

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

(22) Data de pedido: 2004.04.19	(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A.	
(30) Prioridade(s): 2003.04.21 US 464323 P	2, AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.04.28	LUXEMBOURG	LU
(45) Data e BPI da concessão: 2012.04.18 121/2012	(72) Inventor(es): HUA-PIN HUANG MARK CHASIN BENJAMIN OSHLACK GLENN VAN BUSKIRK VIJAY VASHI	US US US US US
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PRODUTOS INVOLÁVEIS PARA ADMINISTRAÇÃO DE OPIÓIDES E DE OUTROS FÁRMACOS APTOS PARA CONSUMO ABUSIVO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A ALGUMAS FORMAS DE REALIZAÇÃO QUE APRESENTAM UMA FORMA DE DOSAGEM QUE COMPREENDE UM GRANDE NÚMERO DE PARTÍCULAS OBTIDAS POR EXTRUSÃO QUE INCLUEM UM AGENTE ADVERSO OU ANTAGONISTA (¿ADVERSE AGENT¿) E UMA CAMADA DISTRIBUÍDA EM TORNO DAS PARTÍCULAS.

RESUMO**"PRODUTOS INVIOLÁVEIS PARA ADMINISTRAÇÃO DE OPIÓIDES E DE
OUTROS FÁRMACOS APTOS PARA CONSUMO ABUSIVO"**

A presente invenção refere-se a algumas formas de realização que apresentam uma forma de dosagem que compreende um grande número de partículas obtidas por extrusão que incluem um agente adverso ou antagonista ("adverse agent") e uma camada distribuída em torno das partículas.

DESCRIÇÃO

"PRODUTOS INVIOLÁVEIS PARA ADMINISTRAÇÃO DE OPIÓIDES E DE OUTROS FÁRMACOS APTOS PARA CONSUMO ABUSIVO"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os produtos farmacêuticos são, por vezes, objecto de abuso. Por exemplo, em comparação com a mesma dose administrada por via oral, uma determinada dose de agonistas opióides pode ser mais potente quando administrada por via parentérica. Algumas formulações podem ser violadas para se conseguir o agonista opióide nelas contido disponível para utilização ilícita. As formulações de agonistas opióides de libertação controlada são muitas vezes esmagadas por abusadores de drogas ou toxicodependentes para conseguirem os opióides que as mesmas contêm disponíveis para libertação imediata após administração oral ou parentérica.

Para impedir o abuso por via parentérica de agonistas opióides têm-se associado antagonistas opióides a determinados agonistas opióides. Na técnica anterior, tem-se utilizado a associação de pentazocina de libertação imediata e de naloxona em comprimidos obteníveis nos Estados Unidos, disponíveis no comércio como Talwin®Nx da Sanofi-Winthrop. Talwin®Nx contém cloridrato de pentazocina de libertação imediata equivalente a 50 mg base e cloridrato de naloxona equivalente a 0,5 mg base. Uma terapia com uma associação fixa composta por tilidina (50 mg) e naloxona (4 mg) foi disponibilizada na Alemanha para o controlo da dor desde 1978 (Valoron®N, Goedecke). A associação fixa de buprenorfina e de naloxona foi introduzida em 1991 na Nova Zelândia (Temgesic®Nx, Reckitt & Colman) para o tratamento da dor.

Purdue Pharma LP comercializa actualmente oxicodona de libertação constante ("sustained-release") em formas de

dosagem contendo 10, 20, 40 e 80 mg de cloridrato de oxicodona sob a designação comercial OxyContin.

As Patentes de invenção norte-americanas Nos 5 266 331, 5 508 042, 5 549 912 e 5 656 295 divulgam formulações de oxicodona de libertação constante.

A Patente de invenção norte-americana N°. 5 472 943 da autoria de Crain *et al.* descreve processos para potenciar a potência analgésica de agonistas opióides com acção bimodal ("acting bimodally") mediante a administração do agonista com um antagonista de opióides ou antagonista opióide.

As Patentes de invenção norte-americanas Nos 6 277 384, 6 475 494 e 6 375 957 da autoria de Kaiko *et al.*; e 6 228 863 da autoria de Colucci *et al.* estão direccionadas para diminuir o potencial abuso associado às formas de dosagem de analgésicos opióides.

A Publicação da Patente de invenção PCT N°. WO01/58451, intitulada "Formulações Invioláveis De Agonistas Opióides Orais", está direccionada para diminuir o potencial abuso associado com as formas de dosagem de analgésicos opióides mediante a inclusão de um antagonista opióide sequestrado em uma forma de dosagem de agonistas opióides.

Na arte continua a existir a necessidade de uma forma de dosagem oral que compreenda um agonista opióide que apresente reduzido potencial de abuso.

OBJECTIVOS E RESUMO DA INVENÇÃO

Constitui um objectivo da presente invenção fornecer uma forma de dosagem oral que inclua um antagonista opióide que impede realmente a libertação do antagonista opióide.

Constitui um objectivo de algumas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem oral que compreenda uma formulação de antagonistas opióides que seja útil para diminuir a potencialidade para o abuso de um agonista opióide.

Constitui um objectivo de algumas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem oral que compreenda uma formulação de antagonistas opióides que seja útil para diminuir o potencial abuso de um agonista opióide sem afectar os efeitos analgésicos do agonista opióide ou incorrer na possibilidade de precipitação de uma interrupção.

Constitui um objectivo de algumas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem oral que contenha uma dose eficaz de um agonista opióide e uma dose de um antagonista opióide que não mude ou não altere substancialmente a eficácia analgésica do agonista opióide quando se administra a forma de dosagem intacta por via oral. No entanto, se a forma de dosagem for violada, o antagonista opióide é substancialmente libertado e pode evitar o abuso mediante interferência com o efeito do agonista opióide.

Constitui um objectivo de algumas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem oral que contenha uma dose eficaz de um agonista opióide em uma forma de libertação controlada que não permita a total separação do agonista disponível para libertação imediata quando a forma de dosagem é violada.

Constitui um objectivo de algumas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem oral que contenha partículas de agonistas opióides e partículas de antagonistas sequestrados em que as partículas dos agonistas e as partículas dos antagonistas são semelhantes, por exemplo, no(a) aspecto, textura, odor, sabor, dureza, forma,

dimensão e/ou em uma associação desses caracteres, ou são praticamente indistinguíveis entre si através de uma ou mais dessas propriedades.

Constitui um objectivo de algumas formas de realização da presente invenção fornecer um processo para prevenir o abuso de uma forma de dosagem oral que compreenda um agonista opióide mediante a inclusão nessa forma de dosagem de um antagonista opióide que se apresenta sequestrado, por exemplo, não se apresenta biodisponível quando se administra a dose intacta, mas apresenta-se biodisponível quando a forma de dosagem é violada (por exemplo, em uma tentativa de mau uso da dose do agonista opióide).

Constitui um objectivo de algumas formas de realização da presente invenção fornecer um processo para o tratamento da dor em doentes humanos que compreenda a administração de uma forma de dosagem oral de um agonista opióide que revele potencial reduzido potencial de mau uso por via oral, parentérica, intranasal e/ou sublingual.

Os objectivos anteriores, entre outros, são alcançados pela presente invenção, que é dirigida em parte para uma forma de dosagem constituída por um grande número de partículas, por exemplo, partículas obtidas por extrusão, compreendendo cada uma dessas partículas um antagonista opióide disperso em uma matriz; e uma camada disposta em torno de cada uma dessas partículas, servindo a matriz e a camada para sequestrar (ou seja, evitam a libertação ou uma grande libertação) o antagonista opióide na forma de dosagem depois da exposição a um fluido circundante.

Em algumas formas de realização, a matriz compreende um material hidrofóbico. Em algumas outras formas de realização a camada compreende um material hidrofóbico.

Em algumas formas de realização, a presente invenção revela uma forma de dosagem farmacêutica para administração oral que compreende a) uma partícula, por exemplo, uma partícula obtida por extrusão, que inclui um antagonista opióide disperso em um primeiro material hidrofóbico; e b) uma camada que compreende um segundo material hidrofóbico disposto em torno dessa partícula, compreendendo o segundo material hidrofóbico, por exemplo, desde aproximadamente 2% até cerca de 30% do peso das partículas. Como alternativa, o segundo material hidrofóbico compreende desde aproximadamente 5% até cerca de 25%, desde aproximadamente 10% até cerca de 20%, desde aproximadamente 10% até cerca de 25%, desde aproximadamente 15% até cerca de 25%, desde aproximadamente 22% até cerca de 28%, ou desde aproximadamente 5% até cerca de 15% do peso das partículas.

Em algumas formas de realização, a presente invenção revela uma forma de dosagem farmacêutica para administração oral que compreende a) um grande número de partículas, por exemplo, partículas obtidas por extrusão, que compreendem um antagonista opióide disperso em um primeiro material hidrofóbico e uma camada que compreende um segundo material hidrofóbico disposto em torno de cada uma das partículas, compreendendo o segundo material hidrofóbico, por exemplo, desde aproximadamente 2% até cerca de 30% do peso das partículas; b) um grande número de partículas que compreendem um agonista opióide dispersado em um terceiro material hidrofóbico; e c) uma cápsula que contém o grande número de partículas do agonista opióide e o grande número de partículas do antagonista opióide. Como alternativa, o segundo material hidrofóbico compreende desde aproximadamente 5% até cerca de 25%, desde aproximadamente 10% até cerca de 20%, desde aproximadamente 10% até cerca de 25%, desde aproximadamente 15% até cerca de 25%, desde aproximadamente

22% até cerca de 28%, ou desde aproximadamente 5% até cerca de 15% do peso das partículas.

Em algumas formas de realização, a presente invenção está ainda direccionada para uma forma de dosagem que compreende um grande número de partículas que incluem uma primeira matriz e um agonista opióide; e um grande número de partículas, (por exemplo, partículas obtidas por extrusão) que incluem uma segunda matriz e um antagonista opióide, e uma camada disposta em torno de cada uma das partículas que contém o antagonista opióide, onde a segunda matriz e a camada servem para sequestrar o antagonista opióide após exposição a um fluido circundante.

Em algumas formas de realização, a matriz das partículas do antagonista opióide compreende um material hidrofóbico. Em algumas outras formas de realização, a camada sobre as partículas do antagonista opióide inclui um segundo material hidrofóbico. Em algumas formas de realização, tanto a matriz como a camada compreendem um material hidrofóbico.

Em algumas formas de realização, coloca-se uma camada em torno das partículas que contém o agonista opióide para produzir as partículas do agonista opióide similares quanto ao aspecto ou praticamente indistinguíveis das partículas que contém o antagonista opióide, reduzindo assim a possibilidade de um abusador separar fisicamente as partículas que contém o antagonista das partículas que contém o agonista. A camada do agonista pode ser uma camada funcional a fim de proporcionar libertação controlada ou para aumentar a libertação controlada. Alternativamente, a camada do agonista pode ser uma camada não funcional, por exemplo, um revestimento em película, que permite a incapacidade de libertação controlada.

Em algumas formas de realização, a presente invenção revela uma forma de dosagem oral que compreende (i) um grande número de partículas que incluem um agonista opióide sob uma forma susceptível de libertação e (ii) um grande número de partículas, por exemplo, partículas obtidas por extrusão, constituídas por uma matriz que inclui um material hidrofóbico, um antagonista opióide disperso na matriz, e uma camada que compreenda um material hidrofóbico disposto em torno das partículas, de modo que a matriz e essa camada impedem ou previnem consideravelmente a libertação do antagonista quando se administra a forma de dosagem intacta a um doente.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a proporção entre a quantidade de antagonista libertado pela forma de dosagem após violação da quantidade do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução à 1ª hora da forma de dosagem em 700 ml de Suco Gástrico Artificial [Simulated Gastric Fluid (SGF)], utilizando um dispositivo do Tipo II USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37 graus C é cerca de 20:1 ou maior; cerca de 50:1 ou maior, cerca de 100:1 ou maior, cerca de 150:1 ou maior, ou cerca de 1000:1 ou maior.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a proporção entre a quantidade libertada de antagonista pela forma de dosagem após violação e a quantidade libertada de antagonista pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 2 horas, 4 horas, 12 horas, 24 horas e/ou 36 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um dispositivo do Tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C durante a primeira hora, seguida posteriormente por uma passagem ("switch") para 900 ml de Suco Intestinal Artificial [Simulated Intestinal Fluid (SIF)], é de cerca de 20:1 ou

maior, cerca de 50:1 ou maior, cerca de 100:1 ou maior, cerca de 150:1 ou maior, ou cerca de 1000:1 ou maior.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a percentagem em peso do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução à 1ª hora da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um dispositivo do Tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C é inferior a 1,0%; menos de 0,5%; menos de 0,2%; ou menos de 0,1% em peso.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a percentagem em peso do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 2 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um dispositivo do Tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C durante a primeira hora, seguida posteriormente por uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF, é inferior a 2,0%, menos de 1,0%; menos de 0,5%, ou menos de 0,25%.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a percentagem em peso do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução à 4ª hora da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um dispositivo do Tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C durante a primeira hora, seguido posteriormente por uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF, é inferior a 2,2%, menos de 1,5%; menos de 1,0%, ou menos de 0,75%.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a percentagem em peso de antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 12 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF usando um aparelho do tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C durante a primeira hora, seguida posteriormente por uma passagem ("switch") para

900 ml de SIF, é inferior a 3,0%; menos do que 1,8%; menos de 1,25%; ou menos de 0,3%.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a percentagem em peso de antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 24 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF usando um aparelho do tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C durante a primeira hora, seguida posteriormente por uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF, é inferior a 4,8%; menos do que 2,5%; menos de 1,8%; ou menos de 0,4%.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a percentagem em peso de antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 36 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF usando um aparelho do tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C durante a primeira hora, seguida posteriormente por uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF, é inferior a 7,0%; menos do que 6,5%; menos de 3,0%; ou menos de 1,5%.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a forma de dosagem intacta liberta 1,0% ou menos do antagonista à 1ª hora, 2,0% ou menos do antagonista às 2 horas, 2,2% ou menos do antagonista às 4 horas, 3,0% ou menos antagonista às 12 horas, 4,8% ou menos antagonista às 24 horas, e 7,0% ou menos antagonista às 36 horas, com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF usando um aparelho do Tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C durante a primeira hora, seguida posteriormente por uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a forma de dosagem intacta liberta 0,5% ou menos do antagonista à 1ª hora, 1,0% ou menos do antagonista às 2 horas, 1,5% ou menos do antagonista às 4 horas, 1,8% ou menos do antagonista

