volume na água e a quantidade de água absorvida por estes polímeros é dependente do pH; contudo, as formas farmacêuticas com Eudragit RL e Eudragit RS são independentes do pH. Em certas enquadramentos preferidos, a matriz acrílica compreende uma mistura de duas resinas acrílicas comercialmente disponíveis na Rohm Pharma com os nomes comerciais de Eudragit® RL30D e Eudragit® RS30D, respectivamente. O Eudragit® RL30D e o Eudragit® RS30D são

copolímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos, com baixo teor de grupos de amónio quaternário, sendo neutra a razão molar dos grupos de amónio em relação aos ésteres (met)acrílicos neutros remanescentes, sendo 1:20 no Eudragit® RL30D e 1:40 no Eudragit® RS30D. O peso molecular médio é de cerca de 150.000. As indicações de código RL (alta 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 pelos mesmos aumentam de volume e são permeáveis em soluções aquosas e nos fluidos digestivos. As dispersões de Eudragit<sup>(R)</sup> RL/RS da presente invenção podem ser misturadas, em qualquer proporção desejada, de maneira a finalmente obter-se uma formulação de libertação sustentada com um perfil de dissolução desejado. As formulações de libertação sustentada desejáveis podem ser obtidas, por exemplo, a partir de matrizes de retardo derivadas de Eudragit® RL, Eudragit® RL e Eudragit® RS e Eudragit® RL e Eudragit® RS. É claro que os especialistas na matéria reconhecerão que também podem ser usados outros polímeros acrílicos, como por exemplo Eudragit® L.

O álcool alifático pode ser, por exemplo, o álcool laurílico, o álcool miristílico, o álcool cetosteárilico ou o álcool estearílico. Em enquadramentos particularmente preferidos da presente forma farmacêutica oral, contudo, pelo menos um dos álcoois alifáticos é o álcool cetílico ou o álcool cetosteárilico. A quantidade de álcool alifático na presente forma farmacêutica oral pode ser determinada, como antes, pela proporção exacta de libertação necessária de opióide. Também pode depender do facto de pelo menos um polialquilenoglicol estar presente ausente da forma farmacêutica oral. Na ausência de pelo menos um

polialquilenoglicol, a forma farmacêutica oral contém, de preferência, cerca de 20 % a cerca de 50 % (em peso) do álcool alifático. Quando um polialquilenoglicol está presente na forma farmacêutica oral, então o peso combinado do álcool alifático e do polialquilenoglicol constitui, de preferência, entre cerca de 20 % e cerca de 50 % (em peso) da forma farmacêutica total.

Num enquadramento preferido, a proporção entre, por exemplo, pelo menos uma hidroxialquilcelulose ou a resina acrílica e pelo menos um álcool alifático/polialquilenoglicol determina, de maneira considerável, a taxa de libertação do opióide da formulação. Em certos enquadramentos, é preferida uma proporção entre hidroxialquilcelulose e álcool alifático/polialquilenoglicol entre 1:1 e 1:4, sendo particularmente preferida a proporção de 1:2 a 1:3.

Em certos enquadramentos, o polialquilenoglicol pode ser, por exemplo, polipropilenglicol ou polietilenglicol, que é o preferido. O peso molecular médio de pelo menos um polialquilenoglicol está preferivelmente entre 1.000 e 15.000, especialmente entre 1.500 e 12.000.

Outra matriz de libertação sustentada adequada compreende uma alquilcelulose (especialmente etilcelulose), um álcool alifático  $C_{12}$  a  $C_{36}$  e, opcionalmente, um polialquilenoglicol.

Para além dos princípios activos anteriores, uma matriz de libertação sustentada também pode conter quantidades adequadas de outros materiais, por exemplo, diluentes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e agentes de deslizamento, que são

convencionais na técnica farmacêutica.

De maneira a facilitar a preparação de uma forma farmacêutica oral de libertação sustentada sólida, de acordo com a presente invenção, pode ser feita a incorporação do opióide na matriz, por exemplo:

- (a) pela formação de grânulos compreendendo pelo menos um material hidrofóbico e/ou hidrofílico como foi estabelecido antes (por ex., uma hidroxialquil-celulose ou uma resina acrílica solúvel em água) em conjunto com o opióide;
- (b) misturando os grânulos contendo pelo menos um material hidrofóbico e/ou hidrofílico com pelo menos um álcool alifático C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub> (e, no caso, outros componentes de matriz) e
- (c) eventualmente, comprimindo e formatando os grânulos.

Os grânulos podem ser formados por qualquer um dos procedimentos bem conhecidos dos especialistas na matéria da formulação farmacêutica. Por exemplo, num processo preferido, os grânulos podem ser formados pela granulação húmida da hidroxialquil-celulose/opiόide com água. Num enquadramento particularmente preferida deste processo, a quantidade de água adicionada durante a etapa de granulação húmida fica preferivelmente entre 1,5 e 5 vezes, especialmente entre 1,75 e 3,5 vezes o peso seco do opiόide.

Também se pode preparar uma matriz de libertação sustentada, por ex., com técnicas de granulação por fusão ou extrusão por fusão. Em geral, as técnicas de granulação por fusão envolvem a fusão de um material ligante

hidrofóbico normalmente sólido, por ex., uma cera e a incorporação nele de um medicamento em pó. Para obter uma forma farmacêutica de libertação sustentada, pode ser necessário incorporar um material hidrofóbico de libertação sustentada, por ex., etilcelulose ou um polímero acrílico insolúvel em água, no material ligante hidrofóbico de cera fundida. Encontram-se exemplos de formulações de libertação sustentada, preparadas por técnicas de granulação por fusão, por ex., na patente norte-americana N° 4.861.598.

O material ligante hidrofóbico adicional pode compreender uma ou mais substâncias termoplásticas do tipo de cera insolúvel em água, possivelmente misturada com uma ou mais substâncias termoplásticas do tipo de cera, sendo menos hidrofóbicas do que a referida uma ou mais substâncias do tipo de cera insolúvel em água na formulação devem ser praticamente não degradáveis nos fluidos gastrointestinais durante as primeiras fases da libertação. As substâncias ligantes do tipo de cera insolúveis em água úteis podem ser as que têm uma solubilidade em água inferior a cerca de 1:5.000 (p/p).

As formulações extrudidas que utilizam amido, como por exemplo a descrita na DE 19918325 A1 pode ser utilizada com vantagem no contexto da presente invenção.

A preparação de uma matriz adequada, extrudida por fusão, de acordo com a presente invenção pode, por exemplo, incluir as etapas de mistura de pelo menos um opióide, com um material de libertação sustentada e, preferivelmente, um material ligante, para se obter uma mistura homogênea. A mistura homogênea é então aquecida até uma temperatura suficiente para pelo menos amolecer a mistura de maneira suficiente para extrudi-la. A mistura homogênea resultante

é então extrudida, por ex., usando uma extrusora de rosca dupla, para a formação de filamentos. O extrudido é preferivelmente arrefecido e cortado em multipartículas, por quaisquer processos conhecidos na técnica. As multipartículas da matriz são então divididas em doses unitárias. O extrudido tem, de preferência, um diâmetro entre cerca de 0,1 e cerca de 5 mm e proporciona a libertação sustentada de pelo menos um opióide, por um período mínimo de aproximadamente 24 horas.

Um processo opcional para a preparação das formulações extrudidas por fusão da presente invenção inclui a medição directa, numa extrusora, de um material hidrofóbico de libertação sustentada, pelo menos um opióide e um material ligante opcional; o aquecimento da mistura homogénea; a extrusão da mistura homogénea para formar assim os filamentos; o arrefecimento dos filamentos contendo a mistura homogénea; o corte dos filamentos em multipartículas de matriz com dimensões entre aproximadamente 0,1 mm e cerca de 12 mm; e a divisão das referidas partículas em doses unitárias. Neste aspecto da presente invenção, realiza-se um processo de fabrico relativamente contínuo.

Pode-se incluir plastificantes, tal como os descritos antes, nas matrizes extrudidas por fusão. O plastificante é preferivelmente incluído entre aproximadamente cerca de 0,1 % e cerca de 30 % em peso da matriz. Se desejado, pode-se incluir outros excipientes farmacêuticos, como por ex., talco, mono ou polissacáridos, corantes, aromatizantes e lubrificantes nas matrizes de libertação sustentada da presente invenção. As quantidades incluídas dependerão das características desejadas a serem alcançadas.



O diâmetro da abertura da extrusora ou a porta de saída podem ser ajustados para variar a espessura dos filamentos extrudidos. Além disso, a parte de saída da extrusora não precisa de ser redonda; pode ser oblonga, retangular. Os filamentos de saída podem ser reduzidos a partículas usando um cortador com fio a quente ou uma guilhotina.

Um sistema de multipartículas da matriz extrudida por fusão pode estar, por exemplo, sob a forma de grânulos, esferóides ou péletes, dependendo do orifício de saída da extrusora. Para os propósitos da presente invenção, as expressões “multipartículas da matriz, extrudidas por fusão” e “sistema(s) de multipartículas da matriz extrudidas por fusão” e “partículas da matriz extrudidas por fusão” significam uma pluralidade de unidades, de preferência dentro de um intervalo de tamanho e/ou forma similar e contendo um ou mais princípios activos e um ou mais excipientes, de preferência incluindo um material hidrofóbico de libertação sustentada como descrito aqui. De preferência, as multipartículas da matriz, extrudidas por fusão estarão no intervalo entre aproximadamente 0,1 e cerca de 12 mm de comprimento, com um diâmetro entre aproximadamente 0,1 e cerca de 5 mm. Além disso, deve ser entendido que as multipartículas da matriz extrudidas por fusão podem ter qualquer forma geométrica dentro deste intervalo de dimensões. Em certas enquadramentos, o extrudido pode simplesmente ser cortado em comprimentos desejados e dividido em doses unitárias do agente activo sob o ponto de vista terapêutico sem necessidade da etapa de esferonização.