às 12 horas, 2,5% ou menos do antagonista às 24 horas e 6,5% ou menos do antagonista às 36 horas com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF usando um aparelho do tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C durante a primeira hora, seguida posteriormente por uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a forma de dosagem intacta liberta 0,2% ou menos do antagonista à 1ª hora, 0,5% ou menos do antagonista às 2 horas, 1,0% ou menos do antagonista às 4 horas, 1,25% ou menos do antagonista às 12 horas, 1,8% ou menos do antagonista às 24 horas, e 3,0% ou menos do antagonista às 36 horas com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF usando um aparelho do tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C durante a primeira hora, seguida por uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a forma de dosagem intacta liberta 0,1% ou menos do antagonista à 1ª hora, 0,25% ou menos do antagonista às 2 horas, 0,75% ou menos do antagonista às 4 horas, 0,3% ou menos do antagonista às 12 horas, 0,4% ou menos do antagonista às 24 horas, e 1,5% ou menos do antagonista às 36 horas com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF usando um aparelho do tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C durante a primeira hora, seguida depois por uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a percentagem em peso do agonista libertado pela forma de dosagem após violação com base na dissolução à 1ª hora da forma de dosagem em 700 ml de SGF usando um aparelho do Tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C é inferior a 50%, menos de 40%, ou menos de 35%.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a proporção entre a C_{\max} média do antagonista estabelecida após a administração de uma única dose de uma forma de dosagem violada a uma população de doentes, e a C_{\max} média do antagonista estabelecida após administração de uma única dose de uma forma de dosagem intacta a uma população de doentes é cerca de 20:1 ou maior; cerca de 50:1 ou superior; cerca de 75:1 ou maior; cerca de 100:1 ou maior; cerca de 125:1 ou maior; cerca de 150:1 ou maior; ou cerca de 1000:1 ou maior. Esses valores encontram-se de preferência em jejum.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a proporção entre a C_{\max} média do antagonista estabelecida após a administração de uma única dose de uma forma de dosagem violada a uma população de doentes, e a C_{\max} média do antagonista estabelecida após a administração de uma única dose de uma forma de dosagem intacta a uma população de doentes é desde cerca de 20:1 até aproximadamente 1000:1; desde cerca de 20:1 até aproximadamente 150:1; desde cerca de 20:1 até aproximadamente 125:1; desde cerca de 20:1 até aproximadamente 100:1; desde cerca de 20:1 até aproximadamente 75:1; ou desde cerca de 20:1 até aproximadamente 50:1. Em outras formas de realização, o intervalo é desde cerca de 50:1 até aproximadamente 1000:1; desde cerca de 75:1 até aproximadamente 1000:1; desde cerca de 100:1 até aproximadamente 1000:1, desde cerca de 125:1 até aproximadamente 1000:1, ou desde cerca de 150:1 até aproximadamente 1000:1. Esses valores encontram-se de preferência em jejum.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a proporção entre a AUC média do antagonista estabelecida após a administração de uma única dose de uma forma de dosagem violada a uma população de doentes, e a AUC média do antagonista estabelecida após a administração de uma única

dose de uma forma de dosagem intacta a uma população de doentes é cerca de 5:1 ou maior; cerca de 25:1 ou superior; cerca de 75:1 ou maior, cerca de 100:1 ou maior, cerca de 150:1 ou maior, cerca de 200:1 ou mais ou cerca de 250:1 ou superior. Esses valores encontram-se de preferência em jejum.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a proporção entre a AUC média do antagonista estabelecida após a administração de uma dose única de uma forma de dosagem violada a uma população de doentes, e a AUC média do antagonista estabelecida após a administração de uma dose única de uma forma de dosagem intacta a uma população de doentes é cerca de 5:1 até cerca de 250:1; cerca de 5:1 até cerca de 200:1; cerca de 5:1 até cerca de 150:1; cerca de 5:1 até cerca de 100:1; cerca de 5:1 até cerca de 75:1; ou a partir de cerca de 5:1 até 25:1. Em outras formas de realização, o intervalo é desde cerca de 25:1 até cerca de 250:1, desde cerca de 75:1 até cerca de 250:1, desde cerca de 100:1 até cerca de 250:1, desde cerca de 150:1 até cerca de 1000:1, ou desde cerca de 200:1 até cerca de 250:1. Esses valores encontram-se de preferência em jejum.

Em algumas formas de realização a presente invenção divulga processos para a prevenção do abuso de um agonista opióide utilizando as formas de dosagem divulgadas na mesma invenção, em que se submeter a forma de dosagem a violação e se administrar a mesma por via oral, intranasal, parentérica e/ou sublingual, os efeitos do agonista opióide são extremamente ou completamente bloqueados pela libertação do antagonista opióide.

Em algumas formas de realização, a presente invenção divulga ainda processos para o tratamento da dor mediante a administração, por exemplo por via oral, de uma qualquer das formas de realização da mesma invenção descritas na presente

memória descritiva que inclui um analgésico a um doente que dele necessite.

Nas formas de realização em que o grande número de partículas que incluem o agonista opióide e o grande número de partículas que incluem o antagonista opióide são similares, ou praticamente indistinguíveis entre si, a semelhança ou a virtual indistinguibilidade dessas partículas pode ser devida a (i) camadas funcionais ou não funcionais, (ii) processos semelhantes de preparação que não tem que ser em camadas, (iii) processos diferentes de preparação que resultam em produtos finais similares ou virtualmente indistinguíveis, (iv) diferentes processos de preparação que resultam em diferentes produtos finais que se submetem depois a uma fase de preparação adicional [por exemplo, criação de novas camadas (layering)] para se conseguir a semelhança ou a virtual indistinguibilidade, (v) ou qualquer outro processo que resulte nas propriedades desejadas (por exemplo, aspecto, textura, odor, sabor, dureza, forma, dimensão, etc.)

Em algumas formas de realização preferidas, o diâmetro médio das partículas é desde cerca de 0,1 até aproximadamente 12 mm; desde cerca de 0,1 até aproximadamente 2,5 mm; desde cerca de 0,2 até aproximadamente 6 mm; desde cerca de 0,5 até aproximadamente 3 mm; desde cerca de 0,5 mm até aproximadamente 2 mm; ou desde cerca de 1 mm até aproximadamente 2 mm.

A quantidade libertada de antagonista opióide, se for o caso, após a administração da forma de dosagem intacta é em uma quantidade tal que a mesma forma de dosagem permanece eficaz sob o ponto de vista analgésico.

Em algumas formas de realização da presente invenção, a relação entre o agonista opióide e o antagonista opióide sequestrado é de aproximadamente 1:1 até 50:1 em peso; de

preferência desde cerca de 1:1 até aproximadamente 20:1 em peso; ou desde cerca de 15:1 até aproximadamente 30:1 em peso. A proporção entre o peso do agonista opióide e o do antagonista opióide refere-se ao peso dos componentes activos. Por exemplo, o peso do antagonista opióide exclui o peso da camada e da matriz que em conjunto servem para sequestrar o antagonista opióide. Em algumas formas de realização preferidas, a proporção entre o peso do agonista e o do antagonista sequestrado é de cerca de 1:1 até aproximadamente 10:1 em peso.

As formas de dosagem oral da presente invenção que contêm um agonista opióide em associação com uma forma realmente não susceptível de libertação de um antagonista opióide incluem, mas não estão limitadas a, comprimidos e cápsulas. As formas de dosagem oral da presente invenção podem incluir um qualquer dos excipientes farmacêuticos pretendidos que os peritos na especialidade conhecem. As formas de dosagem oral podem proporcionar a libertação imediata do agonista opióide e/ou a libertação controlada do agonista opióide.

As formas de dosagem resistentes a má utilização ("abuse-resistant") da presente invenção são úteis em conexão com as formas de dosagem de libertação controlada que compreendem uma dose de um agonista opióide que se pretende que seja libertado durante um período de tempo prolongado. Os abusadores de drogas podem adquirir esses produtos de libertação controlada e esmagar, moer, extrair ou danificar de outro modo o produto com a intenção de libertar os conteúdos totais da forma de dosagem para absorção imediata. Tendo em vista que a violação da forma de dosagem da presente invenção faz aparecer o antagonista opióide tornando-o assim disponível para absorção, a presente invenção fornece um meio para frustrar tais abusos.

A presente invenção divulga também um processo para o tratamento da dor com uma forma de dosagem descrita na mesma invenção. O processo pode compreender a preparação de uma forma de dosagem oral que contenha um agonista opióide em uma forma susceptível de libertação e um antagonista sequestrado conforme divulgado na presente invenção e a administração por via oral da forma de dosagem oral intacta a um mamífero (por exemplo, o homem) que necessite de um tal tratamento.

Em algumas formas de realização, a presente invenção divulga ainda processos para a preparação de formas de dosagem oral reveladas na mesma invenção. Em algumas dessas formas de realização, a presente invenção inclui um processo para a preparação de uma forma de dosagem oral que compreende a preparação por extrusão, um grande número de partículas que incluem um antagonista opióide disperso em uma matriz que inclui um material hidrofóbico; e a distribuição de uma camada que compreende um material hidrofóbico em torno das partículas obtidas por extrusão, em que a matriz e a camada servem para sequestrar o antagonista quando se administra a forma de dosagem intacta. O processo pode compreender ainda a associação do antagonista sequestrado com uma forma susceptível de libertar (por exemplo, libertação controlada) um agonista opióide de forma a manter a integridade do antagonista sequestrado. Em todas as formas de realização da presente invenção, o material hidrofóbico da matriz pode ou não ser o mesmo que o material hidrofóbico da camada.

Embora as formas de realização preferidas da presente invenção compreendam um antagonista opióide em uma forma que impede completamente a libertação desse antagonista opióide, a presente invenção inclui também um antagonista em uma forma efectivamente não susceptível de libertação. As expressões "efectivamente não libertado" e "efectivamente não susceptível de libertação" referem-se ao antagonista que

possa ser libertado em uma pequena quantia, desde que a quantidade libertada não afecte, ou não afecte significativamente, a eficácia analgésica quando se administra a forma de dosagem por via oral a seres humanos como pretendido.

Para as partículas sequestradas do antagonista existem diferentes possibilidades de acordo com a presente invenção. Em primeiro lugar, a matriz é capaz de sequestrar o antagonista até certo grau sem a camada e a camada reforça o sequestro. Em segundo lugar, a camada é capaz de sequestrar o antagonista até certo grau sem a matriz, e a matriz reforça o sequestro. Em terceiro lugar, a matriz não é capaz de sequestrar o antagonista sem a camada, a camada é incapaz do sequestro do antagonista sem a matriz, e a matriz e a camada juntas são capazes de sequestrar o antagonista (por exemplo, a matriz e a camada são capazes, cada uma, de proporcionar uma libertação controlada do antagonista individualmente, mas a matriz e a camada em conjunto na mesma forma de dosagem sequestram o antagonista). Nas primeira e segunda possibilidades, a matriz e/ou a camada reforçam o sequestro por serem capazes de proporcionar a libertação controlada do antagonista individualmente.

Em determinadas formas de realização preferidas da presente invenção, a forma efectivamente não susceptível de libertação do antagonista é resistente aos laxantes (por exemplo, óleo mineral) utilizados para controlar o trânsito retardado do cólon e é resistente a estados aclorídricos.

Em formas de realização da presente invenção, a forma efectivamente não susceptível de libertação do antagonista opióide é vulnerável à violação mecânica, térmica e/ou química, por exemplo, violação mediante esmagamento, corte, trituração, mastigação e/ou dissolução em um solvente em

associação com aquecimento (por exemplo, superior a aproximadamente 45°C) da forma de dosagem oral. Quando violada, a integridade da forma efectivamente não susceptível de libertação do antagonista opióide está comprometida, e o antagonista opióide ficará disponível para libertação imediata e, assim pelo menos parcialmente e de preferência bloqueando efectivamente o efeito do agonista opióide. Assim, quando a forma de dosagem oral compreende o agonista opióide e o antagonista opióide é mastigado, triturado, moído ou dissolvido e aquecido em um solvente, e administrado por via oral, intranasal, parentérica e/ou sublingual, o efeito analgésico e/ou eufórico dos opióides é reduzido ou eliminado.

A presente invenção divulga também um processo para diminuir a possibilidade de abuso de um agonista opióide em uma forma de dosagem oral. O processo compreende a apresentação desse agonista opióide em uma forma de dosagem oral como descrita na presente invenção.

A expressão "eficácia analgésica" define-se para efeitos da presente invenção como uma redução satisfatória ou a eliminação da dor, juntamente com um nível tolerável de efeitos colaterais, como indicado pelo doente humano.

A expressão "não bloqueando efectivamente o efeito analgésico de um agonista opióide" para efeitos da presente invenção significa que o antagonista opióide não bloqueia os efeitos do agonista opióide em grau suficiente a tornar a forma de dosagem menos eficaz sob o ponto de vista terapêutico para proporcionar analgesia.

O termo "violação" significa qualquer manipulação, por meios mecânicos, térmicos e/ou químico, que provoque alterações nas propriedades físicas de uma forma de dosagem intacta, a fim de conceder pelo menos uma parte do agonista

opióide para libertação mais rápida ou imediata, ou para tornar o agonista opióide disponível para a administração inadequada (por exemplo, administração parentérica). A violação de uma forma de dosagem intacta pode ocorrer por, por exemplo, por esmagamento, corte, trituração, mastigação, dissolução em um solvente, aquecimento (por exemplo, superior a 45°C), ou qualquer associação dessas acções que atinja esse fim.

Em algumas formas de realização, a violação da forma de dosagem pode ocorrer por esmagamento até à obtenção de um pó com um almofariz e um pilão. Em outras formas de realização a violação pode ocorrer utilizando um pulverizador de comprimidos associado a uma cápsula de rosca ("screw cap pill crusher") ou utilizando duas colheres de sopa de aço inoxidável.

Em algumas formas de realização utilizando um almofariz e um pilão, pode proceder-se ao esmagamento para imitar a mastigação. Por exemplo, três pancadas de pilão podem simular mastigação ligeira, seis pancadas de pilão podem simular mastigação moderada, e doze pancadas de pilão podem simular a mastigação completa. Em algumas formas de realização, podem utilizar-se o almofariz e o pilão para esmagar a forma de dosagem até à obtenção de um pó, com, por exemplo, 24, 50, 500 ou 600 pancadas do pilão.

Em algumas formas de realização utilizando um pulverizador de comprimidos associado a uma cápsula de rosca, coloca-se a forma de dosagem no pulverizador e faz-se rodar a cápsula de rosca para esmagar a forma de dosagem. Seguidamente solta-se a cápsula, bate-se levemente com o pulverizador sobre uma superfície dura e repete-se o esmagamento mais duas vezes.

Em algumas formas de realização utilizando colheres de sopa em aço inoxidável, coloca-se a forma de dosagem em uma colher, coloca-se uma segunda colher sobre a primeira e pulveriza-se a forma de dosagem entre as colheres aplicando pressão manual.

A expressão "a camada é efectivamente desprovida de antagonista" significa que a camada não contém um antagonista opióide excepto eventualmente pequenas quantidades que podem migrar do componente obtido por extrusão.

A expressão "pelo menos bloqueando parcialmente o efeito opióide" é definida para efeitos da presente invenção para assegurar que o antagonista opióide pelo menos de forma

14. O produto farmacêutico do item 13., em que significativa bloqueia o efeito eufórico do agonista opióide.

A expressão "libertação controlada" quando se aplica ao agonista opióide é definida para efeitos da presente invenção como a libertação do fármaco pela formulação a uma velocidade que proporcionará uma maior duração de acção do que uma dose unitária da formulação normal (isto é, de libertação imediata). Por exemplo, uma formulação oral típica de libertação imediata pode libertar o fármaco, por exemplo, em um intervalo de 1 hora, em comparação com uma formulação oral de libertação controlada que pode libertar o fármaco, por exemplo, durante um intervalo de 4 a 24 horas.

Para efeitos da presente invenção, a expressão "agonista opióide" é intercambiável com o termo "opióide" ou a expressão "analgésico opióide" e inclui um agonista ou uma associação de mais do que um agonista opióide, e inclui também a utilização da base do opióide, agonistas-antagonistas mistos, agonistas parciais, seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, seus estereoisómeros, seus

éteres, seus ésteres, e misturas de qualquer um dos anteriores.

Para efeitos da presente invenção, a expressão "antagonista opióide" incluirá um antagonista e associações de mais do que um antagonista, e incluirá também o uso da base, seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, seus estereoisômeros, seus éteres, seus ésteres, e misturas de qualquer um dos anteriores.

A presente invenção divulgada na presente memória descritiva destina-se a abranger a utilização de todos os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos agonistas e antagonistas opióides divulgados. Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem, mas não estão limitados a, sais de metais como sais de sódio, sais de potássio, sais de cério e similares; sais de metais alcalinos terrosos, tais como sais de cálcio, sais de magnésio e similares; sais de amins orgânicas, tais como um sal de trietilamina, um sal de piridina, um sal de picolina, um sal de etanolamina, um sal de trietanolamina, um sal de diciclohexilamina, um sal de N,N'-dibenziletilenodiamina e similares; sais de ácidos inorgânicos como cloridratos, bromidratos, sulfatos, fosfatos e similares; sais de ácidos orgânicos como formatos, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, tartaratos e similares; sulfonatos como metanossulfonatos, benzenossulfonatos, p-toluenossulfonatos, e similares; sais de aminoácidos como arginatos, asparginatos, glutamatos e outros.

Alguns dos agonistas e antagonistas opióides utilizados de acordo com a presente invenção podem conter um ou mais centro(s) assimétrico(s) e podem dar origem a enantiômeros, diastereoisômeros, ou outras formas de estereoisômeros. A presente invenção deve abranger igualmente a utilização de

todas essas formas possíveis bem como as suas formas racêmicas e desdobradas ("resolved") e suas misturas. Quando os compostos descritos na presente invenção contêm ligações duplas etilénicas ("olefinic double bonds") ou outros centros de assimetria geométrica, pretende-se incluir ambos os isómeros geométricos E e Z. Os tautómeros destinam-se todos a serem igualmente abrangidos pela presente invenção.

O termo "camada" designa um material distribuído em torno de uma partícula (o qual pode incluir esse mesmo material e uma ou mais eventuais camadas intermédias como por exemplo, uma camada de selagem), que se pode aplicar, por exemplo, como um revestimento. A sobreposição de substratos pode realizar-se por procedimentos conhecidos na arte, por exemplo, o revestimento por pulverização ("spray"), imersão ("dipping") ou cobertura ("enrobing").

A expressão "distribuído em torno de" significa que o material distribuído em torno das partículas cobre pelo menos uma parte dessas partículas, com ou sem uma camada ou camadas intermédia(s) entre a substância e a partícula. Em algumas formas de realização, o material cobre completamente a partícula.

Quando utilizado na presente invenção, o termo "estereoisómeros" apresenta-se como um termo geral para todos os isómeros de moléculas individuais que diferem apenas na orientação de seus átomos no espaço. Inclui enantiómeros e isómeros de compostos com mais do que um centro quiral que não exibem imagens mútuas no espelho (diastereoisómeros).

A expressão "centro quiral" refere-se a um átomo de carbono a que se ligam quatro grupos diferentes.

O termo "enantiómero" ou "enantiomérico" refere-se a uma molécula que não seja sobreponível à sua imagem no espelho e

portanto opticamente activa em que o enantiómero causa a rotação do plano da luz polarizada em uma direcção e a sua imagem no espelho causa a rotação do plano da luz polarizada no sentido oposto.

O termo "racémica" refere-se a uma mistura em partes iguais dos enantiómeros e que é opticamente inactiva.

O termo "resolução, separação ou desdobramento" ("resolution") refere-se à separação ou à concentração ou à depleção de uma das duas formas enantioméricas de uma molécula.

A expressão "X% do peso das partículas" ou "X% de ganho de peso" no que diz respeito ao material hidrofóbico distribuído sobre as partículas da presente invenção significa que se avalia o material hidrofóbico como uma % do peso da partícula, em vez de uma % do peso da partícula completa revestida por camadas. Por exemplo, 100 mg de partículas não revestidas por camadas, posteriormente revestidas até um ganho de 10% em peso, terá 10 mg de material hidrofóbico na camada.

O termo "diâmetro" significa o diâmetro do corte transversal das partículas, que depende em grande parte do diâmetro do orifício utilizado no processo de extrusão.

O termo "comprimento" designa o comprimento das partículas obtidas por extrusão, o qual depende em grande parte do intervalo de corte da fita ("strand") obtida por extrusão.

A expressão "produto farmacêutico" significa uma forma de dosagem adequada para administração ou um componente de uma forma de dosagem.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é uma representação gráfica da concentração plasmática v. o tempo de Multiparticulados Extrusados por Fusão [Melt-extruded multiparticulates (MEMs)] intactos de cloridrato de naltrexona (inteiros), MEMs pulverizados de cloridrato de naltrexona (moídos) e da forma de dosagem do Exemplo 1 comprimidos de cloridrato de naltrexona (NTX) de libertação imediata (IR).

A Figura 2 é uma representação gráfica da concentração de naltrexona (pg/ml) versus os dados da curva do tempo do Exemplo 5.

A Figura 3 é uma representação gráfica das concentrações de naltrexona (pg/ml) versus os dados da curva do tempo do Exemplo 13A.

A Figura 4 é uma representação gráfica da concentração de naltrexona (pg/ml) versus os dados da curva do tempo do Exemplo 13B.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção baseia-se na observação de que se podem melhorar as partículas do antagonista opióide sequestrado mediante o revestimento das partículas do antagonista opióide obtidas por extrusão com um revestimento que reduz ainda mais a "passagem" ("leak") do antagonista da forma intacta após exposição a um fluido circundante. Por força da presente invenção, quando o antagonista sequestrado se associa a um agonista opióide, liberta-se especificamente apenas uma quantidade insignificante de antagonista (ou seja, uma quantidade que não afecta a analgesia produzida pelo agonista) sob as condições prescritas de utilização. Preferencialmente, sob as condições prescritas de utilização,

não se liberta nenhuma quantidade ou nenhuma quantidade mensurável de antagonista.

Em algumas formas de realização, a presente invenção inclui uma forma de dosagem oral que compreende um grande número de partículas que incluem uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico quando administradas por via oral de um agonista opióide em associação com um grande número de partículas sequestradas, obtidas por extrusão que incluem um antagonista opióide em quantidade para bloquear pelo menos substancialmente os efeitos do agonista opióide no caso da forma de dosagem ser violada. Preferencialmente, o grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que incluem o antagonista opióide e o grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que incluem o agonista opióide são visualmente semelhantes, e mais preferivelmente são visualmente indistinguíveis.

Em algumas formas de realização, a proporção entre o agonista opióide e o antagonista opióide é tal que quando a forma de dosagem oral é violada para comprometer a integridade das partículas que incluem o antagonista opióide, libertar-se-á uma quantidade do antagonista que reduzirá substancialmente ou eliminará o efeito eufórico do agonista opióide quando administrado a um ser humano por via oral, parentérica, intranasal e/ou sublingual.

Por exemplo, em algumas formas de realização preferidas da presente invenção, o efeito eufórico do agonista opióide poderá ser substancialmente reduzido ou eliminado pelo antagonista opióide quando a forma de dosagem é mal utilizada ("misused") por via parentérica e/ou sublingual. Em algumas formas de realização, quando a forma de dosagem é mastigada, pulverizada, ou dissolvida e aquecida em um solvente, e

administrada por via oral, intranasal, parentérica e/ou sublingual, o efeito analgésico ou eufórico do opióide é realmente reduzido ou eliminado devido à libertação do antagonista opióide. Em algumas formas de realização, o efeito do fármaco opióide é pelo menos parcialmente bloqueado pelo antagonista opióide. Em algumas outras formas de realização, o efeito do fármaco opióide é eficazmente bloqueado pelo antagonista opióide. Em algumas outras formas de realização, o efeito do fármaco opióide é completamente bloqueado pelo antagonista opióide.

Uma vez que a forma de dosagem oral intacta da presente invenção, quando administrada correctamente como se pretende, não liberta substancialmente o antagonista opióide, a quantidade desse antagonista pode variar de forma mais ampla do que se o antagonista opióide estivesse disponível para ser libertado no sistema gastrintestinal após administração oral.

O antagonista opióide em uma forma sequestrada compreende um grande número de partículas obtidas por extrusão que incluem um antagonista opióide disperso em uma matriz, com uma camada distribuída em torno das partículas, em que a matriz e a camada tornam o antagonista efectivamente não susceptível de libertação. Em uma forma de realização, a camada compreende um material hidrofóbico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Em uma outra forma de realização a matriz compreende um material hidrofóbico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Em uma outra forma de realização, tanto a matriz como a camada compreendem um material hidrofóbico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. O material hidrofóbico da matriz pode ser o mesmo, ou diferente, do material hidrofóbico da camada. O material hidrofóbico apresenta-se de preferência em uma quantidade tal que o antagonista não é libertado ou não é substancialmente libertado pela matriz revestida e, portanto,

não está disponível ou não está substancialmente disponível para ser absorvido durante o trânsito da forma de dosagem oral através do sistema gastrintestinal.

Em algumas formas de realização preferidas da presente invenção, o antagonista opióide apresenta-se disperso em uma matriz mediante extrusão por fusão, compreendendo essa matriz um ou mais materiais hidrofóbicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Em algumas formas de realização da presente invenção, as partículas que contêm o agonista opióide são multiparticulados ou partículas múltiplas ("multiparticulates") matriciais de libertação controlada que se obtêm por extrusão. Tem-se observado em algumas dessas formas de realização que quando multiparticulados matriciais de libertação controlada obtidos por extrusão são violados numa tentativa para disponibilizar o agonista opióide para libertação imediata, apenas se solta uma parte desse agonista para libertação imediata. Em algumas formas de realização, a percentagem ponderal do agonista libertado pela forma de dosagem obtida por extrusão após violação com base na dissolução à 1ª hora da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pá) a 50 rpm à temperatura de 37°C é inferior a 50%; inferior a 40%; ou menos de 35%.

Uma vez que se pode soltar apenas uma parte do antagonista opióide para libertação imediata através dos multiparticulados matriciais após violação, o antagonista pode ser incluído em uma concentração elevada a fim de garantir que a quantidade necessária para a finalidade da presente invenção é libertada após violação. Por exemplo, se uma forma de realização da presente invenção liberta 50% do antagonista após violação, a forma de dosagem pode ser

formulada com uma concentração de 4 mg do antagonista se há necessidade de uma libertação de 2 mg desse antagonista após violação. Como as formas de dosagem oral da presente invenção não proporcionam qualquer libertação ou não proporcionam substancialmente qualquer libertação do antagonista após a administração de uma forma de dosagem intacta, a elevada concentração do antagonista não resultará em uma libertação pela forma de dosagem intacta de uma quantidade de antagonista que possa interferir com a eficácia analgésica do agonista.