Num enquadramento preferido, as formas farmacêuticas orais são preparadas de maneira a incluírem uma quantidade efectiva de multipartículas da matriz, extrudidas por

fusão, dentro de uma cápsula. Por exemplo, uma pluralidade de multipartículas da matriz, extrudidas por fusão, pode ser colocada numa cápsula de gelatina numa quantidade suficiente para providenciar uma dose eficaz de libertação sustentada, quando ingerida e em contacto com o fluido gastrointestinal.

Noutro enquadramento, uma quantidade adequada de extrudido em multipartículas é compactada num comprimido oral usando os equipamentos convencionais para fabrico de comprimidos, utilizando técnicas padrão. As técnicas e as composições para o fabrico de comprimidos (compactados e moldados), cápsulas (gelatina mole e dura) e pílulas estão também descritas no Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Oso, editor), 1553-1593 (1980).

Ainda noutro enquadramento preferido, o extrudido pode ser moldado em comprimidos, como estabelecido na patente norte-americana N° 4.957.681 (Klimesch, et. al.).

Opcionalmente, os sistemas de multipartículas da matriz de libertação sustentada, os comprimidos ou as cápsulas podem ser revestidos com um revestimento de libertação sustentada como os revestimentos de libertação sustentada descritos aqui. Esses revestimentos incluem, de preferência, uma quantidade suficiente de material de libertação sustentada hidrofóbico e/ou hidrofílico para se obter um nível de ganho de peso entre aproximadamente 2 e cerca de 25 por cento, apesar da sobrecamada poder ser maior, dependendo, por exemplo, da taxa de libertação desejada.

As formas farmacêuticas da presente invenção podem ainda incluir combinações de multipartículas da matriz

extrudidas por fusão contendo pelo menos um opióide. Além disso, as formas farmacêuticas também podem incluir uma quantidade de um opióide activo sob o ponto de vista terapêutico, de libertação imediata para o imediato efeito terapêutico. O opióide de libertação imediata, que pode ser incorporado, por ex., como multipartículas em separado dentro de uma cápsula de gelatina ou podem ser revestidos na superfície, por exemplo, das multipartículas de matriz extrudidas por fusão.

O perfil de libertação sustentada das formulações extrudidas por fusão da presente invenção pode ser alterado, por exemplo, variando a quantidade do material de libertação sustentada, variando a quantidade de plastificante em relação aos demais constituintes da matriz, variando a quantidade de material hidrofóbico, pela inclusão de outros princípios activos ou excipientes ou alterando o processo de fabrico.

Noutros enquadramentos da presente invenção, preparam-se as formulações extrudidas por fusão sem a inclusão de pelo menos um opióide, que é adicionado depois ao extrudido. Essas formulações terão normalmente o opióide misturado em conjunto com o material da matriz extrudido e então a mistura será transformada em comprimidos, para providenciar uma formulação de libertação lenta. Estas formulações podem ser vantajosas, por exemplo, quando o agente activo sob o ponto de vista terapêutico, incluído nessas formulações, é sensível às temperaturas necessárias para o amolecimento do material hidrofóbico e/ou do material retardante.

Os sistemas de produção de extrusão por fusão típicos, adequados para uso de acordo com a presente invenção

incluem um adequado motor de accionamento da extrusora dotado de velocidade variável e controlo de torque constante, controles de arranque e paragem e um medidor. Além disso, o sistema de produção inclui uma consola de controlo da temperatura, incluindo sensores de temperatura, meios de arrefecimento e indicadores de temperatura em toda a extensão da extrusora. Além disso, o sistema de produção inclui uma extrusora do tipo de rosca dupla, que consiste em duas roscas interpenetrantes com rotações contrárias, dentro de um tambor cilíndrico com uma abertura ou fieira na sua saída. Os materiais de alimentação entram por meio de um depósito de alimentação e movimentam-se pelo tambor por meio das roscas, sendo forçados através da fieira transformando-se em filamentos, que são posteriormente transportados tal qual por meio de uma esteira de movimento contínuo, de maneira a permitir o arrefecimento e o direccionamento para um peletizador ou outro dispositivo adequado para transformar os filamentos extrudidos no sistema de multipartículas da matriz. O peletizador pode ser composto por rolos, facas fixas, cortadores rotativos. Os instrumentos e os sistemas adequados estão disponíveis em distribuidores como C.W. Brabender Instruments, Inc. de South Hackensack, Nova Jersey. Outros equipamentos adequados também serão familiares para os técnicos da matéria.

Na preparação de multipartículas da matriz extrudida por fusão como mencionado antes, a quantidade de ar incorporada no extrudido pode ser controlada, podendo ser alterada a taxa de libertação de pelo menos um opióide.

Assim, o produto extrudido por fusão é preparado de maneira que praticamente exclui o ar durante a fase de extrusão do processo. Isto pode ser feito, por exemplo,

usando uma extrusora de Leistritz com uma ligação para vácuo. As multipartículas da matriz extrudida preparadas de acordo com a presente invenção e usando uma extrusora Leistritz sob vácuo providenciam um produto extrudido por fusão dotado de características físicas diferentes. Em particular, o extrudido é praticamente não poroso quando aumentado, por ex., usando um microscópio electrónico de rastreio. Essas formulações praticamente não porosas podem proporcionar uma libertação mais rápida do princípio activo sob o ponto de vista terapêutico, em relação à mesma formulação preparada sem vácuo. Os micrográficos de rastreio electrónico de multipartículas da matriz preparadas usando uma extrusora a vácuo parecem muito leves quando comparadas com as multipartículas preparados sem vácuo. Observou-se que, pelo menos em determinadas formulações, o uso da extrusão a vácuo proporciona um produto de multipartículas de matriz extrudida mais dependente do pH do que sua formulação de contraparte preparada sem vácuo.

Alternativamente, o produto extrudido por fusão é preparado usando uma extrusora de rosca dupla Werner-Pfleiderer.

Em certos enquadramentos, adiciona-se um agente de esferonização ao granulado ou às multipartículas da matriz, e então é esferonizado para produzir esferóides de libertação sustentada. Os esferóides são então revestidos opcionalmente com um revestimento de libertação sustentada por processos descritos antes.

Os agentes de esferonização que podem ser usados para preparar as formulações de multipartículas da matriz da presente invenção incluem qualquer agente de esferonização

conhecido na técnica.

Preferem-se os derivados de celulose, sendo especialmente preferida a celulose microcristalina. Uma celulose microcristalina adequada é, por exemplo, o material comercializado como Avicel PH 1010 (marca comercial, FMC Corporation). O agente de esferonização está incluído, preferencialmente, em cerca de 1 % a 99 % em peso das multipartículas da matriz .

Em certos enquadramentos, para além do princípio activo e do agente de esferonização, os esferóides também podem conter um ligante. Os ligantes adequados, tal como polímeros solúveis em água e de baixa viscosidade, serão bem conhecidos pelos peritos na técnica farmacêutica. Contudo, prefere-se hidroxí(alquil inferior)celulose, solúvel em água, como hidroxí-propil-celulose. Além disso (ou alternativamente), os esferóides podem conter um polímero insolúvel em água, especialmente um polímero acrílico, um copolímero acrílico, tal como um copolímero de acrilato de etilo - ácido metacrílico ou etil-celulose.

Em certos enquadramentos, aplica-se um revestimento de libertação sustentada aos esferóides, grânulos ou multipartículas de matriz de libertação sustentada. Nesses enquadramentos, o revestimento de libertação sustentada pode incluir um material insolúvel em água como (a) uma cera, seja individualmente ou em mistura com um álcool gordo; ou (b) laca ou zeína. O revestimento deriva, de preferência, de uma dispersão aquosa do material hidrofóbico de libertação sustentada.

Em certos enquadramentos, é necessário revestir os esferóides, grânulos ou multipartículas da matriz de

libertação sustentada, compreendendo pelo menos um opióide e o veículo de libertação sustentada com uma quantidade suficiente da dispersão aquosa de, por ex., alquilcelulose ou polímero acrílico, para se obter um nível de ganho de peso de aproximadamente 2 % a aproximadamente 50 %, por exemplo, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 25 %, de maneira a obter uma formulação de libertação sustentada. O revestimento pode ser menor ou maior, dependendo, por ex., da taxa de libertação desejada, da inclusão do plastificante na dispersão aquosa e da maneira da sua incorporação. Os materiais celulósicos e os polímeros, incluindo as alquilceluloses, são materiais de libertação sustentada bem adaptados para o revestimento de esferóides, grânulos ou multipartículas da matriz de libertação sustentada de acordo com a presente invenção. Somente a título de exemplo, um polímero alquilcelulósico preferido é a etilcelulose, apesar do técnico saber que outros polímeros de celulose e/ou de alquilcelulose possam ser prontamente utilizados, individualmente ou em combinação, como o todo ou uma parte de um revestimento hidrofóbico de acordo com a presente invenção.

Uma dispersão aquosa comercialmente disponível de etilcelulose é o Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). O Aquacoat® é preparado dissolvendo a etilcelulose num dissolvente orgânico imiscível em água e depois emulsionando-o em água na presença de um tensioactivo e de um estabilizante. Após a homogeneização para gerar gotículas submicrónicas, o dissolvente orgânico evapora-se em vácuo para formar um pseudolátex. O plastificante não é incorporado no pseudolátex durante a fase de fabrico. Assim, antes de usá-lo como revestimento, é necessário misturar intimamente o Aquacoat® com o plastificante adequado antes do uso.

Outra dispersão aquosa da etilcelulose, comercialmente disponível, é a Surelease® (Colorcon, Inc., Weset Point, Pennsylvania, U.S.A.). Este produto é preparado pela incorporação do plastificante na dispersão durante o processo de fabrico. Prepara-se uma mistura homogénea de um polímero fundido a quente, um plastificante (sebacato de dibutilo) e um estabilizante (ácido oleico), que é então diluída com uma solução alcalina para se obter uma dispersão aquosa que pode ser aplicada directamente aos esferóides, grânulos ou multipartículas de matriz de libertação sustentada.

Noutros enquadramentos preferidos da presente invenção, o material de libertação sustentada que compreende o revestimento de libertação sustentada é um polímero acrílico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo 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 do ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero metacrilato de aminoalquilo, poli(anidro do ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidilo. Os polímeros acrílicos úteis são as resinas conhecidas sob o nome comercial de Eudragit®, comercialmente disponível na Rohm Pharma. Estas resinas acrílicas podem ser fabricadas para proporcionarem uma proporção de libertação do princípio activo dependente ou independente do pH.

Além dos princípios activos anteriores, os esferóides, grânulos ou multipartículas de matriz também podem conter



quantidades adequadas de outros materiais, por ex., 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 da formulação, se desejado. As quantidades destes materiais adicionais serão suficientes para proporcionar os efeitos desejados na formulação desejada.

Exemplos específicos de veículos e excipientes oralmente aceites que podem ser usados para formular as formas farmacêuticas orais estão descritos no Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Foi ainda constatado que, a adição de uma pequena quantidade de talco ao revestimento de libertação sustentada reduz a tendência da dispersão aquosa de se tornar pegajosa durante o processo e actua como agente de polimento.

Se a oxicodona for usada para a preparação da formulação escolhida, a matriz, compreende pelo menos uma resina acrílica e pelo menos um álcool alifático  $C_{12}-C_{36}$ , como descrito antes. A preparação é preferencialmente realizada pelo processo de granulação descrito antes, com as quantidades preferidas dos ingredientes descritas antes.

Se a oxicodona e a naloxona forem usadas para uma preparação de combinação, a formulação é escolhida para garantir que os compostos activos sejam libertados da preparação de maneira sustentada, independente e invariante. De preferência, essas formulações devem ter armazenamento estável.

As expressões “libertados da preparação de maneira sustentada, independente e invariante” e “armazenamento estável” tal como usados aqui, são definidos como na PCT/EP 03/03541.

Se a oxicodona e a naloxona forem usadas para uma preparação de combinação, a formulação é escolhida de maneira a compreender uma matriz de libertação que tenha a característica de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume na água ou num tampão e não é erosiva, como definido na PCT/EP 03/0354.

Se a oxicodona e a naloxona forem usadas para uma preparação de combinação, é especialmente preferida uma formulação que compreenda etilcelulose ou Surelease® E-7-7050 como substância constitutiva da matriz, álcool estearílico como álcool gordo, estearato de magnésio como lubrificante, lactose como carga e povidona como auxiliar da granulação.

Essas preparações podem ser feitas todas como formas de aplicação comuns que, em princípio, são adequadas para formulações de libertação retardada e que garantem que os compostos activos sejam libertados da maneira descrita antes. São especialmente adequados os comprimidos, comprimidos em multicamadas e cápsulas. Outras formas de aplicação como grânulos ou pós podem ser usadas, mas somente essas formas de aplicação são admissíveis para providenciar um atraso suficiente e um comportamento de libertação como mencionado antes.

Essas preparações farmacêuticas podem também compreender revestimentos de películas. Contudo, tem de se garantir que os revestimentos de películas não influenciam

negativamente as propriedades de libertação dos compostos activos da matriz e a estabilidade na armazenagem dos compostos activos dentro da matriz. Esses revestimentos de películas podem ser coloridos ou podem compreender, se necessário, uma dosagem inicial dos compostos activos. Os compostos activos desta dosagem inicial serão imediatamente libertados, de maneira que o nível eficaz, sob o ponto de vista terapêutico, no plasma sanguíneo seja alcançado muito rapidamente.

Uma descrição detalhada da preparação destas preparações de uma combinação de oxicodona/naloxona pode ser vista na PCT/EP 03/03541.

#### Processo para a preparação das pérolas da matriz

As formas farmacêuticas de libertação controlada de acordo com a presente invenção também podem ser preparadas como formulações de pérolas da matriz. As pérolas da matriz incluem um agente de esferonização e pelo menos um opióide.

Os opióides compreendem, de preferência, aproximadamente 0,01 % a 99 % em peso da pérola da matriz em peso. É preferível que os opióides sejam incluídos como aproximadamente 0,1 % a 50 % em peso das pérolas da matriz.

Os agentes de esferonização que podem ser usados para preparar as formulações com uma matriz de pérolas da presente invenção incluem qualquer agente de esferonização conhecido na técnica. São preferidos os derivados de celulose, sendo a celulose microcristalina especialmente preferida. Uma celulose microcristalina adequada é, por exemplo, o material comercializado como Avicel PH 101 (Marca Comercial, FMC Corporation). O agente de

esferonização está preferivelmente incluído em cerca de 1 % a aproximadamente 99 % da em peso da matriz de pérolas.

Além do princípio activo e do agente de esferonização, os esferóides podem também conter um ligante. Os especialistas na matéria conhecerão os ligantes adequados, como os polímeros solúveis em água de baixa viscosidade. Contudo, são preferíveis as hidroxialquilceluloses inferiores solúveis em água, como a hidroxipropilcelulose.

Além dos opióides e do agente de esferonização, as formulações com uma matriz de pérolas da presente invenção podem incluir um material de libertação controlada como os descritos antes. Os materiais de libertação controlada preferidos para inclusão nas formulações com uma matriz de pérolas incluem os polímeros ou copolímeros de ácido acrílico e metacrílico e etilcelulose. Quando presente na formulação, o material de libertação controlada será incluído em quantidades entre aproximadamente 1 % a aproximadamente 80 %, em peso da matriz de pérolas. O material de libertação controlada está de preferência incluído na formulação de matriz de pérolas numa quantidade efectiva para providenciar a libertação controlada dos opióides da pérola.

Os auxiliares de processamento farmacêutico como os ligantes e diluentes podem estar incluídos nas formulações de matriz de pérolas. As quantidades destes agentes incluídos nas formulações variarão de acordo com o efeito desejado a ser apresentado pela formulação.

As pérolas da matriz podem ser revestidas com um revestimento de libertação controlada, incluindo um material de libertação controlada como os descritos antes.

O revestimento de libertação controlada pode ser aplicado com um ganho de peso entre aproximadamente 5 % e aproximadamente 30 %. A quantidade de revestimento de libertação controlada a ser aplicado varia de acordo com uma variedade de factores, por ex., a composição da matriz de pérolas.

As pérolas da matriz são geralmente preparadas pela granulação do agente de esferonização, em conjunto com, por ex., um agente de granulação húmida. O granulado é então esferonizado para produzir as pérolas da matriz. As pérolas da matriz são então opcionalmente revestidas com o revestimento de libertação controlada pelos processos mencionados aqui antes.

Outro processo para a preparação das pérolas da matriz, por exemplo, (a) pela formação de grânulos compreendendo pelo menos uma hidroxialquil-celulose solúvel em água e um opióide (b) misturando a hidroxialquil-celulose contendo grânulos com pelo menos um álcool alifático  $C_{12}$ - $C_{36}$ ; e (c) opcionalmente, comprimindo e moldando os grânulos. De preferência, os grânulos são formados por granulação húmida da hidroxialquil-celulose/opióide com água.

Ainda noutro enquadramento alternativo, o agente de esferonização, em conjunto com o princípio activo, podem ser esferonizados para formarem esferóides. É preferida a celulose microcristalina. Uma celulose microcristalina adequada é, por exemplo, o material comercializado como Avicel PH 101 (Marca Comercial, FMC Corporation). Nesses enquadramentos, para além do princípio activo e do agente de esferonização, os esferóides podem também conter um ligante. Os ligantes adequados, como os polímeros solúveis em água, de baixa viscosidade serão bem conhecidos pelos

especialistas na técnica farmacêutica. Contudo, são preferidas as hidroxi-alquilceluloses inferiores solúveis em água, como a hidroxi-propil-celulose. Além disso (ou alternativamente), os esferóides podem conter um polímero insolúvel em água, especialmente um polímero acrílico, um copolímero acrílico, como o copolímero de acrilato de etilo - ácido metacrílico, ou etil-celulose. Nesses enquadramentos, o revestimento de libertação sustentada geralmente incluirá um material insolúvel em água como (a) uma cera, presente individualmente ou em mistura com um álcool gordo; ou (b) laca ou zeína.

Num enquadramento especialmente preferido, a forma farmacêutica oral compreende um número efectivo de esferóides de libertação controlada contidos dentro de uma cápsula de gelatina.

Noutro enquadramento preferido da presente invenção, a forma farmacêutica de libertação sustentada compreende esferóides contendo o princípio activo revestido com um revestimento de libertação controlada, incluindo um material de libertação controlada. O termo esferóide é conhecido na técnica farmacêutica e significa, por ex., um grânulo esférico com diâmetro entre 0,1 mm e 2,5 mm ou entre 0,5 mm e 2 mm. O diâmetro pode ser maior ou menor que o mencionado antes.

Os esferóides são preferivelmente revestidos com película de um material de libertação controlada, que permite a libertação do opióide a uma taxa controlada em meio aquoso. O revestimento de película é escolhido de maneira a permitir, em combinação com as outras propriedades mencionadas, as desejadas taxas de libertação *in vitro*. As formulações com um revestimento de libertação

controlada da presente invenção, preferivelmente produzem uma película resistente e contínuo, que é suave e elegante, capaz de suportar pigmentos e outros aditivos de revestimento não tóxicos, inertes e não aderente.