Materiais para utilização nas matrizes obtidas por extrusão da presente invenção incluem, por exemplo, e sem limitação, materiais hidrofílicos e/ou hidrofóbicos, tais como gomas, éteres de celulose, resinas acrílicas, materiais derivados de proteínas; hidrocarbonetos substituídos ou insubstituídos de cadeia longa (C_8 - C_{50} , especialmente C_{12} - C_{40}) digestíveis, como ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de glicerilo de ácidos gordos, óleos minerais e vegetais e ceras (naturais e sintéticas), e álcool estearílico; e poli(alquilenoglicóis). As matrizes podem conter entre 1% e 80% (em peso) de pelo menos um material hidrofílico ou de preferência pelo menos um material hidrofóbico.

Quando a matriz obtida por extrusão compreende um material hidrofóbico, esse material hidrofóbico é um qualquer material hidrofóbico útil para essa finalidade, mas é de preferência escolhido no grupo constituído por alquilceluloses, polímeros e copolímeros dos ácidos acrílico e metacrílico, goma-laca, zeína, óleo de rícino hidrogenado, um óleo vegetal hidrogenado, ou suas misturas. Em algumas formas de realização preferidas da presente invenção, o material hidrofóbico é um polímero acrílico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo mas não limitado a qualquer um dos copolímeros do ácido acrílico e do ácido

metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico e de alquilamina, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico)(anidrido), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anidrido de ácido metacrílico), e copolímeros de metacrilato de glicidilo.

[0101] Polímeros acrílicos úteis da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, resinas acrílicas que compreendem copolímeros sintetizados a partir de ésteres dos ácidos acrílico e metacrílico (por exemplo, o copolímero do éster alquílico inferior do ácido acrílico e do éster alquílico inferior do ácido metacrílico) contendo cerca de 0,02 a 0,03 mole de um grupo tri(alquil inferior)amônio por mole dos monómeros acrílico e metacrílico utilizados. Um exemplo de uma resina acrílica adequada é um polímero fabricado pela Rohm Pharma GmbH e vendido sob a designação comercial Eudragit®RS. Prefere-se o Eudragit®RS30D. O Eudragit®RS é um copolímero de acrilato de etilo (EA) insolúvel na água, metacrilato de metilo (MM) e cloreto de metacrilato de trimetilamóniometilo (TAM) em que a proporção molar entre TAM e os demais componentes (EA e MM) é de 1:40. As resinas acrílicas tais como Eudragit®RS podem utilizar-se sob a forma de uma suspensão aquosa.

Em outras formas de realização, o material hidrofóbico é escolhido em materiais tais como uma ou mais hidroxialquilcelulose(s) como a hidroxipropilmetilcelulose.

Em algumas formas de realização, os materiais hidrofóbicos úteis na presente invenção exibem um ponto de

fusão entre cerca de 30°C e cerca de 200°C, ou entre cerca de 45°C e cerca de 90°C.

Em algumas formas de realização, o material hidrofóbico compreende ceras naturais ou sintéticas, álcoois gordos (como álcool laurílico, miristílico, estearílico, cetílico ou cetoestearílico), ácidos gordos, incluindo mas não limitados a ésteres de ácidos gordos, glicéridos de ácidos gordos (mono-, di- e triglicéridos), gorduras hidrogenadas, hidrocarbonetos, ceras normais, ácido esteárico, álcool estearílico e materiais hidrofóbicos e hidrofílicos com estruturas de hidrocarbonetos. Ceras adequadas incluem, por exemplo, cera de abelhas, Glycowax (Produto ceroso de Glyco Products, Co), cera de rícino e cera de carnaúba. Para efeitos da presente invenção, uma substância semelhante a cera define-se como qualquer material que é normalmente sólido à temperatura ambiente e tem um ponto de fusão entre aproximadamente 30°C e cerca de 100°C.

Em algumas formas de realização, o material hidrofóbico compreende um polímero de celulose seleccionado no grupo constituído por etilcelulose, acetato de celulose, propionato de celulose (baixo, médio ou alto peso molecular), acetato propionato de celulose, acetato butirato de celulose, acetato ftalato de celulose e triacetato de celulose. Um exemplo de etilcelulose é aquele que tem um teor etoxi de 44 a 55%. A etilcelulose pode utilizar-se sob a forma de uma solução alcoólica. Em algumas outras formas de realização, o material hidrofóbico compreende ácido poli(láctico), ácido poliglicólico ou um copolímero dos ácidos poliláctico e poliglicólico.

Em algumas formas de realização, o material hidrofóbico compreende um polímero de celulose escolhido no grupo composto por éter de celulose, éster de celulose, éter éster

de celulose, e celulose. Em algumas formas de realização, os polímeros celulósicos possuem um grau de substituição, D.S., por unidades de anidroglicose, maior do que zero e até 3 inclusive. O grau de substituição indica o número médio de grupos hidroxilo presentes no polímero de celulose que compreende unidades de anidroglicose que são substituídas por um grupo de substituição. Materiais representativos incluem um polímero escolhido no grupo constituído por acilato de celulose, diacilato de celulose, triacilato de celulose, acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose, mono-, di-, e trialcenilatos de tricelulose, mono-, di-, e triaróilatos de tricelulose, e mono-, di- e trialcenilatos de tricelulose. Polímeros exemplificativos incluem acetato de celulose com um D.S. até 1 e um teor em grupos acetilo até 21%; acetato de celulose com um teor em grupos acetilo até entre 32 e 39,8%; acetato de celulose com um D.S. entre 1 e 2 e um conteúdo em grupos acetilo de 21 a 35%; e acetato de celulose com um D.S. de 2 até 3 e um teor em grupos acetilo de 35,5 a 44,8%.

Polímeros celulósicos específicos incluem o propionato de celulose tendo um D.S. de 1,8, um teor propílico de 39,2 a 45% e um teor hidroxílico de 2,8 a 5,4%; o acetato butirato de celulose com um D.S. de 1,8, um teor acetílico de 13 a 15% e um teor butirílico de 34 a 39%; o acetato butirato de celulose com um teor acetílico de 2 a 29%, um teor butirílico de 17 a 53% e um teor hidroxílico de 0,5 a 4,7%; um triacilato de celulose com um D.S. de 2,9 a 3 como o triacetato de celulose, o trivalerato de celulose, o trilaurato de celulose, o tripalmitato de celulose, o trisuccinato de celulose e o trioctanoato de celulose; diacilatos de celulose com um D.S. de 2,2 a 2,6 como o dissuccinato de celulose, o dipalmitato de celulose, o dioctanoato de celulose, o dipentanoato de celulose e co-és-

teres de celulose como o acetato butirato de celulose, o acetato octanoato butirato de celulose e o acetato propionato de celulose.

Polímeros de celulose adicionais incluem acetaldeído dimetil celulose acetato, etilcarbamato acetato de celulose etilcarbamato, acetato de celulose metilcarbamato, e acetato de celulose acetato dimetilaminocelulose.

Em algumas formas de realização, o material hidrofóbico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico inclui um polímero biodegradável constituído por um copolímero de ácidos láctico e glicólico ("PLGA"), polilactido, poliglicolido, polianidrido, poliortoéster, policaprolactona, polifosfazeno, polissacáridos, polímero proteico, poliéster, polidioxanona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico e de óxido de polietileno, poli(hidroxibutirato), polifosfoéster ou uma mistura ("mixture" ou "blend") de qualquer um dos anteriores.

Em algumas formas de realização, o polímero biodegradável compreende um PLGA (copolímero de ácidos láctico e glicólico), com peso molecular de aproximadamente 2 000 até cerca de 500 000 daltons. A proporção entre o ácido láctico e o ácido glicólico é de cerca de 100:0 até 25:75, preferindo-se a proporção entre o ácido láctico e o ácido glicólico de cerca de 65:35.

O copolímero de ácido láctico e de ácido glicólico ("PLGA") pode preparar-se pelo método descrito na Patente de invenção norte-americana Nº. 4 293 539 (Ludwig *et al.*), divulgação do qual se incorpora na presente invenção inteiramente a título de referência. Resumidamente, Ludwig prepara o copolímero por condensação de ácido láctico e de ácido glicólico na presença de um catalisador de polimerização facilmente removível (por exemplo, uma resina

permutadora de iões do tipo ácido forte como Dowex HCR-W2-H). A quantidade de catalisador não constitui um factor crítico para a polimerização, mas geralmente é de cerca de 0,01 até aproximadamente 20 partes em peso em relação ao peso total de ácido láctico e de ácido glicólico em associação. A reacção de polimerização pode realizar-se sem solventes a uma temperatura entre cerca de 100 °C até aproximadamente 250 °C durante cerca de 48 horas até aproximadamente 96 horas, de preferência sob pressão reduzida para facilitar a remoção da água e seus derivados. O PLGA é então recuperado por filtração da mistura reaccional fundida em um solvente orgânico como o diclorometano ou a acetona e seguidamente filtrado para remover o catalisador.

Em algumas formas de realização preferidas, inclui-se uma associação de dois ou mais materiais hidrofóbicos na matriz obtida por extrusão. Quando se incluem dois ou mais materiais hidrofóbicos, pelo menos um deles é preferencialmente escolhido entre ceras naturais e sintéticas, ácidos gordos, álcoois gordos, e misturas dos mesmos. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a, cera de abelhas, cera de carnaúba, ácido esteárico e álcool estearílico.

Quando o material hidrofóbico é um hidrocarboneto, esse hidrocarboneto exhibe de preferência um ponto de fusão entre 25° e 90°C. Dos materiais hidrocarbonados de cadeia longa, preferem-se álcoois gordos (alifáticos). A matriz pode conter até 60% (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto de cadeia longa digestível.

Em algumas formas de realização preferidas, a matriz obtida por extrusão contém até 60% (em peso) de pelo menos um poli(alquilenoglicol).

Uma matriz adequada obtida por extrusão compreende pelo menos uma hidroxialquilcelulose solúvel em água, pelo menos um álcool alifático $C_{12}-C_{36}$, de preferência $C_{14}-C_{22}$, e, eventualmente, pelo menos um polialquilenoglicol. A hidroxialquilcelulose é de preferência uma hidroxi(C_1-C_6)alquilcelulose, como a hidroxipropilcelulose, a hidroxipropilmetilcelulose ou a hidroxietilcelulose. A quantidade da hidroxialquilcelulose na forma de dosagem oral será determinada, designadamente, pela taxa ("rate") precisa de libertação do componente activo necessário. O álcool alifático pode ser, por exemplo, o álcool laurílico, o álcool miristílico ou o álcool estearílico. Em formas de realização especialmente preferidas, contudo, o álcool alifático é o álcool cetílico ou o álcool cetoestearílico. A quantidade de álcool alifático na forma de dosagem oral será determinada, designadamente, pela taxa precisa de libertação do componente activo necessário. A mesma também irá variar dependendo da presença de um polialquilenoglicol na forma de dosagem oral. Na ausência de polialquilenoglicol, a forma de dosagem oral conterá de preferência entre cerca de 20% e cerca de 50% (em peso) do álcool alifático. Quando pelo menos um polialquilenoglicol está presente na forma de dosagem oral, o peso em conjunto do álcool alifático e do polialquilenoglicol constitui-se de preferência entre 20% e 50% (em peso) da forma de dosagem total.

Em uma forma de realização, a proporção entre a hidroxialquilcelulose ou a resina acrílica e o álcool alifático/polialquilenoglicol determina, em grande medida, a taxa de libertação do componente activo pela formulação. A proporção entre a hidroxialquilcelulose e o álcool alifático/polialquilenoglicol entre 1:2 e 1:4 é a preferida, preferindo-se especialmente uma proporção entre 1:3 e 1:4.

Um polialquilenoglicol pode ser, por exemplo, o polipropilenoglicol ou o polietilenoglicol. O peso molecular médio de um polialquilenoglicol situa-se de preferência entre aproximadamente 1 000 e cerca de 15 000 e, especialmente entre cerca de 1 500 e aproximadamente 12 000.

Uma outra matriz adequada obtida por extrusão compreende uma alquilcelulose (especialmente a etilcelulose), um álcool alifático C_{12} a C_{36} e, eventualmente, um polialquilenoglicol.

Uma outra matriz adequada obtida por extrusão compreende um polímero acrílico (especialmente Eudragit®RSP0), um álcool alifático C_{12} a C_{36} e, facultativamente, um polialquilenoglicol.

Em algumas formas de realização preferidas, a matriz inclui uma associação de pelo menos dois materiais hidrofóbicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Conforme divulgado anteriormente, o grande número de partículas obtidas por extrusão que contêm a matriz aceitável sob o ponto de vista farmacêutico incluindo o antagonista opióide são revestidas por camadas com um ou mais materiais hidrofóbicos que, para além do material da matriz, pode proporcionar o sequestro do antagonista opióide. O material hidrofóbico do revestimento pode escolher-se entre qualquer um dos acima mencionados. Em algumas formas de realização preferidas, o material hidrofóbico é um material ou polímero celulósico, um polímero acrílico, ou uma associação destes. As expressões "primeiro material hidrofóbico", "segundo material hidrofóbico" e "terceiro material hidrofóbico" pretendem, cada uma, abranger um ou mais materiais hidrofóbicos em pelo menos uma dispersão parcial ou em disposição laminar. O primeiro, o segundo e o terceiro materiais hidrofóbicos podem ser iguais ou diferentes. Em

algumas formas de realização, o primeiro e o segundo materiais hidrofóbicos podem ser iguais; o primeiro e o terceiro materiais hidrofóbicos podem ser iguais; o segundo e o terceiro materiais hidrofóbicos podem ser iguais; ou o primeiro, segundo e terceiro materiais hidrofóbicos podem ser iguais.

Em formas de realização com mais do que um material hidrofóbico na camada, esses materiais hidrofóbicos podem ser inter-dispersíveis ou parcialmente inter-dispersíveis. Alternativamente, os materiais hidrofóbicos podem inserir-se em disposição laminar. Por exemplo, uma camada em uma quantidade de 25% do peso das partículas pode apresentar uma camada de etilcelulose com 15% do peso das partículas e uma camada de um polímero acrílico com 10% do peso das partículas dispostas em torno da camada de etilcelulose.