#### FORMULAÇÕES DE REVESTIMENTO DE LIBERTAÇÃO SUSTENTADA

As formas farmacêuticas orais da presente invenção podem ser revestidas opcionalmente com um ou mais revestimentos adequados para a regulação da libertação para a protecção da formulação. Num enquadramento, os revestimentos são providenciados para permitir uma libertação tanto dependente como independente do pH, por ex., quando expostos ao fluido gastrointestinal. Quando se deseja um revestimento independente do pH, o revestimento é preparado para proporcionar a libertação ideal, independentemente das alterações de pH no fluido ambiental, por ex., no tracto GI, para evitar o comprometimento da dose. Outros enquadramentos preferidos, incluem um revestimento dependente do pH que liberta o antagonista opióide nas áreas desejadas do tracto gastrointestinal (GI), por ex., no estômago ou no intestino delgado. É também possível formular composições que libertam uma porção da dose numa área desejada do tracto GI, por ex., no estômago, e libertam o restante da dose noutra área do tracto GI, por ex., no intestino delgado.

As formulações de acordo com a presente invenção que utilizam revestimentos dependentes do pH também podem conferir um efeito de acção repetida, considerando que o medicamento não protegido é revestido por uma capa entérica, sendo libertado no estômago, enquanto o restante, sendo protegido pelo revestimento entérico é ainda libertado no tracto gastrointestinal. Os revestimentos que

são dependentes do pH podem ser usados de acordo com a presente invenção, incluindo um material de libertação controlada como, por ex., laca, ftalato de acetato de celulose (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropil-metilcelulose e copolímeros do éster do ácido metacrílico e zeína.

Noutro enquadramento preferido, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica sustentada, sólida, estabilizada, compreendendo o opióide revestido com um material hidrofóbico de libertação controlada de (i) uma alquilcelulose; (ii) um polímero acrílico; ou (iii) as suas misturas. O revestimento pode ser aplicado sob a forma de uma solução ou dispersão orgânica ou aquosa.

Em certos enquadramentos preferidos, o revestimento de libertação controlada é derivado de uma dispersão aquosa do material hidrofóbico de libertação controlada. O substrato revestido contendo o opióide (por ex., um núcleo de comprimido ou pérolas ou esferóides inertes sob o ponto de vista farmacêutico) é então curado até que seja atingido um ponto final em que o substrato proporcione uma dissolução estável. O ponto final de cura pode ser determinado pela comparação do perfil de dissolução (curva) da forma farmacêutica imediatamente após a cura com o perfil de dissolução (curva) da forma farmacêutica após a exposição a condições aceleradas de armazenagem de, por ex., pelo menos um mês a uma temperatura de 40 °C e a uma humidade relativa de 75 %. Estas formulações estão descritas em detalhes nas patentes norte-americanas N<sup>os</sup> 5.273.760 e 5.286.493. Outros exemplos de formulações e revestimentos de libertação sustentada que podem ser usados de acordo com a presente invenção, incluem as patentes norte-americanas do cessionário N<sup>os</sup> 5.324.351, 5.356.467 e 5.472.712.



Em enquadramentos preferidos, os revestimentos de libertação controlada incluem um plastificante como os descritos aqui a seguir.

Em certos enquadramentos, é necessário revestir o substrato compreendendo o opióide com uma quantidade suficiente de dispersão aquosa de, por ex., alquilcelulose ou polímero acrílico, para se obter um nível de ganho de peso entre aproximadamente 2 % e aproximadamente 50 %, por ex., cerca de 2 % a cerca de 25 %, de maneira a obter-se uma formulação de libertação sustentada. O revestimento pode ser menor ou maior, dependendo das propriedades físicas do princípio activo sob o ponto de vista terapêutico e da taxa desejada de libertação, da inclusão do plastificante nas dispersões aquosas e, por exemplo da maneira da sua incorporação.

#### Polímeros de alquilcelulose

Os materiais celulósicos e os polímeros, incluindo as alquilceluloses, são materiais de libertação controlada bastante adequados para o revestimento de substratos, por ex., pérolas ou comprimidos de acordo com a presente invenção. Somente a título de exemplo, um polímero alquilcelulósico preferido é a etilcelulose, apesar de o técnico conhecer outras celulosas e/ou partes de revestimentos hidrofóbicos de acordo com a presente invenção.

Uma dispersão aquosa, comercialmente disponível, de etilcelulose é o Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). O Aquacoat® é preparado dissolvendo a etilcelulose num dissolvente orgânico imiscível em água e depois emulsionando-o em água na presença de um

tensioactivo e de um estabilizante. Após a homogeneização para gerar gotículas submicrónicas, o dissolvente orgânico é evaporado em vácuo para formar um pseudolátex. O plastificante não é incorporado ao pseudolátex durante a fase de fabrico. Assim, antes de usá-lo como revestimento, é necessário misturar intimamente o Aquacoat® com um plastificante adequado antes do uso.

Outra dispersão aquosa da etilcelulose comercialmente disponível é a Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Este produto é preparado pela incorporação do plastificante na dispersão durante o processo de fabrico. Prepara-se um polímero termoestável, um plastificante (sebacato de dibutilo) e um estabilizante (ácido oleico) como uma mistura homogénea, que é então diluída com uma solução alcalina para se obter uma dispersão aquosa que pode ser aplicada directamente aos substratos.

#### Polímeros Acrílicos

Noutros enquadramentos preferidos da presente invenção, o material de libertação controlada que compreende o revestimento de libertação controlada é um polímero acrílico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo 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 do 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.

Em determinados enquadramentos preferidos, o polímero acrílico compreende um ou mais copolímeros de metacrilato de amônio. Os copolímeros de metacrilato de amônio são bem conhecidos na técnica e estão descritos como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres dos ácidos acrílico e metacrílico com baixo teor de grupos de amônio quaternário.

De maneira a obter um perfil desejável de dissolução, pode ser necessário incorporar dois ou mais copolímeros de metacrilato de amônio com diferentes propriedades físicas, como diferentes razões molares entre os grupos de amônio quaternário e os ésteres (met)acrílicos neutros.

Certos polímeros do tipo de éster do ácido metacrílico são úteis na preparação de revestimentos dependentes do pH que podem ser usados de acordo com a presente invenção. Por exemplo, existe uma família de copolímeros sintetizados a partir do copolímero do ácido dietil-aminoetil-metacrílico ou metacrilatos poliméricos, comercialmente disponíveis como Eudragit® da Röhm Tech, Inc. Existem vários tipos diferentes de Eudragit®. Por exemplo, Eudragit E é um exemplo de um copolímero do ácido metacrílico que não aumenta de volume a um pH < 5,7 e é solúvel a um pH aproximadamente > 6. O Eudragit S não aumenta de volume a um pH aproximadamente < 6,5 e é solúvel a um pH aproximadamente > 7. O Eudragit RL e o Eudragit RS aumentam de volume na água e a quantidade de água absorvida por estes polímeros é dependente do pH; contudo, as formas farmacêuticas revestidas com Eudragit RL e Eudragit RS são independentes do pH.

Em certos enquadramentos preferidos, o revestimento acrílico compreende uma mistura de duas lacas de resina acrílica comercialmente disponíveis na Rohm Pharma sob os

nomes comerciais de Eudragit® RL30D e Eudragit® RS30D, respectivamente. O Eudragit® RL30D e o Eudragit® RS30D são copolímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos, com baixos teores de grupos de amónio quaternário, a proporção molar dos grupos de amónio em relação aos ésteres (met)acrílicos neutros remanescentes é de 1:20 no Eudragit® RL30D e 1:40 no Eudragit® RS30D. O peso molecular médio é de cerca de 150.000. As indicações de código RL (alta permeabilidade) e RS (baixa permeabilidade) referem-se às propriedades de permeabilidade destes agentes. As misturas de Eudragit® RL/RS são insolúveis em água e em fluidos digestivos. Contudo, os revestimentos formados pelos mesmos aumentam de volume e são permeáveis em soluções aquosas e nos fluidos digestivos.

As dispersões Eudragit® RL/RS da presente invenção podem ser misturadas em qualquer proporção desejada, de maneira a finalmente obter-se uma formulação de libertação sustentada com o perfil de dissolução desejado. As formulações de libertação sustentada desejáveis podem ser obtidas, por exemplo, a partir de revestimentos retardantes derivadas de 100% de Eudragit® RL, 50% de Eudragit® RL e 50% de Eudragit® RS e 10% de Eudragit® RL : Eudragit® RS. É claro que os técnicos no assunto reconhecerão que também podem ser usados outros polímeros acrílicos, como por exemplo, Eudragit® L.

#### Plastificantes

Nos enquadramentos da presente invenção, em que o revestimento compreende uma dispersão aquosa de material hidrofóbico de libertação controlada, a inclusão de uma quantidade efectiva de um plastificante na dispersão aquosa

do material hidrofóbico aperfeiçoará ainda mais as propriedades físicas do revestimento de libertação controlada. Por exemplo, devido à etilcelulose ter uma temperatura de transição de vidro relativamente alta e não formar películas flexíveis em condições normais de revestimento, é preferível incorporar um plastificante no revestimento de etilcelulose contendo revestimento de libertação controlada antes de utilizá-lo como material de revestimento. Em geral, a quantidade de plastificante incluída numa solução de revestimento baseia-se na concentração do formador de película, por ex., a maior parte das vezes, entre aproximadamente 1 e aproximadamente 50 por cento em peso do formador de película. Contudo, a concentração do plastificante somente pode ser determinada adequadamente após experimentação cuidadosa com a solução particular de revestimento e o processo de aplicação.

Exemplos de plastificantes adequados para a etilcelulose incluem plastificantes insolúveis em água como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo e triacetina, apesar de ser possível o uso de outros plastificantes insolúveis em água (como os monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato ou óleo de rícino). O citrato de trietilo é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etilcelulose da presente invenção.

Exemplos de plastificantes adequados para os polímeros acrílicos da presente invenção incluem ésteres do ácido cítrico como o citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo e eventualmente 1,2-propileno-glicol. Outros plastificantes que provaram ser adequados para aumentar a elasticidade das películas formadas a partir de películas acrílicas como as soluções

de laca 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.

Foi ainda constatado que a adição de uma pequena quantidade de talco, ao revestimento de libertação controlada, reduz a tendência da dispersão aquosa de se colar durante o processamento e actua como um agente de polimento.

#### Preparação das formulações de pérolas revestidas

Quando se usa uma dispersão aquosa de material hidrofóbico para o revestimento de substratos, por ex., pérolas inertes sob o ponto de vista farmacêutico como as pérolas nu pariel 18/20, é possível então colocar uma pluralidade das pérolas resultantes, sólidas, estabilizadas, de libertação controlada, na cápsula de gelatina, numa quantidade suficiente para providenciar uma dose efectiva de libertação controlada quando ingerida e em contacto com um fluido ambiental, por ex., fluido gástrico ou meio de dissolução.

As formulações de pérolas de libertação sustentada, estabilizadas da presente invenção, libertam lentamente o antagonista de opióide, por ex., quando ingeridas e expostas aos fluidos gástricos, e depois aos fluidos intestinais. O perfil de libertação sustentada das formulações da presente invenção pode ser alterado, por exemplo, variando a quantidade de revestimento com a dispersão aquosa do material hidrofóbico de libertação controlada, alterando a maneira como o plastificante é

adicionado à dispersão aquosa do material hidrofóbico de libertação controlada, variando a quantidade de plastificante em relação ao material hidrofóbico de libertação controlada, pela inclusão de outros princípios ou excipientes ou alterando o processo de fabrico. O perfil de dissolução do produto final também pode ser modificado, por exemplo, aumentando ou reduzindo a espessura do revestimento de libertação controlada.

Os substratos revestidos com o agente activo sob o ponto de vista terapêutico são preparados, por ex., pela dissolução do agente activo sob o ponto de vista terapêutico em água e depois pulverizando a solução sobre o substrato, por exemplo pérolas nu pariel 18/20, usando um insensor de Wuster. Opcionalmente, também podem ser adicionados outros princípios antes do revestimento das pérolas, para auxiliar a ligação do opióide às pérolas e/ou para corar a solução. Por exemplo, um produto que inclui hidroxipropil-metilcelulose com ou sem corante (por ex., Opadry®, comercialmente disponível na Colorcon, Inc.) pode ser adicionado à solução e à solução misturada (por ex., durante cerca de 1 hora) antes da sua aplicação ao substrato. O substrato revestido resultante pode então ser opcionalmente revestido com um agente de barreira, para separar o princípio activo sob o ponto de vista terapêutico do revestimento hidrofóbico de libertação controlada.

Um exemplo de um agente de barreira adequado compreende a hidroxipropil-metilcelulose. Contudo, qualquer formador de película conhecido na técnica pode ser usado. É preferível que o agente de barreira não afete a taxa de dissolução do produto final.

Os substratos podem então ser revestidos com uma

dispersão aquosa do material hidrofóbico de libertação controlada. A dispersão aquosa do material hidrofóbico de libertação controlada ainda inclui, de preferência, uma quantidade efectiva de plastificante, por ex., citrato de trietilo. Podem ser usadas as dispersões aquosas pré-formuladas de etilcelulose, como Aquacoat® ou Surelease®. Se se utiliza Surelease®, não é necessário adicionar, em separado, um plastificante. De maneira alternativa, podem ser usadas dispersões aquosas pré-formuladas de polímeros acrílicos como Eudragit®.

As soluções de revestimento da presente invenção contêm, de preferência, para além do formador de película, um plastificante e um sistema dissolvente (isto é, água), um corante para proporcionar elegância e distinção ao produto. Pode-se adicionar cor à solução do agente activo sob o ponto de vista terapêutico em vez de ou em adição à dispersão aquosa do material hidrofóbico. Por exemplo, pode-se adicionar cor a Aquacoat® por meio do uso de dispersões de cores à base de álcool ou propileno-glicol, lacas de alumínio moídas e opacificantes como dióxido de titânio com a adição de cor com cisalhamento à solução do polímero solúvel em água e então usando baixo cisalhamento com o Aquacoat® plastificado. De maneira alternativa, qualquer processo adequado para dar cor às formulações da presente invenção pode ser usado. Os princípios adequados para dar cor à formulação, quando se usa uma dispersão aquosa de um polímero acrílico, incluem dióxido de titânio e pigmentos coloridos, como pigmentos de óxido de ferro. Contudo, a incorporação de pigmentos pode aumentar o efeito retardado do revestimento.

A dispersão aquosa plastificada do material hidrofóbico de libertação controlada pode ser aplicada no substrato,



compreendendo o princípio activo sob o ponto de vista terapêutico por pulverização, usando qualquer equipamento de pulverização conhecido na técnica. Num processo preferido, usa-se um sistema de Wurster de leito fluidizado no qual um jacto de ar, injectado a partir de baixo, fluidiza o material principal e efectua a secagem, enquanto o revestimento do polímero acrílico é pulverizado sobre o mesmo. É aplicada, preferencialmente, uma quantidade suficiente da dispersão aquosa do material hidrofóbico para se obter uma libertação controlada pré-determinada do referido agente activo sob o ponto de vista terapêutico quando o referido substrato revestido é exposto às soluções aquosas, por ex., o fluido gástrico, tendo em conta as características físicas do agente activo sob o ponto de vista terapêutico ou a maneira de incorporação do plastificante. Após o revestimento com o material hidrofóbico de libertação controlada, é opcionalmente aplicada às pérolas uma outra sobre-camada de um formador de película, como o Opadry®. Essa sobrecamada é providenciada, se necessário, de maneira a reduzir substancialmente a aglomeração das pérolas.

A libertação do agente activo sob o ponto de vista terapêutico da formulação de libertação sustentada da presente invenção pode ainda ser influenciada, isto é, ajustada para uma taxa desejada, pela adição de um ou mais agentes modificadores da libertação ou provendo uma ou mais passagens pelo revestimento. A proporção de material hidrofóbico de libertação controlada para o material solúvel em água é determinada, entre outros factores, pela taxa de libertação necessária e as características de solubilidade dos materiais seleccionados.

Os agentes modificadores da libertação que funcionam

como formadores de poros, podem ser orgânicos ou inorgânicos e incluem materiais que podem ser dissolvidos, extraídos ou lixiviados para formarem o revestimento no ambiente de utilização. Os formadores de poros podem compreender um ou mais materiais hidrofílicos como a hidroxipropil-metilcelulose.

Os revestimentos de libertação controlada da presente invenção também podem incluir agentes promotores de erosão, como amido e gomas.

Os revestimentos de libertação controlada da presente invenção também podem incluir materiais úteis para a produção de lâminas microporosas no ambiente de utilização, como policarbonatos constituídos por poliésteres lineares de ácido carbónico, onde os grupos carbonato ocorrem novamente na cadeia polimérica.

O agente modificado da libertação também podem compreender um polímero semi-permeável. Em certos enquadramentos preferidos, o agente modificador da libertação é seleccionado entre hidroxipropil-metilcelulose, lactose, estearatos metálicos e misturas de quaisquer dos agentes mencionados antes.

Os revestimentos de libertação controlada da presente invenção também podem incluir um meio de saída, compreendendo pelo menos uma passagem ou orifício. A passagem pode ser formada pelos processos descritos na patente norte-americana N<sup>os</sup> 3.845.770; 3.916.889; 4.063.064 e 4.088.864. A passagem pode ter qualquer formato, por exemplo, redondo, triangular, quadrado, elíptico ou irregular.

Outro processo para a produção de formulações de pérolas de libertação sustentada, adequadas para administração de cerca de 24 horas é por meio do processo de estratificação de pó. A patente norte-americana N° 5.411.745 indica a preparação de formulações de morfina de 24 horas, preparadas por meio das técnicas de estratificação de pó, utilizando um auxílio ao processamento, que consiste essencialmente em lactose hidratada impalpável. As pérolas resultantes da estratificação de pó são preparadas por pulverização de uma solução aquosa de ligante sobre as pérolas inertes de maneira a providenciar uma superfície aderente e depois pulverizando um pó sobre as pérolas aderentes, pó esse que é uma mistura homogênea de sulfato de morfina e lactose hidratada impalpável. As pérolas são então secas e revestidas com um material hidrofóbico como os descritos aqui antes, de maneira a obter a libertação desejada do fármaco quando a formulação final for exposta aos fluidos do ambiente. É então encapsulada, por ex., uma quantidade adequada de pérolas de libertação controlada para prover a forma farmacêutica final que proporciona concentrações plasmáticas efectivas de morfina durante aproximadamente 24 horas.

#### FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA OSMÓTICA DE LIBERTAÇÃO SUSTENTADA

As formas farmacêuticas de libertação sustentada de acordo com a presente invenção também podem ser preparadas como formulações farmacêuticas osmóticas. As formas farmacêuticas osmóticas incluem, de preferência, um núcleo de camada dupla, que compreende uma camada de fármaco e uma camada de libertação ou de desprendimento, em que o núcleo de camada dupla é circundado por uma parede semi-permeável e, opcionalmente, tendo pelo menos uma passagem aí

disposta.