A composição para revestimento pode aplicar-se por pulverização da mesma sobre o grande número de partículas obtidas por extrusão usando um qualquer equipamento apropriado para pulverização conhecido na arte. Por exemplo, pode utilizar-se um sistema de leito flutuante ("fluidized-bed system") Wurster em que um jacto de ar, injectado na parte inferior, mantém o material revestido em suspensão ("fluidizes") e executa a secagem enquanto o revestimento é pulverizado sobre. A espessura do revestimento dependerá das características da composição específica do revestimento a utilizar.

Materiais hidrofóbicos adequados para revestir com camadas as partículas obtidas por extrusão da presente invenção incluem materiais e polímeros celulósicos, incluindo alquilceluloses. Um polímero alquilcelulósico preferido é a etilcelulose, embora se possam utilizar facilmente outros polímeros de celulose e/ou de alquilcelulose, isoladamente ou

em associação, como a totalidade ou parte de um revestimento hidrofóbico de acordo com a presente invenção.

Uma dispersão aquosa disponível no comércio de etilcelulose designa-se Aquacoat[®] (FMC Corp, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.), a qual se prepara por dissolução da etilcelulose em um solvente orgânico imiscível com água, emulsificando-se depois a mesma em água na presença de um agente tensioactivo e de um estabilizador. Após homogeneização para formar gotículas submicrónicas, o solvente orgânico é evaporado sob vácuo para formar um pseudo-látex.

Uma outra dispersão aquosa de etilcelulose encontra-se comercialmente disponível sob a designação Surelease[®] (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA). Esse produto prepara-se mediante incorporação do plastificante no seio da dispersão durante o processo de fabrico. Prepara-se uma massa fundida quente de um polímero, um agente plastificante (sebacato de dibutilo) e um agente estabilizante (ácido oleico) como uma mistura homogénea, que se dilui depois com uma solução alcalina para se obter uma dispersão aquosa que se pode aplicar directamente sobre o grande número de partículas.

Em outras formas de realização preferidas da presente invenção, o material hidrofóbico da camada é um polímero acrílico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo mas sem carácter limitativo, copolímeros de ácido acrílico e de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero alquilamida do ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de

aminoalquilo, poli(anidrido de ácido metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidilo e suas associações.

Em algumas formas de realização preferidas, o polímero acrílico consta de um ou mais copolímeros de metacrilato de amónio. Os copolímeros de metacrilato de amónio são bem conhecidas na arte, e são descritos no NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres acrílicos e de ácido metacrílico com um baixo teor de grupos de amónio quaternário.

Em algumas formas de realização preferidas, pode ser necessário incluir dois ou mais copolímeros de metacrilato de amónio com diferentes propriedades físicas, tais como diferentes proporções molares entre os grupos de amónio quaternário e os ésteres metacrílicos neutros.

Em algumas formas de realização, a camada acrílica compreende uma mistura de vernizes ("lacquers") formulados com duas resinas acrílicas comercializada por Rohm Pharma (Darmstadt, Alemanha) sob as designações comerciais Eudragit®RL30D e Eudragit®RS30D, respectivamente. Eudragit®RL30D e Eudragit®RS30D são copolímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos com um baixo teor em grupos de amónio quaternário, sendo a razão molar entre os grupos de amónio e os restantes ésteres metacrílicos neutros 1:20 em Eudragit®RL30D e 1:40 em Eudragit®RS30D. O peso molecular médio é de cerca de 150 000. As designações associadas ao código RL (permeabilidade elevada) e RS (baixa permeabilidade) referem-se às propriedades de permeabilidade desses agentes. Em algumas formas de realização, o Eudragit®RS na presente invenção é escolhido no grupo constituído por Eudragit®RSPM, Eudragit®RSP0, Eudragit®RS100, Eudragit®RS12,5, e suas misturas. A expressão "Eudragit®RSPM" representa pós comuns não moídos de Eudragit®RS, a expressão

"Eudragit®RSP0" representa pós finamente moídos ("groundfine") de Eudragit®RS, e a expressão "Eudragit®RS 100" representa grânulos de Eudragit®RS, enquanto a expressão "Eudragit®RS12,5" representa produtos em solução de Eudragit®RS em que se dissolve o Eudragit®RS em um solvente orgânico. Em algumas formas de realização, o Eudragit®RL para uso na presente invenção é escolhido no grupo constituído por Eudragit®RLPM, Eudragit®RLPO, Eudragit®RL100, Eudragit®RL12,5, e suas misturas. As expressões "PM", "PO", "100" e "12,5" definem-se como anteriormente em relação ao Eudragit®RS. A mistura das séries Eudragit®RS e das séries Eudragit®RL em qualquer proporção também se utiliza na presente invenção como o copolímero de metacrilato de amônio.

As dispersões de Eudragit®RL/RS da presente invenção podem misturar-se simultaneamente em qualquer proporção desejada de modo a finalmente obter uma formulação sequestrada com o perfil de dissolução desejável. Por exemplo, as formulações desejáveis podem obter-se, por exemplo, a partir de um revestimento derivado de 100% de Eudragit®RL, 50% de Eudragit®RL e 50% de Eudragit®RS, e 10% de Eudragit®RL:90% de Eudragit®RS. Naturalmente, um perito na arte reconhecerá que também se podem utilizar outros polímeros acrílicos, tais como, por exemplo, Eudragit®L.

A camada pode ser aplicada sob a forma de uma solução ou dispersão aquosa ou orgânica. A camada pode ser aplicada para obter um ganho de peso de cerca de 2 até aproximadamente 25% do grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que contêm o antagonista opióide a fim de obter o sequestro desejado. Revestimentos derivados de dispersões aquosas são descritos, por exemplo em detalhe, nas Patentes de invenção norte-americanas Nos 5 273 760 e

5 286 493. Outros exemplos de coberturas que podem ser utilizados em conformidade com a presente invenção implicam as Patentes de invenção norte-americanas Nos 5 324 351, 5 356 467 e 5 472 712.

Em algumas formas de realização, em que o grande número de partículas obtidas por extrusão que compreendem o antagonista opióide é revestido com camadas utilizando uma dispersão aquosa de um material hidrofóbico, a dispersão aquosa do material hidrofóbico, inclui de preferência uma quantidade eficaz de um agente plastificante.

Em formas de realização da presente invenção em que se prepara a camada a partir de uma dispersão aquosa de um material hidrofóbico, a inclusão de uma quantidade eficaz de um agente plastificante nessa dispersão aquosa vai melhorar ainda mais as propriedades físicas da camada. Por exemplo, como a etilcelulose apresenta uma temperatura de transição vítrea relativamente elevada e não forma películas flexíveis sob condições normais de revestimento, é preferível incorporar um agente plastificante no seio da solução de revestimento com etilcelulose. Geralmente, a quantidade de agente plastificante incluída em uma solução baseia-se na concentração do formador de películas, por exemplo, na maioria das vezes a partir de cerca de 1 até cerca de 50 por cento em peso do formador de películas.

Exemplos de agentes plastificantes adequados para a etilcelulose incluem agentes plastificantes insolúveis em água como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo e triacetina, embora se possam utilizar outros agentes plastificantes insolúveis em água (como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, óleo de rícino, etc.). O citrato de trietilo é o agente

plastificante especialmente preferido para dispersões aquosas de etilcelulose.

Exemplos de agentes plastificantes potencialmente adequados para os polímeros acrílicos da presente invenção incluem, embora sem carácter limitativo, ésteres de ácido cítrico como o citrato de trietilo NF XVI, o citrato de tributilo, o ftalato de dibutilo e o propilenoglicol. Outros agentes plastificantes que provaram serem adequados para melhorar a elasticidade das películas formadas a partir de películas acrílicas tais como soluções dos vernizes ("lacquer") Eudragit®RL/RS incluem polietilenoglicóis, ftalato de dietilo, óleo de rícino, e triacetina. O citrato de trietilo é o agente plastificante especialmente preferido para dispersões aquosas de polímeros acrílicos.

O material hidrofóbico plasticizado pode aplicar-se sobre o grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que compreendem o antagonista opióide, por pulverização, utilizando qualquer equipamento de pulverização adequado conhecido na arte. Em um processo preferido, utiliza-se um sistema de leito flutuante Wurster em que um jacto de ar, injectado na parte inferior, mantém o material específico em suspensão ("fluidizes") e realiza a secagem enquanto o revestimento é pulverizado sobre.

As soluções de revestimento da presente invenção podem incluir ainda, além do material hidrofóbico, do agente plastificante, e do sistema de solventes (por exemplo, água), um corante para oferecer elegância e distinção ao produto. Agentes corantes adequados incluem dispersões coradas à base de álcool ou de propilenoglicol, lacas de alumínio moídas e agentes opacificantes como o dióxido de titânio e pigmentos de óxido de ferro. Os agentes corantes podem adicionar-se a uma dispersão de material hidrofóbico durante o processo de

revestimento. Em alternativa, pode utilizar-se qualquer outro processo adequado para proporcionar cor às formulações da presente invenção. Por exemplo, às partículas revestidas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico pode aplicar-se um revestimento corado como Opadry®.

Em algumas formas de realização, pode utilizar-se uma pequena quantidade de talco para reduzir a tendência da dispersão aquosa para aderir durante o processamento e/ou para actuar como um agente de polimento.

O grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico pode incluir o agonista opióide disperso em uma matriz de libertação controlada que liberta lentamente esse agonista opióide de uma forma controlada durante um período de tempo, por exemplo, quando ingerida e exposta ao suco gástrico, e em seguida ao suco intestinal. A matriz das partículas proporciona de preferência a libertação controlada do agonista durante um período de cerca de 8 a cerca de 24 horas, de preferência de cerca de 12 a cerca de 24 horas. A matriz de libertação controlada para utilização nas partículas que incluem o agonista opióide podem incluir esses materiais descritos anteriormente em relação aos materiais hidrofílicos e/ou hidrofóbicos [como, gomas, éteres de celulose, resinas acrílicas, materiais derivados de proteínas; hidrocarbonetos substituídos ou insubstituídos de cadeia longa (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀) digestíveis, tais como ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de glicerilo de ácidos gordos, óleos minerais e vegetais e ceras (naturais e sintéticas), e álcool estearílico e polialquilenoglicóis].

Em algumas formas de realização, as partículas que compõem o agonista opióide podem incluir uma matriz de libertação imediata com uma camada de libertação controlada disposta sobre a sua superfície. A camada de libertação

controlada pode incluir um ou mais dos materiais hidrofóbicos descritos anteriormente.

Em algumas formas de realização, o grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que compreendem o agonista opióide são eventualmente revestidas com camadas de um ou mais materiais adequados para: (i) regulação da libertação do agonista opióide, (ii) protecção da formulação ou (iii) fornecer um revestimento praticamente indistinguível do das partículas revestidas que incluem o antagonista; ou uma associação de (i), (ii) ou (iii). Por exemplo, em uma forma de realização, prepara-se um revestimento para permitir quer a libertação dependente do pH quer a libertação independente do pH, por exemplo, quando exposto ao suco GI. Um revestimento dependente do pH serve para libertar o opióide em áreas desejadas do trato gastrointestinal, por exemplo, o estômago ou o intestino delgado, tal que seja estabelecido um perfil de absorção que seja capaz de proporcionar pelo menos cerca de oito horas e de preferência cerca de doze horas até cerca de vinte e quatro horas de analgesia a um doente. Quando se deseja uma camada independente do pH, essa camada é concebida para atingir a libertação do opióide, independentemente das mudanças de pH no fluido circundante, por exemplo, no trato gastrointestinal. Também é possível formular composições que libertam uma parte da dose em uma área desejada do trato gastrointestinal, por exemplo, o estômago, e libertem o restante da dose em uma outra área do trato gastrointestinal, por exemplo, o intestino delgado.

Em algumas formas de realização, o grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que contêm o agonista opióide ou o antagonista opióide são curadas ("cured"). Preferencialmente as partículas são curadas até se atingir o "endpoint" no qual o grande número

de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico proporciona uma dissolução estável (ou ausência de dissolução). O "endpoint" da cura pode determinar-se mediante a comparação do perfil de dissolução (curva) da forma de dosagem imediatamente após a cura contra o perfil de dissolução (curva) da forma de dosagem após a exposição a condições aceleradas de conservação, por exemplo, pelo menos um mês à temperatura de 40 °C e a uma humidade relativa de 75%. As formulações curadas são descritas em detalhe, por exemplo, nas Patentes de invenção norte-americanas Nos 5 273 760; 5 286 493; 5 500 227; 5 580 578; 5 639 476; 5 681 585; e 6 024 982. Outros exemplos de formulações e de revestimentos de libertação controlada que se podem utilizar em conformidade com a presente invenção incluem os descritos nas Patentes de invenção norte-americanas Nos 5 324 351, 5 356 467; e 5 472 712.

Em algumas formas de realização, o grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que compreendem o agonista opióide e/ou as partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que compreendem o antagonista opióide são revestidas com uma película de um material que não afecta efectivamente a libertação do agonista opióide e/ou do antagonista opióide pelas partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Em algumas formas de realização, um revestimento de película, como Opadry®, é aplicado ao grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. O revestimento de película é preparado, em determinadas situações unicamente, de preferência a fim de reduzir substancialmente a aglomeração das partículas ou para ajudar a dificultar a distinção entre as partículas que contêm o agonista e o antagonista. Preferencialmente, o revestimento de película da presente invenção deve ser capaz de produzir uma película contínua, forte que é suave e elegante, capaz de suportar pigmentos e

outros aditivos de revestimento, não tóxica, inerte, e não adesiva.

Para além dos componentes anteriores, cada uma ou ambas as partículas que compreendem o agonista opióide e as partículas que compreendem o antagonista também podem conter quantidades adequadas de outros materiais, por exemplo, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, auxiliares de granulação, agentes de esferonização, corantes, aromatizantes e lubrificantes do tipo deslizantes ("glidants") que são convencionais na arte farmacêutica. As quantidades desses materiais adicionais serão suficientes para proporcionar o efeito pretendido na formulação desejada.