A expressão "passagem", tal como se utiliza para os fins da presente invenção, inclui uma abertura, orifício, furo, poro, elemento poroso através do qual o opióide pode ser bombado, difundido ou pode migrar através de uma fibra, tubo capilar, camada superficial porosa, inserção porosa, elemento microporoso ou composição porosa. A passagem pode também incluir um composto que vai erodir ou é lixiviado a partir da parede no ambiente de fluido usado para produzir pelo menos uma passagem. Os compostos representativos para a formação de uma passagem incluem ácido (poli)glicólico ou ácido poli(lático) erodível na parede; um filamento gelatinoso; um poli(álcool de vinilo) removível com água; compostos lixiviáveis como polissacáridos, ácidos, sais ou óxidos formadores de poros e removíveis com fluidos. Pode ser formada uma passagem pela lixiviação de um composto da parede, tal como sorbitol, sacarose, lactose, maltose ou frutose, para formar uma passagem porosa dimensional de libertação sustentada. A passagem pode ter qualquer forma, como redonda, triangular, quadrada ou elíptica para proporcionar a libertação sustentada medida de pelo menos um opióide da forma farmacêutica. A forma farmacêutica pode ser fabricada com uma ou mais passagens em relação espaçada em relação a uma ou mais superfícies da forma farmacêutica. Uma passagem e os equipamentos para a formação de uma passagem estão descritos nas patentes norte-americanas N<sup>os</sup> 3.845.770; 3.916.899; 4.063.064 e 4.088.864. As passagens que compreendem dimensões dimensionadas para a libertação sustentada, com formas e adaptadas como poros de libertação, formados por lixiviação aquosa para proporcionar um poro de libertação de taxa de libertação sustentada descritos nas patentes norte-americanas N<sup>os</sup> 4.20.098 e 4.285.987.

Em certos enquadramentos, o núcleo de duas camadas compreende uma camada de fármaco com pelo menos um opióide e uma camada de deslocação. Em certos enquadramentos a camada de fármaco pode também compreender pelo menos um hidrogel de polímero. O hidrogel de polímero pode ter um peso molecular médio entre cerca de 500 e cerca de 6.000.000. Exemplos de hidrogéis de polímeros incluem um polímero de maltodextrina de fórmula  $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$ , em que  $n$  representa 3 a 7.500 e o polímero de maltodextrina tem um peso molecular médio entre 500 e 1.250.000; um poli(óxido de alquilenos) representado, por ex., por um poli(óxido de etileno) e um poli(óxido de propileno) tendo peso molecular médio entre 50.000 e 750.000, e, mais especificamente, representado por um poli(óxido de etileno) com pesos moleculares médios de pelo menos 100.000, 200.000, 300.000 ou 400.000; uma carboxialquilcelulose, alcalina em que a parte alcalina é sódio ou potássio, o grupo alquilo é metilo, etilo, propilo ou butilo com peso molecular médio de 10.000 a 175.000; e um copolímero do ácido etileno-acrílico, incluindo ácido metacrílico e etacrílico com peso molecular médio entre 10.000 a 500.000.

Em certos enquadramentos da presente invenção, a camada de libertação ou de deslocamento compreende um osmopolímero. Exemplos de um osmopolímero incluem um elemento seleccionado no grupo que consiste em óxido de polialquilenos e carboxialquilcelulose. O óxido de polialquilenos tem um peso molecular médio de 1.000.000 a 10.000.000. O óxido de polialquilenos pode ser um elemento seleccionado num grupo que consiste em óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, com um peso molecular médio de 5.000.000, óxido de polietileno com um peso molecular médio de 7.000.000, óxido de polimetileno reticulado com um peso molecular médio de

1.000.000 e óxido de polipropileno com um peso molecular médio de 1.200.000. O osmopolímero típico, a carboxialquilcelulose compreende um elemento seleccionado num grupo que consiste em carboxialquilcelulose alcalina, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de potássio, carboxietilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de lítio, carboxietilcelulose de sódio, carboxialquil-hidroxi-alkilcelulose, carboximetil-hidroxi-etil-celulose, carboxietil-hidroxi-etil-celulose e carboximetil-hidroxi-propil-celulose. Os osmopolímeros usados para a camada de deslocamento exibem um gradiente de pressão osmótica ao longo da parede semi-permeável. Os osmopolímeros embebem o fluido na forma farmacêutica, aumentando assim de volume e expandindo-se como um hacrogel osmótico (também conhecido como osmogel), deslocando assim o opióide da forma farmacêutica osmótica.

A camada de deslocamento também pode incluir um ou mais compostos efectivos, conhecidos como osmoagentes e como solutos efectivos sob o ponto de vista osmótico. Estes embebem um fluido ambiental, por exemplo, do tracto gastrointestinal na forma farmacêutica e contribuem para a cinética de libertação da camada de deslocamento. Exemplos de compostos activos sob o ponto de vista osmótico compreendem um elemento seleccionado no grupo que consiste em sais osmóticos e hidratos de carbono osmóticos. Exemplos de osmoagentes específicos incluem cloreto de sódio, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, fosfato de lítio, cloreto de lítio, fosfato de sódio, sulfato de potássio, fosfato de potássio, glicose, frutose e maltose.

A camada de deslocamento (push layer) pode opcionalmente incluir uma hidroxipropilalkilcelulose com um peso molecular médio de 9.000 a 450.000. A

hidroxipropilalquilcelulose é representada por um elemento seleccionado no grupo que consiste em hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropiletil-celulose, hidroxipropilisopropilcelulose, hidroxipropilbutil-celulose e hidroxipropilpentilcelulose.

A camada de deslocamento pode opcionalmente incluir um corante ou corante não tóxico. Exemplos de corantes e pigmentos incluem os corantes de Food and Drug Administration Colorant (FD&C), tal como o corante azul FD&C N° 1, o corante vermelho FD&C N° 4, o óxido férrico vermelho, o óxido férrico amarelo, o dióxido de titânio, o negro de fumo e o anil.

A camada de deslocamento também pode opcionalmente incluir um antioxidante para inibir a oxidação dos princípios activos. Alguns exemplos de antioxidantes incluem um elemento seleccionado no grupo que consiste em ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, uma mistura de 2 e 3 terciário-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, isoascorbato de sódio, ácido di-hidroguarético, sorbato de potássio, bissulfato de sódio, meta-bissulfato de sódio, ácido sórbico, ascorbato de potássio, vitamina E, 4-cloro-2,6-butilfenol diterciário, alfa-tocoferol e galato de propilo.

Em certos enquadramentos alternativos, a forma farmacêutica compreende um núcleo homogéneo compreendendo o opióide, um polímero aceitável sob o ponto de vista farmacêutico (por ex., óxido de polietileno), opcionalmente um desintegrante (por ex., polivinilpirrolidona), opcionalmente um melhorador da absorção (por ex. um ácido gordo, um tensioactivo, um agente quelante, um sal biliar). O núcleo homogéneo é circundado por uma parede semi-

permeável dotada de uma passagem (como definido antes) para a libertação de pelo menos um opióide.

Em certos enquadramentos, a parede semi-permeável compreende um elemento seleccionado num grupo que consiste num polímero de éster de celulose, um polímero de éter de celulose e um polímero de éster-éter celulose. Polímeros de parede representativos compreendem um elemento seleccionado num 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 tri-alcenilatos de celulose e mono-, di e tri-alcinilatos de celulose. A poli(celulose) usada para a presente invenção tem um peso molecular médio de 20.000 a 7.500.000.

Outros polímeros semi-permeáveis para os objectivos da presente invenção compreendem acetato de dimetilcelulose e acetaldeído, etilcarbamato de acetato de celulose, metilcarbamato de acetato de celulose, diacetato de celulose, carbamato de propilo, dietilaminoacetato de acetato de celulose; poliamida semi-permeável; poliuretano semi-permeável; poliestireno sulfonado semi-permeável; polímero reticulado semi-permeável formado pela co-precipitação de um polianião e um policatião como descrito nas patentes norte-americanas N<sup>os</sup> 3.173.876; 3.276.586; 3.541.005; 3.541.006 e 3.546.876; polímeros semi-permeáveis como descrito por Loeb e Sourirajan na patente norte-americana N<sup>o</sup> 3.133.132; poliestirenos reticulados semi-permeáveis; poli(sulfonato de estireno sódico) reticulado semi-permeável; poli(cloreto de vinilbenziltrimetilo e amónio) reticulado semi-permeável; e polímeros semi-permeáveis que possuam uma permeabilidade fluida de  $2,5 \times 10^{-8}$  a  $2,5 \times 10^{-2}$  (cm<sup>2</sup>/h atm) expressa por atmosfera de diferença da pressão hidrostática ou osmótica através da



parede semi-permeável. Outros polímeros úteis na presente invenção são os conhecidos na técnica pelas patentes norte-americanas N<sup>os</sup> 3.845.770; 3.916.899 e 4.160.020; e no Handbook of Common Polymers, Scott, J.R. e W.J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

Em determinados enquadramentos, de preferência a parede semi-permeável não é tóxica, é inerte e mantém a sua integridade física e química durante a vida útil de libertação do fármaco. Em certos enquadramentos, a forma farmacêutica compreende um ligante. Um exemplo de um ligante inclui um polímero vinílico aceitável sob o ponto de vista terapêutico com um peso molecular médio entre 5.000 e 350.000, representado por um elemento seleccionado no grupo que consiste em poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinilpirrolidona), também conhecida como poli-n-vinilpirrolidona, poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona e copolímeros de poli-n-vinil-pirrolidona com um elemento seleccionado no grupo que consiste em acetato de vinilo, álcool vinílico, cloreto vinílico, fluoreto vinílico, butirato vinílico, laureato vinílico e estearato vinílico. Outros ligantes incluem, por exemplo, acácia, amido, gelatina e hidroxipropilalquilcelulose com peso molecular médio entre 9.200 e 250.000.

Em certos enquadramentos, a forma farmacêutica compreende um lubrificante, que pode ser usado durante o fabrico da forma farmacêutica para evitar aderência à parede do molde ou às faces do compactador. Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de sódio, ácido esteárico, estearato de cálcio, oleato de magnésio, ácido oleico, oleato de potássio, ácido caprílico, fumarato de estearilo e sódio e palmitato de magnésio.