Exemplos de lubrificantes incluem, embora sem carácter limitativo, estearato de magnésio, estearato de sódio, ácido esteárico, estearato de cálcio oleato de magnésio, ácido oleico, oleato de potássio, ácido caprílico, estearil fumarato de sódio, e palmitato de magnésio.

Os peritos na arte farmacêutica conhecem bem os aglutinantes adequados, tais como polímeros solúveis em água, de baixa viscosidade. No entanto, prefere-se uma hidroxialquil(inferior)celulose solúvel em água, como a hidroxipropilcelulose.

Os corantes podem incluir o dióxido de titânio e/ou corantes adequado para alimentação como os conhecidos corantes da FD & C, e agentes corantes naturais como extractos da pele das uvas, pó vermelho de beterraba, carotenos beta, anato, carmim, açafrão, colorau, e associações de qualquer um dos anteriores.

Os aromas incorporados na composição podem escolher-se a partir de óleos aromáticos de síntese e de plantas ou substâncias aromatizantes e/ou óleos naturais, extractos de

folhas de plantas, flores, frutos, e associações de qualquer um dos anteriores.

Exemplos específicos de veículos, diluentes, auxiliares de granulação, lubrificantes do tipo deslizantes ("glidants") e outros excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que se podem utilizar para formular formas de dosagem orais são descritos no Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Para preparar as formas de dosagem da presente invenção pode utilizar-se uma série de processos desde que as técnicas utilizadas não prejudiquem a integridade do antagonista sequestrado (por exemplo, ao combinar as partículas do antagonista com as partículas do agonista). O acto de afectar a integridade das partículas com o antagonista sequestrado pode resultar na libertação de uma quantidade desse antagonista opióide após administração de uma forma de dosagem intacta o que compromete a eficácia do agonista.

Um processo preferido para a preparação de partículas da presente invenção consta de técnicas de extrusão por fusão ou de granulação por fusão. Geralmente, as técnicas de granulação por fusão implicam a fusão ou o amolecimento de um material hidrofóbico normalmente sólido, por exemplo, uma cera, e a incorporação no seu seio de um fármaco em pó. Em algumas formas de realização, pode adicionar-se ao material hidrofóbico fundido ou amolecido mais uma substância hidrofóbica, por exemplo, etilcelulose ou um polímero acrílico insolúvel em água.

O material hidrofóbico adicional pode incluir uma ou mais substâncias termoplásticas semelhantes a ceras. Em algumas formas de realização, as substâncias individuais semelhantes a ceras presentes na formulação devem ser realmente não degradáveis e insolúveis nos sucos GI durante

as fases iniciais de libertação. Substâncias cerosas úteis podem ser as que exibem solubilidade na água menor do que cerca de 1:5 000 (p/p).

Em algumas formas de realização, a preparação de uma matriz adequada extrudida por fusão de acordo com a presente invenção pode incluir as fases de mistura do agonista opióide ou do antagonista opióide, juntamente com pelo menos um ou mais materiais hidrofóbicos para obter uma mistura homogênea. Aquece-se depois a mistura homogênea até uma temperatura suficiente para pelo menos a fundir suficientemente para proceder à extrusão da mesma. A mistura homogênea resultante é em seguida extrudida, por exemplo, para moldar formas alongadas. De preferência arrefece-se o extrusado e corta-se em partículas múltiplas ("multiparticulates") (por exemplo, um grande número de partículas) utilizando qualquer meio conhecido na arte. Preferivelmente, o extrusado tem um diâmetro médio de cerca de 0,1 até cerca de 12 mm, cerca de 0,1 até cerca de 2,5 mm, cerca de 0,2 até cerca de 6 mm, de 0,5 até cerca de 3 mm, cerca de 0,5 mm até cerca de 2 mm, ou cerca de 1 mm até cerca de 2 mm.

Materiais hidrofóbicos adequados úteis na preparação da matriz extrudida por fusão incluem, mas não estão limitados a, polímeros acrílicos, polímeros de celulose e álcoois alifáticos como descrito antes.

Um processo facultativo para a preparação de extrusões fundidas da presente invenção implica dosear directamente para uma extrusora um material hidrofóbico, um agente activo sob o ponto de vista terapêutico, e um aglutinante opcional; misturar e aquecer os componentes para produzir uma mistura homogênea; proceder à extrusão da mistura homogênea para assim formar tiras alongadas; arrefecer essas tiras que contêm a mistura homogênea; cortar as mesmas tiras em

partículas com um tamanho entre cerca de 0,1 mm e cerca de 12 mm. De acordo com o objectivo da presente invenção, realiza-se um processo de fabrico relativamente contínuo.

O diâmetro do orifício de saída ("aperture" ou "exit port") da extrusora pode ajustar-se para diversificar a espessura das tiras extrudidas. Além disso, o orifício de saída da extrusora não precisa de ser redondo; pode ser oblongo, rectangular, etc.. À saída podem reduzir-se as tiras até à dimensão de partículas utilizando um cortador de fio quente, uma guilhotina, etc..

As matrizes extrudidas por fusão podem apresentar-se, por exemplo, sob a forma de grânulos, esferóides ou microgrânulos ("pellets") dependendo do orifício de saída da extrusora. Para efeitos da presente invenção, as expressões "matrizes extrudidas por fusão" e "sistemas de matrizes extrudidas por fusão", "multiparticulados extrudidos por fusão" e "partículas extrudidas por fusão" referem-se todas a um grande número de unidades, de preferência de tamanho e/ou de forma similares e que contêm um ou mais agentes activos e um ou mais excipientes, que incluem de preferência um material hidrofóbico tal como descrito na presente invenção. Nesse sentido, as matrizes extrudidas por fusão ocorrerão com dimensões de cerca de 0,1 a cerca de 12 mm; de cerca de 0,1 a cerca de 2,5 mm; de cerca de 0,2 a cerca de 6 mm; de cerca de 0,5 a cerca de 3 mm; de cerca de 0,5 mm até cerca de 2 mm, ou de cerca de 1 mm até cerca de 2 mm de diâmetro e/ou de comprimento. Além disso, compreender-se-á que as matrizes extrudidas por fusão podem apresentar qualquer forma geométrica dentro dessa faixa de tamanho. Em algumas formas de realização, o extrusado pode ser cortado nos comprimentos desejados e dividido em doses unitárias do antagonista opióide ou do agonista opióide sem a necessidade de uma fase de esferonização.

Em outras formas de realização da presente invenção, prepara-se o material extrudido por fusão sem a inclusão do agonista opióide e/ou do antagonista opióide, que se adicionam posteriormente ao extrusado. Tais formulações apresentarão geralmente os fármacos misturados intimamente com o material da matriz obtida por extrusão, e em seguida a mistura deverá ser moldada em partículas múltiplas ("multiparticulates") utilizando dispositivos conhecidos na arte. Tais formulações podem ser vantajosas, por exemplo, quando o agonista opióide ou o antagonista opióide incluído na formulação é sensível às temperaturas necessárias para fundir um ou mais dos materiais hidrofóbicos.

Em algumas formas de realização um processo para a fabricação do grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico é um processo de extrusão/esferonização. Para esse processo, o agonista opióide ou o antagonista opióide é amassado a húmido com um aglutinante, extrudido através de uma placa ou punção, e colocado sobre um disco rotativo. O extrusado divide-se de preferência em fragmentos que são arredondados em esferas, esferóides, ou hastes arredondadas sobre a placa rotativa. Um processo e uma composição preferido(a) para esse método implica a utilização de água para misturar uma massa húmida que inclui, por exemplo, cerca de 20% a cerca de 75% de um derivado de celulose misturado com, por exemplo, cerca de 80% a cerca de 25% do agonista opióide ou do antagonista opióide.

Em algumas formas de realização, um processo para a fabricação de um grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico implica a utilização de um solvente orgânico para ajudar a mistura do antagonista ou do agonista opióide com o material da matriz. Essa técnica pode executar-se quando se deseja utilizar um material na matriz com um ponto de fusão considerado inadequadamente elevado

pelo que, se o mesmo for utilizado em um estado de fusão, provocará a decomposição do fármaco ou do material da matriz, ou originará uma viscosidade inaceitável para a massa fundida, impedindo assim a mistura do fármaco (por exemplo, do agonista opióide ou do antagonista opióide) com o material da matriz. O fármaco e o material da matriz podem misturar-se com uma pequena quantidade de solvente para formar uma pasta, e seguidamente comprimir-se através de uma rede para formar grânulos dos quais se elimina depois o solvente. Alternativamente, o fármaco e o material da matriz podem associar-se com o solvente suficiente para dissolver completamente o material da matriz, e secar por atomização a solução (que pode conter partículas sólidas dos fármacos) resultante para formar o grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Prefere-se essa técnica quando o material da matriz é um polímero sintético de elevado peso molecular como um éter ou um éster de celulose. Os solventes normalmente utilizados nesse processo incluem a acetona, o etanol, o isopropanol, o acetato de etilo, e suas misturas.

Como afirmado anteriormente, o grande número de partículas obtidas por extrusão que incluem o antagonista opióide apresentam uma camada, que preferencialmente compreende um material hidrofóbico, distribuído em torno de cada uma dessas partículas. De preferência, as partículas revestidas com uma camada incluem o antagonista opióide significativamente reduzido ou impedem a sua libertação, enquanto as partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que incluem o agonista opióide proporcionam de preferência a libertação controlada do agonista opióide por um período de tempo de cerca de 8 a cerca de 24 horas ou mais preferivelmente durante um período de tempo de cerca de 12 até cerca de 24 horas.

Em formas de realização preferidas, a camada distribuída em torno da matriz que contém o antagonista é impermeável ou substancialmente impermeável ao antagonista e é insolúvel ou substancialmente insolúvel no sistema gastrintestinal. De preferência, quando a forma de dosagem intacta da presente invenção é administrada por via oral aos seres humanos, o antagonista opióide não é substancialmente libertado e não está, portanto, disponível para absorção pelo organismo. Assim, o antagonista opióide, apesar de presente na forma de dosagem, não bloqueia efectivamente a eficácia analgésica do agonista opióide. No entanto, se a forma de dosagem oral da presente invenção for violada, o antagonista opióide nela contido será libertado para bloquear pelo menos parcialmente o efeito do agonista opióide. Esse aspecto pode diminuir a potencialidade para abuso ou desvio para utilização ilícita do agonista opióide em uma forma de dosagem oral. Por exemplo, se uma pessoa tentar abusar do fármaco contido na forma de dosagem oral por, por exemplo, mastigação, trituração, moagem ou dissolução em um solvente com aquecimento (por exemplo, superior a 45°C até aproximadamente 50°C), tanto a camada como a matriz serão danificadas e não servirão mais para sequestrar o antagonista opióide. Após a administração de uma forma de dosagem violada, o antagonista opióide será libertado e de preferência bloqueará realmente o efeito de euforia do agonista opióide.

O grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico (isto é, as partículas obtidas por extrusão revestidas com uma camada com o antagonista opióide e as partículas com o agonista opióide) da presente invenção é ainda incorporado em uma forma de dosagem oral, eventualmente com excipientes convencionais conhecidos na arte.

Em uma forma de realização preferida, preparam-se formas de dosagem orais de modo a incluírem uma quantidade efectiva das partículas que contêm o agonista opióide e das partículas que contêm o antagonista opióide dentro de uma cápsula. Por exemplo, um grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico pode acondicionar-se em uma cápsula de gelatina em uma quantidade suficiente para proporcionar uma dose eficaz de libertação constante ("sustained release") quando ingerida. A cápsula pode ser fechada hermeticamente ("sealed") ou não para permitir o espalhamento ("sprinkling") das partículas.

Em uma outra forma de realização, mistura-se uma quantidade adequada de partículas revestidas com uma camada que contêm o antagonista com partículas que contêm o agonista opióide e comprimem-se para se obter um comprimido para administração oral, sem destruir significativamente a integridade do grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Em uma outra forma de realização, mistura-se uma quantidade adequada de partículas revestidas com uma camada que contêm o antagonista com uma formulação de um opióide (por exemplo, um granulado de libertação constante) e comprimem-se em um comprimido, em que se incluem as partículas que contêm o antagonista em uma matriz agonista, sem destruir a integridade do grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Técnicas e composições para a preparação de comprimidos (por compressão e moldados), cápsulas (de gelatina dura e mole) e de outros comprimidos ou cápsulas ("pills") estão igualmente descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

Em algumas formas de realização, as formas de dosagem oral também podem incluir uma quantidade de um agonista opióide de libertação imediata tendo em vista um efeito terapêutico imediato. Em algumas formas de realização, pode incorporar-se um agonista opióide de libertação imediata, por exemplo, sob a forma de microgrânulos ("pellets") independentes acondicionados em uma cápsula de gelatina, ou pode aplicar-se como uma camada sobre a superfície das partículas que contêm o agonista após a preparação das formas de dosagem.

As formulações de libertação controlada da presente invenção de preferência libertam lentamente o agonista opióide, por exemplo, quando por sua vez ingeridas e expostas aos sucos gástricos, e em seguida aos sucos intestinais. O perfil de libertação controlada das formulações da presente invenção pode ser alterado, por exemplo, diversificando a quantidade do retardador, ou seja, do material hidrofóbico, variando a quantidade do agente plastificante em relação ao material hidrofóbico, através da inclusão de componentes ou de excipientes adicionais, alterando o método de fabrico, etc..

Em formas de realização preferidas, os agonistas opióides úteis da presente invenção incluem, embora sem carácter limitativo, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, di-hidroetorfina, fentanilo e seus derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol,

levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidino, tramadol, seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, e misturas de qualquer um dos anteriores. Em algumas formas de realização, a quantidade do agonista opióide na forma de dosagem pode ser aproximadamente 75 ng a 750 mg.