Em certos enquadramentos preferidos, a presente invenção inclui uma composição terapêutica que compreende entre 1 e 640 mg de opióide, 25 a 500 mg de poli(óxido de alquilenos) com peso molecular médio entre 150.000 e 500.000, 1 a 50 mg de poli(vinilpirrolidona) com um peso molecular médio de 40.000 e entre 0 e aproximadamente 7,5 mg de um lubrificante.

Em certos enquadramentos, a presente invenção também providencia um processo para a administração de pelo menos um opióide, admitindo uma forma farmacêutica oral que compreende entre 1 e 640 mg de opióide, uma parede semi-permeável que é permeável ao fluido aquoso biológico e impermeável à passagem do opióide, cuja parede semipermeável circunda um espaço interno que compreende a composição opióide e uma composição de deslocação, compreendendo a composição opióide entre 1 e 640 mg de opióide, 25 a 500 mg de um poli(óxido de alquilenos) tendo um peso molecular médio entre 150.000 e 500.000, 1 a 50 mg de uma poli(vinilpirrolidona) com um peso molecular médio de 40.000 e 0 a 7,5 mg de um lubrificante, compreendendo a referida composição de deslocação entre 15 e 250 mg de um poli(óxido de alquilenos) de peso molecular médio entre 3.000.000 e 7.500.000, 0 a 75 mg de um osmoagente, 1 a 50 mg de uma hidroxialquilcelulose, 0 a 10 mg de óxido férrico, 0 a 10 mg de um lubrificante e 0 a 10 mg de antioxidante; e uma passagem no fluido de embebimento pela parede semi-permeável para a forma farmacêutica, fazendo com que a composição opióide possa ser administrada e a composição de deslocação se expanda e empurre a composição opióide pela passagem onde, por meio de operações combinadas da forma farmacêutica, o opióide é libertado numa dose efectiva sob o ponto de vista terapêutico a uma taxa controlada durante um período de tempo sustentado.

As formas farmacêuticas da presente invenção podem ser opcionalmente revestidas com um ou mais revestimentos adequados para a regulação da libertação ou para a protecção da formulação. Num enquadramento, os revestimentos podem permitir a libertação dependente ou independente do pH, por ex., quando expostos ao fluido gastrointestinal (GI). Quando for desejado um revestimento independente do pH, o revestimento é projetado para atingir a libertação óptima, independente das mudanças do pH no fluido ambiental, por ex., no tracto GI. Outros enquadramentos preferidos, incluem um revestimento dependente do pH, que liberta o opióide nas áreas desejadas do tracto GI, por ex., no estômago ou no intestino delgado, de maneira que seja provido um perfil de absorção capaz de providenciar pelo menos cerca de doze horas e, de preferência, cerca de vinte e quatro horas ou mais de efeito terapêutico no paciente. É também possível formular composições que libertam uma porção da dose numa área desejada do tracto GI, por ex., no estômago e que libertam a dose restante noutra área do tracto GI, por ex., no intestino delgado.

As formulações de acordo com a presente invenção que utilizam revestimentos dependentes do pH também podem conferir um efeito de acção repetida quando o fármaco não protegido estiver revestido sobre uma capa entérica e for libertado no estômago, enquanto o restante, estando protegido pela capa entérica, é libertado ainda mais abaixo no tracto gastrointestinal. Os revestimentos que são dependentes do pH e que podem ser usados de acordo com a presente invenção incluem um material de libertação sustentada como, por ex., laca, ftalato de acetato de celulose (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropil-metilcelulose e copolímeros do

éster do ácido metacrílico e zeína.

Em certos enquadramentos da presente invenção, está incluída na formulação uma quantidade efectiva de opióide, sob uma forma de libertação imediata. Incluindo essa quantidade efectiva de opióide sob uma forma de libertação imediata na dose unitária. Nesses enquadramentos, uma quantidade efectiva de opióide sob uma forma de libertação imediata pode ser revestida no comprimido da presente invenção. Por exemplo, quando a libertação prolongada de pelo menos um opióide da formulação é devida a um revestimento de libertação sustentada, a camada de libertação imediata seria revestida na parte superior do revestimento de libertação sustentada. Por outro lado, a camada de libertação imediata seria revestida na superfície dos comprimidos, em que pelo menos um opióide está incorporado numa matriz de libertação sustentada. Os peritos na técnica ainda reconhecerão outras formas alternativas para a incorporação da porção opióide de libertação imediata à formulação. Essas alternativas estarão incorporadas nas reivindicações anexas.

Os exemplos que se seguem ilustram algumas preparações preferidas.

Exemplo 1 - Produção de comprimidos com diferentes quantidades de oxycodona/naloxona numa matriz de difusão que não aumenta de volume, por granulação por pulverização.

As quantidades que se seguem, dos componentes listados, foram usadas para a produção de comprimidos de oxycodona/naloxona.

Preparação (designação)	Oxi/Nal-0	Oxi/Nal-5	Oxi/Nal-10
Oxicodona HCl	20,0 mg	20,0 mg	20,0 mg
Naloxona HCl	–	5,0 mg	10,0 mg
Lactose Flow Lac 100	59,25 mg	54,25 mg	49,25 mg
Povidona 30 Surelease®	5,0 mg 10,0 mg material sólido	5,0 mg 10,0 mg material sólido	5,0 mg 10,0 mg material sólido
Álcool estearílico	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg
Talco	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg

A mistura do polímero Surelease® E-7-7050 utilizada tinha a seguinte composição.

Surelease®

Etilcelulose 20 cps

Sebacato de dibutilo

Hidróxido de amónio

Ácido oleico

Dióxido de silício

Água

Para a produção de comprimidos, misturou-se, num misturador rotativo (Bohle), oxicodona HCl, naloxona HCl, Povidona 30 e Lactose Flow Lac 100 e depois granulou-se com pulverização com Surelease® E-7-7050 num dispositivo de granulação de leito fluidizado (GPCG3). O material foi peneirado num peneiro Comill 1,4 mm. Foi realizada mais uma etapa de granulação com álcool gordo fundido num misturador de alto cisalhamento (Collette).

Todos os núcleos de comprimidos produzidos por esta abordagem tinham um peso de 123 mg, com base na substância seca.

Exemplo 2 - Produção de comprimidos com oxicodona e naloxona, numa matriz de difusão, que não aumenta de volume, por extrusão:

As quantidades que se seguem, dos componentes listados, foram usadas para a produção de comprimidos de oxicodona/naloxona, de acordo com a presente invenção.

Preparação (designação)	Oxi/Nal-Extr
Oxicodona HCl	20 mg
Naloxona HCl	10 mg
Kollidon 30	6 mg
Lactose Flow Lac 100	49,25 mg
Etilcelulose 45 cps	10 mg
Álcool Estearílico	24 mg
Talco	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg

Misturou-se, num misturador rotativo (Bohle) as quantidades listadas de oxicodona HCl, naloxona HCl, etilcelulose 45 cps, Povidona 30, álcool estearílico e Lactose Flow Lac 100. Esta mistura foi depois extrudida numa extrusora de roscas duplas com rotações contrárias do tipo Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nurnberg, Alemanha). A temperatura da zona de aquecimento 1 foi de 25 °C, a da zona de aquecimento 2 foi de 50 °C, a das zonas de aquecimento 3 a 5 foi de 60 °C, a das zonas de aquecimento 6 a 8 foi de 55 °C, a da zona de aquecimento 9 foi de 60 °C e a da zona de aquecimento 10 foi de 65 °C. A velocidade de rotação da rosca foi de 150 revoluções por minuto (rpm), a temperatura de fusão resultante foi de 87 °C e a taxa de alimentação foi de 1,5 kg/h, com o diâmetro da abertura do bico de 3 mm. O material extrudido foi peneirado com um peneiro Frewitt de 0,68 x 1,00 mm. O extrudido moído foi então misturado com talco e estearato de magnésio que foram adicionados a um peneiro manual de 1 mm e depois compactado em comprimidos.

Em comparação com os comprimidos de oxicodona/naloxona, que também possuem a matriz de difusão, que não aumenta de volume, à base de Surelease®, produzida por granulação por pulverização (ver exemplo 1), as preparações extrudidas compreendem menos componentes.

Exemplo 3 - Perfil de libertação dos comprimidos de oxicodona/naloxona do exemplo 1:

A libertação dos compostos activos foi medida ao longo de um período de tempo de 12 horas, aplicando o método do cesto de acordo com a USP a um pH de 1,2 usando CLAR (cromatografia líquida de alta resolução). Foram ensaiados os comprimidos de Ox/Nal-0, Ox/Nal-5 e Ox/Nal-10.

Pode-se verificar no quadro que, no caso de uma matriz de difusão que não aumenta de volume, à base em Surelease®, as taxas de libertação de diferentes quantidades de oxicodona permanecem iguais (invariantes). Assim, são observados os perfis de libertação invariante para a naloxona para diferentes quantidades de oxicodona.

Tempo (min)	Ox/Nal-0	Ox/Nal-5-0	Ox/Nal-5-N	Ox/Nal-10-0	Ox/Nal-10-N
	Oxi	Oxi	Nal	Oxi	Nal
	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0
15	26,1	24,9	23,5	22,8	24,1
120	62,1	63	61	57,5	60,2
420	91,7	94,5	91,9	89,4	93,5
720	98,1	99,6	96,6	95,7	100,6

Os valores de libertação referem-se à oxicodona ou à naloxona (linha 2) e são dadas em percentagens. O valor médio para a libertação da naloxona em, por ex., 420 min, é de 92,7%. O desvio máximo em 420 min é de 1 %. Oxi e Nal significam oxicodona e naloxona e indicam o composto activo que foi medido.

Exemplo 4 - Perfil de libertação dos comprimidos de oxicodona/naloxona do exemplo 2 a valores diferentes de pH:

A libertação dos compostos activos dos comprimidos foi medida num período de tempo de 12 horas a pH 1,2 ou durante 1 hora a pH 1,2 e depois durante 11 horas a pH 6,5. As taxas de libertação foram determinadas pelo método do cesto de acordo com a USP usando CLAR.