Em formas de realização preferidas, selecciona-se o antagonista opióide da presente invenção a partir de naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazocina, levalorfanol, seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, e misturas de qualquer um dos anteriores. Em algumas formas de realização preferidas, o antagonista opióide é a naltrexona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico (por exemplo, cloridrato de naltrexona). Em algumas formas de realização, a quantidade do antagonista opióide, presente em uma forma efectivamente não susceptível de libertação, pode ser de cerca de 0,5 mg até cerca de 50 mg, de cerca de 1 mg até aproximadamente 25 mg, de cerca de 2 mg até cerca de 20 mg, de cerca de 5 mg até aproximadamente 15 mg, de cerca de 2 mg até cerca de 10 mg, ou cerca de 4 mg até aproximadamente 10 mg ou de cerca de 6 mg até cerca de 8 mg.

A naloxona é um antagonista opióide que é quase nulo de efeitos agonistas. Doses subcutâneas de até 12 mg de naloxona não produzem efeitos subjectivos perceptíveis, e 24 mg de naloxona provocam apenas ligeira sonolência. Pequenas doses (0,4 a 0,8 mg) de naloxona por via intramuscular ou intravenosa no homem impedem ou invertem rapidamente os

efeitos do agonista opióide semelhantes aos da morfina. Foi relatado que um mg de naloxona por via intravenosa bloqueia completamente o efeito de 25 mg de heroína. Os efeitos da naloxona observam-se quase que imediatamente após administração intravenosa. O fármaco é absorvido após administração oral, mas tem sido relatado que é rapidamente metabolizado em uma forma inactiva em sua primeira passagem pelo fígado tal que tem sido relatado ter potência significativamente menor do que quando administrado por via parentérica. Tem sido relatado que uma dose oral superior a 1g é quase que completamente metabolizada em menos de 24 horas. Também tem sido relatado que 25% da naloxona administrada por via sublingual é absorvida. Weinberg, *et al.*, Sublingual Absorption of selected Opioid Analgesics, *Clin. Pharmacol. Ther.* (1988); 44:335-340.

Outros antagonistas opióides, por exemplo, ciclazocina e naltrexona, dois dos quais exibem substituições ciclopropilmetílicas no azoto, conservam muito de sua eficácia por via oral e os seus períodos de acção são muito mais longos, chegando a 24 horas após doses orais.

Em uma forma de realização preferida da presente invenção, o agonista opióide compreende oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oximorfona, codeína ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e o antagonista opióide compreende naltrexona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e está presente em uma quantidade de cerca de 2 mg até cerca de 15 mg, em uma quantidade de cerca de 5 mg até cerca de 10 mg, ou de cerca de 6 mg até cerca de 8 mg.

Em formas de realização em que o agonista opióide compreende hidrocodona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, as formas de dosagem oral de libertação

constante podem incluir doses analgésicas de aproximadamente 8 mg até aproximadamente 50 mg de hidrocodona ou de um seu sal por unidade de dosagem. Nas formas de dosagem orais de libertação constante em que a hidromorfona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico é o opióide activo, a mesma é incluída em uma quantidade desde cerca de 2 mg até cerca de 64 mg de hidromorfona ou de um seu sal. Em uma outra forma de realização, o agonista opióide compreende a morfina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e a forma de dosagem oral de libertação constante inclui desde cerca de 2,5 mg até aproximadamente 800 mg de morfina ou de um seu sal. Em ainda uma outra forma de realização, o agonista opióide consta de oxicodona ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e a forma de dosagem oral de libertação controlada inclui a partir de cerca de 2,5 mg até cerca de 800 mg de oxicodona ou de um seu sal. Em determinadas formas de realização preferidas, a forma de dosagem oral de libertação constante inclui cerca de 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 60mg, 80 mg, 160 mg ou 320 mg de cloridrato de oxicodona. Formulações de oxicodona de libertação controlada são conhecidas na arte. Em algumas formas de realização, o agonista opióide compreende o tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e as formas de dosagem oral de libertação controlada podem incluir desde cerca de 25 mg até 800 mg de tramadol por unidade de dosagem. A forma de dosagem pode conter mais do que um agonista opióide para proporcionar um efeito terapêutico equivalente em comparação com o efeito terapêutico alcançado por um produto com um único agonista. Alternativamente, a forma de dosagem pode conter quantidades molares equivalentes de outros sais dos agonistas opióides úteis da presente invenção.

Em algumas formas de realização inclui-se um estabilizador na forma de dosagem para evitar a degradação do antagonista opióide. Em algumas formas de realização, os estabilizadores utilizados nas formas de dosagem incluem por exemplo e sem limitação, ácidos orgânicos, ácidos carboxílicos, sais ácidos de aminoácidos (por exemplo, cisteína, L-cisteína, cloridrato de cisteína, cloridrato de glicina ou dicloridrato de cistina), metabissulfito de sódio, ácido ascórbico e seus derivados, ácido málico, ácido isoascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido palmítico, carbonato de sódio, carbonato de hidrogénio e sódio, carbonato de cálcio, fosfato de hidrogénio e cálcio, dióxido de enxofre, sulfito de sódio, bissulfato de sódio, tocoferol, bem como os seus derivados solúveis em água e em gorduras, como por exemplo, tocofersolano ou acetato de tocoferol, sulfitos, bissulfitos e sulfitos de hidrogénio ou um metal alcalino, um metal alcalino terroso e outros metais, ésteres PHB, galhatos, hidroxianisol butilado (BHA) ou hidroxitolueno butilado (BHT), e 2,6-di-t-butil-alfa-dimetil-amino-p-cresol, t-butil-hidroquinona, di-t-amil-hidroquinona, di-t-butil-hidroquinona, butil-hidroxitolueno, butil-hidroxianisol, pirocatecol, pirogalhol, propil/galhato, e ácido nordi-hidroguaiarético, bem como ácidos gordos inferiores, ácidos de frutas, ácidos fosfóricos, ácidos sórbico e benzóico, bem como os seus sais, ésteres, derivados e compostos isoméricos, palmitato de ascorbilo, lecitinas, derivados de benzeno mono- e poli-hidroxilados, ácido etilenodiaminotetracético e seus sais, ácido citracónico, conidendrina, carbonato de dietilo, metilenodioxifenóis, cefalinas, ácido β,β' -ditiopropiónico, derivados bifenílicos e outros fenílicos, seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, e suas misturas.

A forma de dosagem oral da presente invenção pode ainda incluir, para além de um agonista e de um antagonista opióide, um ou mais fármacos que podem ou não actuar também em sinergia. Assim, em algumas formas de realização, pode incluir-se na forma de dosagem uma associação de dois agonistas opióides, além de um antagonista opióide. Por exemplo, a forma de dosagem pode incluir dois agonistas opióides com diferentes propriedades, tais como semivida, solubilidade, potência, e uma associação de qualquer um dos anteriores. Em ainda outras formas de realização, incluem-se um ou mais agonistas opióides e inclui-se também mais um fármaco não opióide, além do antagonista opióide. Tais fármacos não opióides proporcionariam de preferência analgesia adicional, e incluem, por exemplo, aspirina, acetaminofeno (paracetamol); fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE), por exemplo ibuprofeno, cetoprofeno etc.; antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), por exemplo, um morfinano como dextrometorfano ou dextrorfano, ou cetamina; inibidores da ciclooxigenase II ("inibidores da COX-II"); e/ou antagonistas dos receptores da glicina. O agente adicional pode incluir-se nas mesmas partículas que o primeiro agonista, ou em partículas diferentes.

Em algumas formas de realização preferidas da presente invenção, a mesma invenção permite a utilização de doses mais baixas do opióide analgésico em virtude da inclusão de um agonista não opióide adicional, como um AINE ou um inibidor da COX-2. Ao utilizar quantidades menores de um ou de ambos os fármacos, podem reduzir-se os efeitos secundários associados ao tratamento eficaz da dor em humanos.

Agentes anti-inflamatórios não esteróides apropriados incluem o ibuprofeno, o diclofenac, o naproxeno, o benoxaprofeno, o flurbiprofeno, o fenoprofeno, o flubufeno, o cetoprofeno, o indoprofeno, o piroprofeno, o carprofeno, o

oxaprozin, o pramoprofeno, o muoprofeno, o trioxaprofeno, o suprofeno, o aminoprofeno, o ácido tiaprofénico, o fluprofeno, o ácido buclóxico, a indometacina, o sulindac, a tolmetina, o zomepirac, o tiopinac, a zidometacina, a acemetacina, o fentiazac, o clidanac, o oxpinac, o ácido mefenâmico, o ácido meclofenâmico, o ácido flufenâmico, o ácido niflúmico, o ácido tolfenâmico, o diflurisal, o flufenisal, o piroxicam, o sudoxicam ou o isoxicam, seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, suas misturas, e assim por diante. Os peritos na especialidade conhecem bem as dosagens úteis desses fármacos.

Os antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) são bem conhecidos na arte, e incluem, por exemplo, morfínicos como o dextrometorfano ou o dextrorfano, a cetamina, a d-metadona ou seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Para efeitos da presente invenção, a expressão "antagonista do NMDA" também é igualmente considerada por abranger fármacos que bloqueiam uma das principais consequências intracelulares da activação dos receptores NMDA, por exemplo um gangliosido como GM₁ ou GT_{1b}, uma fenotiazina como a trifluoperazina ou uma naftalenossulfonamida como a N-(6-aminotexil)-5-cloro-1-naftalenossulfonamida. Esses fármacos pretendem inibir o desenvolvimento de tolerância a e/ou a dependência relativamente a fármacos aditivos, por exemplo, analgésicos narcóticos como a morfina, a codeína, etc. nas Patentes de invenção norte-americanas Nos 5 321 012 e 5 556 838 (ambas de Mayer, *et al.*), e para tratar a dor crónica na Patente de invenção norte-americana No. 5 502 058 (Mayer, *et al.*).

Na Patente de invenção norte-americana No. 5 514 680 (Weber, *et al.*) é descrito o tratamento da dor crónica através da utilização de antagonistas dos receptores da glicina e a identificação de tais fármacos.

Os inibidores da COX-2 têm sido relatados na arte e muitas estruturas químicas são conhecidas por originarem a inibição da ciclooxigenase-2. Os inibidores da COX-2 são descritos, por exemplo, nas Patentes de invenção norte-americanas Nos 5 616 601, 5 604 260, 5 593 994; 5 550 142, 5 536 752, 5 521 213, 5 475 995, 5 639 780, 5 604 253, 5 552 422, 5 510 368, 5 436 265, 5 409 944 e 5 130 311. Alguns inibidores preferidos da COX-2 incluem celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulide (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), MK-966 (também conhecido como Vioxx), nabumetona (pró-fármaco de 6-MNA), nimesulida, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, e suas associações. Os níveis de dosagem do inibidor da COX-2 na ordem de cerca de 0,005 mg até aproximadamente 140 mg por quilograma de peso corporal por dia são eficazes sob o ponto de vista terapêutico em associação com um analgésico opióide. Alternativamente administra-se em associação com um analgésico opióide cerca de 0,25 mg até cerca de 7 g diários/doente de um inibidor da COX-2. Associações de agonistas opióides e de inibidores da COX-2 são divulgadas na Patente de invenção internacional WO99/13799.

Ainda em outras formas de realização, pode incluir-se um fármaco não opióide que proporcione um efeito desejado sem ser analgesia, por exemplo, um antitússico, um expectorante, um antiemético, um descongestionante, um anti-histamínico, um anestésico local, e assim por diante.

A presente invenção diz igualmente respeito às formas de dosagem nela divulgadas utilizando diferentes agentes activos/associações de antagonistas (isto é, não opióides) a fim de impedir o abuso do agente activo. Por exemplo, quando se utiliza uma benzodiazepina como agente activo na forma de

dosagem da presente invenção, pode formular-se nessa forma de dosagem um antagonista benzodiazepínico sequestrado. Quando se utiliza um barbitúrico como agente activo nessa forma de dosagem da presente invenção, pode formular-se nessa forma de dosagem um antagonista barbiturato sequestrado. Quando se utiliza uma anfetamina como um agente activo na forma de dosagem da presente invenção, pode formular-se nessa forma de dosagem um antagonista anfetamínico sequestrado.

O termo "benzodiazepinas" refere-se a benzodiazepinas e a fármacos que são derivados de benzodiazepinas que são capazes de deprimir o sistema nervoso central. As benzodiazepinas incluem, mas não estão limitadas a, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, cetazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato e suas misturas.

Os antagonistas das benzodiazepinas que se podem utilizar na presente invenção incluem, mas não estão limitados a, flumazenilo.

Barbitúricos referem-se a fármacos sedativo-hipnóticos, derivados do ácido barbitúrico (2,4,6-trioxo-hexahidropirimidina). Os barbitúricos incluem, mas não estão limitados a, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, meto-hexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital e suas misturas.

Antagonistas barbitúricos que se podem utilizar na presente invenção incluem, mas não estão limitados a, anfetaminas, como descrito na mesma.

O termo "estimulantes" refere-se a fármacos que estimulam o sistema nervoso central. Esses estimulantes incluem, mas não estão limitados a, anfetaminas, tais como

anfetamina, complexo dextroanfetamina-resina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato e suas misturas.

Os antagonistas estimulantes que se podem utilizar na presente invenção incluem, mas não estão limitados a, benzodiazepinas, como descrito na mesma invenção.

A presente invenção também diz respeito às formas de dosagem que nela se divulgam que utilizam agentes adversos [(no sentido de antagonistas) "adverse agents"] diferentes dos antagonistas a fim de impedir o abuso do agente activo. A expressão "agente adverso" refere-se a qualquer agente administrado de forma não sequestrada que possa originar um efeito desagradável. Exemplos de agentes adversos, com excepção dos antagonistas, incluem agentes eméticos, irritantes e amargos.

Os eméticos incluem, mas não estão limitados a, ipeca e apomorfina.

Os agentes irritantes incluem, mas não estão limitados a, capsaicina, análogos de capsaicina, e suas misturas. Os análogos de capsaicina incluem resiniferatoxina, tiniatoxina, heptanoilisobutilamida, heptanoil-guaiacilamida, outras isobutilamidas ou guaiacilamidas, di-hidrocapsaicina, éster do ácido homovanílico e do radical alcoólico octilo, nonanoil-vanililamida, e suas misturas.