Foram medidas as seguintes taxas de libertação durante 12 horas a pH 1,2:

Tempo (min)	Oxi/Nal-Extr-1,2-O	Oxi/Nal-Extr-1,2-N
	Oxi	Nal
0	0	0
15	24,1	24,0
120	62,9	63,5
420	92,9	93,9
720	96,9	98,1

Foram medidas as seguintes taxas de libertação durante 1 hora a pH 1,2 e durante 11 horas a pH 6,5:

Tempo (min)	Oxy/Nal-Extr-6,5-O	Oxy/Nal-Extr-6,5-N
	Oxy	Nal
0	0	0
60	48,1	49,2
120	65,0	64,7
240	83,3	81,8
420	94,1	92,3

As taxas de libertação referem-se à oxicodona e à naloxona (linha 2) e são dadas em percentagens. Oxi e Nal significam oxicodona e naloxona e indicam o composto activo



que foi medido.

Outros exemplos apropriados com uma combinação de oxicodona como agonista e naloxona como antagonista estão descritos na PCT/EP 03/03541.

Exemplos de referência 5 e 6 - Formulações de oxicodona de libertação sustentada, comprimidos de 10 e 20 mg.

Combinou-se Eudragit® RS 30D e Triacetina ao mesmo tempo que se fazia passar por um peneiro de 60 mesh e misturou-se sob baixo corte durante aproximadamente 5 minutos ou até se observar uma dispersão uniforme.

Depois, colocam-se quantidades adequadas de oxicodona HCl, lactose e povidona num recipiente granulador/secador de leite fluidizado (FBD) e a suspensão é pulverizada sobre o pó no leite fluidizado. Após a pulverização, o granulado é passado por um peneiro # 12, se necessário, para a redução de aglomerados. O granulado seco é colocado num misturador.

Entretanto, a quantidade necessária de álcool estearílico é fundida a uma temperatura aproximada de 70 °C. O álcool estearílico fundido é incorporado no granulado durante a mistura. O granulado encerado é transferido para um granulador/secador de leite fluidizado ou bandejas e deixa-se arrefecer para a temperatura ambiente ou uma temperatura inferior. O granulado arrefecido é então passado por um peneiro # 12. Depois, o granulado encerado é colocado num misturador e lubrificado com as quantidades necessárias de talco e estearato de magnésio durante aproximadamente 3 minutos, sendo então o granulado compactado em comprimidos de 125 mg numa máquina adequada

para compressão.

A fórmula dos comprimidos do exemplo 5 (comprimido de 10 mg) é apresentada no quadro que se segue:

Componente	mg/Comprimido	% (em peso)
Cloridrato de Oxycodona	10,0	8,0
Lactose (pulverizada a seco)	69,25	55,4
Povidona	5,0	4,0
Eudragit® RS 30D (sólidos)	10,0*	8,0
Triacetin®	2,0	1,6
Álcool estearílico	25,0	20,0
Talco	2,5	2,0
Estearato de magnésio	1,25	1,0
Total:	125,0	100,0

\*Aproximadamente 33,33 mg de dispersão aquosa de Eudragit® RS 30D são equivalentes a 10 mg da substância anidra Eudragit® RS 30D.

A fórmula para os comprimidos do exemplo 6 (comprimido de 20 mg) é apresentada no quadro a seguir:

Componente	mg/Comprimido
Cloridrato de oxycodona	20,0
Lactose (pulverizada a seco)	59,25
Povidona	5,0
Eudragit® RS 30D (sólidos)	10,0*
Triacetin®	2,0
Álcool estearílico	25,0
Talco	2,5
Estearato de Magnésio	1,25
Total:	125,0

Exemplo de referência 7 - Os comprimidos do exemplo 5 são então ensaiados quanto à dissolução por meio do método do cesto da USP, a 37 °C, a 100 RPM, na primeira hora 700 ml de fluido gástrico simulado a pH 1,2, depois mudado para 900 ml a pH 7,5. Os resultados são apresentados no quadro a seguir:

Tempo (Horas)	% Oxicodona dissolvida
1	38,0
2	47,5
4	62,0
8	79,8
12	91,1
18	94,9
24	98,7

Exemplo de referência 8 - Os comprimidos do exemplo 6 são então ensaiados quanto à dissolução por meio do método do cesto da USP a 3°C, a 100 RPM, na primeira hora 700 ml de fluido gástrico simulado a pH 1,2, depois mudado para 900 ml a pH 7,5. Os resultados são apresentados no quadro a seguir:

Tempo (Horas)	% Oxicodona dissolvida
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

Outros exemplos adequados com a oxicodona como agonista e os correspondentes dados *in vivo* estão descritos na EP

0576643.

Exemplo de referência 9 - Prepararam-se cápsulas de 160 mg, de oxicodona de libertação sustentada, durante 24 horas, com a fórmula apresentada a seguir:

Componente	mg/unidade
Oxicodona HCl	160
Ácido esteárico	80
Álcool estearílico	20
Eudragit RSPO	140
Total	400

A formulação anterior foi preparada de acordo com o seguinte procedimento:

1. Faz-se passar os flocos de álcool estearílico pelo moinho de impacto.
2. Mistura-se a oxicodona HCl, o ácido esteárico, o álcool estearílico e o Eudragit RSPO num misturador adequado.
3. Alimenta-se continuamente o material misturado numa extrusora de rosca dupla, a temperaturas elevadas e recolhem-se os filamentos resultantes numa tela transportadora.
4. Deixam-se os filamentos arrefecerem na tela transportadora.
5. Cortam-se os filamentos em péletes de 1 mm utilizando um peletizador.
6. Peneiram-se os péletes em finos e péletes de dimensões maiores até a uma dimensão aceitável de cerca de 0,8 a 1,4 mm de comprimento.
7. Enchem-se as cápsulas com um peso de enchimento de 400 mg/cápsula (enchimento de cápsulas de tamanho 00).

Exemplo de referência 10 - Os comprimidos do exemplo 9 são então ensaiados em relação à dissolução. Os péletes foram utilizados então no seguinte procedimento:

Dissolução UV por fibra óptica, usando o equipamento USP 1 (cesta) a 100 rpm em 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) e em 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) com monitorização a 282 nm.

Os parâmetros de dissolução para a formulação anterior estão indicados no quadro seguinte:

Tempo (horas)	% dissolvida em SGF	% dissolvida em SIF
1	32	20
2	47	28
4	66	42
8	86	60
12	93	70
18	95	77
24	95	80

Lisboa, 3 de Janeiro de 2011.

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Utilização de uma forma farmacêutica oral de libertação sustentada de um opióide, compreendendo uma mistura de um agonista de opióide seleccionado no grupo que compreende oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, metadona, oximorfona, fentanilo e sufentanilo, sob a forma de uma base livre ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um antagonista de opióide seleccionado no grupo que compreende naltrexona, nalmeveno e naloxona, sob a forma de uma base livre ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento de pacientes com síndrome das pernas inquietas (SPI).
  
2. Utilização de uma forma farmacêutica oral de libertação sustentada, de um opióide, compreendendo uma mistura de um agonista de opióide seleccionado no grupo que compreende oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, metadona, oximorfona, fentanilo e sufentanilo, sob a forma de uma base livre ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um antagonista de opióide seleccionado no grupo que compreende naltrexona, nalmeveno e naloxona, sob a forma de uma base livre ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento de pacientes com síndrome das pernas inquietas (SPI), que providencia um tratamento eficaz quando administrada de 12 em 12 horas, em estado estável.

3. Utilização de uma forma farmacêutica oral de libertação sustentada de um opióide, compreendendo uma mistura de um agonista de opióide seleccionado no grupo que compreende oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, metadona, oximorfona, fentanilo e sufentanilo, sob a forma de uma base livre ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um antagonista de opióide seleccionado no grupo que compreende naltrexona, nalmeveno e naloxona, sob a forma de uma base livre ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico caracterizada pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento de pacientes com síndrome das pernas inquietas (SPI), que providencia um tratamento eficaz quando administrada de 24 em 24 horas em estado estável.
4. Utilização, de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de a forma farmacêutica oral compreender oxicodona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
5. Utilização, de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo facto de a forma farmacêutica oral compreender morfina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
6. Utilização de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo facto de a forma farmacêutica oral compreender uma mistura de oxicodona e naloxona, sob a forma de uma base livre ou de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.
7. Utilização, de acordo com a reivindicação 6,

caracterizada pelo facto de a forma farmacêutica oral ser uma preparação farmacêutica estável na armazenagem e os compostos activos serem libertados da preparação de uma forma sustentada, invariante e independente.

8. Utilização, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizada pelo facto de a oxicodona estar presente em excesso em relação à quantidade da dose unitária de naloxona.
9. Utilização, de acordo com as reivindicações 6 a 8, caracterizada pelo facto de a naxolona estar presente numa quantidade que varia entre 1 e 50 mg.
10. Utilização, de acordo com as reivindicações 6 a 9, caracterizada pelo facto de a oxicodona estar presente numa quantidade que varia entre 10 e 150 mg, de preferência entre 10 e 80 mg.
11. Utilização, de acordo com as reivindicações 6 a 10, caracterizada pelo facto de a oxicodona e a naloxona estarem presentes numa proporção em peso que varia desde um máximo de 25:1, preferência desde um máximo de 20:1, 15:1, sendo especialmente preferida a proporção de 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 ou 1:1.

Lisboa, 3 de Janeiro de 2011.



## **RESUMO**

### **OPIÓIDES PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME DA PERNA INQUIETA**

A presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica opióide, oral, de liberação controlada, compreendendo pelo menos um opióide para o fabrico de um medicamento para o tratamento de pacientes com síndrome da perna inquieta (SPI).