Os agentes amargos incluem, mas não estão limitados a, óleos aromatizantes; substâncias aromáticas; resinas oleosas; extractos derivados de plantas: folhas, flores, sabores de frutas, derivados de sacarose; derivados de sucralose; sulfato de quinina, benzoato de denatónio; e suas associações.

A presente invenção será seguidamente mais totalmente esclarecida com referência aos exemplos anexos.

EXEMPLO 1

Cápsulas de 2 mg de HCl de Naltrexona

Este é um exemplo de comparação do antagonista opióide HCl de naltrexona que foi formulado sob a forma de partículas múltiplas fundidas obtidas por extrusão (em seguida "MEMs") para produzir um produto sequestrado. Com base nos polímeros e excipientes escolhidos, os microgrânulos ("pellets") de MEMs libertam muito pouca naltrexona quando se analisam os microgrânulos intactos, mas libertam uma quantidade significativa de naltrexona quando violados (pulverização ou esmagamento). Este exemplo é incluído como uma referência para mostrar como os revestimentos dos exemplos que se seguem ao exemplo 1, podem melhorar essas propriedades sequestradas. No quadro seguinte especifica-se a formulação do HCl de naltrexona do Exemplo 1.

QUADRO 1A FÓRMULA

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
HCl de Naltrexona	2,0	0,10
Eudragit RSPO	88,0	4,40
Álcool estearílico	15,0	0,75
Ácido esteárico	15,0	0,75
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	0,05
Cápsulas de Gelatina Dura N° 2	61,0	3,05
Total	182,0	9,10

A formulação do HCl de naltrexona do Exemplo 1 preparou-se utilizando o seguinte processo:

Processo

1. Moagem ou trituração: Passar os flocos do álcool estearílico através de um moinho oscilante equipado com uma rede de 16 malhas para obter um pó que se mistura facilmente.
2. Mistura: Misturar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Álcool Estearílico triturado, Ácido esteárico e BHT em um misturador em V ("twin shell blender").
3. Extrusão: Introduzir continuamente o material misturado da Fase 2. em uma extrusora de duplo parafuso ("twin screw extruder") e recolher o material obtido por extrusão (Leistritz ZSE-27) a uma velocidade entre 1,7 kg/hora e 2,6 kg/hora. A mistura é extrudida à temperatura da banda de aquecimento ("barrel temperature") situada entre 75°C e 100°C, em tiras de aproximadamente 1 mm de diâmetro. Recolher as tiras obtidas por extrusão sobre um tapete rolante.
4. Arrefecimento: Permitir que as tiras arrefeçam sobre o tapete rolante.
5. Peletização: Cortar as tiras arrefecidas em microgrânulos ("pellets") de aproximadamente 1 mm de comprimento utilizando uma Peletizadora.
6. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um separador vibrador utilizando um peneiro com as redes 16 TBC e 26 TBC. Recolher o material retido no peneiro com a rede 26 TBC como o produto desejado.
7. Encapsulação: Acondicionar os microgrânulos peneirados em cápsulas de gelatina dura no peso pretendido de 121 mg.

Dissolução In Vitro

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 1 forneceram os seguintes resultados registados no Quadro 1B quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 75 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 1B

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	24	36
% Média Dissolvida	1,3	2,6	2,9	3,6	4,0	5,2	6,2

Processo de Violação Simulado e Dissolução:

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 1 submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se a um método de ensaio de dissolução *in-vitro*. Os resultados de dissolução de uma hora estão registados no Quadro 1C. No processo de violação, trituraram-se microgrânulos ("pellets") de naltrexona em um almofariz com um pilão (600 pancadas) para se obter um pó para esse estudo de dissolução.

Método de Dissolução: Igual ao anterior

Resultados:

Quadro 1C

Tempo (horas)	1
% Média Dissolvida	33,5

Proporção Esmagados:Íntactos

A proporção entre esmagados e íntactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados em uma hora da dissolução e a % dos microgrânulos íntactos às 36 horas.

Resultados da proporção entre Esmagados e íntactos:
 $33,5\%/6,2\% = 5,4:1$

Estudo de Farmacocinética/Biodisponibilidade *in vivo* no Homem

Em um estudo clínico utilizaram-se cápsulas (MEMs) preparadas utilizando o processo e a fórmula anteriores para determinar a farmacocinética/biodisponibilidade comparada com comprimidos de Naltrexona de Libertação Imediata. Aos humanos administraram-se ou MEMs de HCl de naltrexona íntactos (íntegros), ou MEMs de HCl de naltrexona esmagados (triturados) ou uma forma de dosagem de comprimidos de HCl de naltrexona de libertação imediata (IR NTX). Os resultados estão demonstrados na representação gráfica da Figura 1. O grau de exposição (AUC_t) ajustado à dose (de um comprimido de 1 mg de Naltrexona de libertação imediata) dos íntactos ("íntegros") e dos esmagados (pulverizados) em comparação com a naltrexona de libertação imediata (IR NTX) e a C_{max} ajustada à dose dos comprimidos IR NTX, esmagados (pulverizados) e íntactos (íntegros) estão registados no seguinte Quadro D.

Quadro 1D

Formulação	Parâmetro	IR NTX	MEMs esmagados (Pulverizados)	MEMs intactos (Íntegros)
A	AUC _t média (pg/ml·h)	564,4	373,4	84,7
	C _{max} média (pg/ml)	142,1	43,1	5,3

As concentrações plasmáticas ajustadas à dose mostram que existe uma libertação mínima de naltrexona a partir da forma de dosagem de MEMs quando ingerida intacta. A concentração de naltrexona aumenta quando as MEMs são ingeridas esmagadas (pulverizadas). Com base na C_{max} média, a razão entre MEMs esmagadas/MEMs intactas em uma cápsula é de cerca de 8. Da mesma forma, para a AUC_t média, a razão entre MEMs esmagadas/MEMs intactas em uma cápsula é de cerca de 4,4. Isso indica que as proporções entre a exposição total e a máxima aumentam significativamente após esmagamento.

EXEMPLO 2

Microgrânulos de 2 mg de HCl de Naltrexona Revestidos com Etilcelulose

No Exemplo 2, prepararam-se MEMs de naltrexona de um modo similar ao do Exemplo 1 e em seguida revestiram-se as MEMs com etilcelulose (Surelease) em concentrações várias (5%, 10%, 15% e 20% de ganho de peso). A formulação de HCl de naltrexona não revestida do Exemplo 2 está especificada no Quadro 2 A seguinte:

Quadro 2A Fórmula de Microgrânulos ("Pellets")

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
HCl de Naltrexona	2,0	0,10
Eudragit RSPO	88,0	4,40
Álcool estearílico	15,0	0,75
Ácido esteárico	15,0	0,75
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	0,05
Total	121,0	6,05

A formulação do HCl de naltrexona não revestida do Exemplo 2 preparou-se utilizando o seguinte processo:

Processo

1. Moagem ou trituração: Passar os flocos do álcool estearílico através de um moinho oscilante equipado com uma rede de 16 malhas para obter um pó que se misture facilmente.
2. Mistura: Misturar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Álcool Estearílico triturado, Ácido esteárico e BHT em um misturador em V ("twin shell blender").
3. Extrusão: Introduzir continuamente o material misturado da Fase 2. em uma extrusora de duplo parafuso ("twin screw extruder") e recolher o material obtido por extrusão (Leistritz ZSE-27) a uma velocidade entre 2,9 kg/hora e 4,8 kg/hora. A mistura é extrudida à temperatura da banda de aquecimento ("barrel temperature") situada entre 95°C e 105°C em tiras de aproximadamente 1 mm de diâmetro. Recolher as tiras obtidas por extrusão sobre um tapete rolante.
4. Arrefecimento: Permitir que as tiras arrefeçam sobre o tapete rolante.

5. Peletização: Cortar as tiras arrefecidas em microgrânulos ("pellets") de aproximadamente 1 mm de comprimento utilizando uma Peletizadora.

6. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um separador vibrador utilizando um peneiro com as redes 16 TBC e 26 TBC. Recolher o material retido no peneiro com a rede 26 TBC como o produto desejado.

Dissolução In Vitro

As formulações não revestidas preparadas em conformidade com o Exemplo 2 forneceram os seguintes resultados registrados no Quadro 2B quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 2B

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	18	24	36
% Média Dissolvida	2,1	2,6	2,9	3,2	3,8	4,2	4,7	5,3

Processo de Violação Simulada e Dissolução:

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 2 submeteram-se a um processo de violação simulado e em

seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. Os resultados de dissolução de 45 minutos estão registados no Quadro 2C. No processo de violação, trituraram-se microgrânulos ("pellets") de Naltrexona não revestidos em um almofariz com um pilão (24 pancadas) para se obter um pó para esse estudo de dissolução.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pá), 50 rpm à temperatura de 37° C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 2C

Tempo (minutos)	45
% Média Dissolvida	31

Proporção Esmagados: Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados aos 45 minutos e a dissolução em % dos microgrânulos intactos às 36 horas.

Resultados da proporção entre esmagados e intactos: 31%/5,3% = 5,8:1

Os microgrânulos do HCl de Naltrexona preparados de acordo com o Exemplo 2 e especificados no Quadro 2 A revestiram-se ainda com um revestimento hidrofóbico. Os microgrânulos revestiram-se até ganhos de peso de 5%, 10%, 15% e 20% com um revestimento hidrofóbico (Surelease); e de 20% com um revestimento hidrofóbico (Surelease) e um

revestimento corado (Opadry). Um exemplo da formulação com um revestimento e um revestimento corado para um ganho de peso de 20% está registrado no quadro seguinte.

Quadro 2D

Ganho de 20% de peso com revestimento corado

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
Microgrânulos de 2 mg de HCl de Naltrexona	121,0	0,50
Surelease (sólidos)	24,2	0,10
Opadry Cor-de-rosa	6,05	0,025
Total	151,25	0,625

As formulações do HCl de naltrexona revestidas do Exemplo 2 prepararam-se utilizando o seguinte processo:

Processo

1. Dispersão funcional do revestimento: Diluir a suspensão de Surelease até 15% p/p de sólidos misturando com água.
2. Dispersão do revestimento corado: Misturar Opadry com água para se obter uma dispersão a 10% p/p.
3. Revestimento funcional: Pulverizar a dispersão de Surelease sobre os microgrânulos de naltrexona preparados antes à escala de 700 g utilizando um sistema de processamento de leito flutuante (GPCG-1) utilizando as directrizes técnicas ("guidelines") dos seguintes parâmetros.

- Velocidade do Ar: 7,0 a 9,0 m/s
- Temperatura do Ar Interior: 40 a 50°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 8 a 11 g/minuto

As amostras colheram-se após a pulverização da quantidade teórica da dispersão para um ganho de peso de 5%, 10%, 15% e 20%.

4. Revestimento corado: Após conclusão do revestimento funcional, pulverização da dispersão de Opadry sobre os microgrânulos revestidos utilizando as directrizes técnicas dos seguintes parâmetros:

- Velocidade do Ar: 7,0 m/s
- Temperatura do Ar Interior: 50°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 8,5 g/minuto

5. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um peneiro de malha N° 14 da USP-NF. Colher o material retido no peneiro de malha N° 20 da USP-NF como o produto desejado.

6. Cura: Colocar os microgrânulos e as amostras peneirado(a)s em uma estufa à temperatura de 45°C durante 24 horas.

Os microgrânulos revestidos até um ganho em peso de 5%, 10% e 15% prepararam-se de acordo com a fórmula anterior de 20% e uma técnica utilizando 6,05, 12,1 e 18,15 mg de Surelease por unidade, respectivamente.

Dissolução In Vitro

As formulações revestidas preparadas em conformidade com o Exemplo 2 forneceram os seguintes resultados registados no Quadro 2E quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36 horas

3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)

4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 2E

Tempo (Horas)		1	2	4	8	12	18	24	36
% Média Dissolvida	Não revestidas	2,1	2,6	2,9	3,2	3,8	4,2	4,7	5,3
	5%	0,0	0,6	0,9	1,4	1,8	2,2	2,4	3,2
	10%	0,0	0,7	0,6	1,0	1,2	1,6	1,8	2,3
	15%	0,0	0,0	0,5	0,8	1,1	1,4	1,6	2,1
	20%	0,0	0,0	0,0	0,7	0,9	1,3	1,5	2,0
	20% c/Opadry	0,0	0,0	0,7	1,0	1,2	1,5	1,6	2,0

Como se pode observar a partir dos resultados de dissolução, a dissolução dos microgrânulos de naltrexona geralmente diminuiu com o aumento das concentrações dos revestimentos poliméricos.

Processo de Violação Simulado e Dissolução

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 2 submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. Os resultados de dissolução de 45 minutos estão registados no Quadro 2F. No processo de violação, trituraram-se separadamente cada um dos microgrânulos ("pellets") de naltrexona não revestidos e revestidos em um almofariz com um pilão (24 pancadas) para se obter um pó para este estudo de dissolução.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C

2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 2F

Tempo (minutos)		45
% Média Dissolvida	Não revestidas	31
	5%	19
	10%	21
	15%	21
	20%	21
	20% c/Opadry	20

Proporção de Esmagados:Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados aos 45 minutos e a dissolução em % dos microgrânulos intactos às 36 horas. Os resultados estão especificados no Quadro 2G seguinte.

Resultados da proporção entre esmagados e intactos:

Quadro 2G

Proporção Esmagados:Intactos	
Não revestidas	5,8
5%	5,9
10%	9,1
15%	10,0
20%	10,5
20% c/Opadry	10,0

Como se pode observar a partir dos resultados da dissolução, quando aumenta a concentração do revestimento aumenta a proporção Esmagados:Íntactos.

Resultados do Exemplo 2, comparados com os do Exemplo 1

Assim, mediante revestimento das MEMs do Exemplo 2 que apresentam a mesma formulação das MEMs não revestidas do Exemplo 1, a libertação do fármaco às 36 horas diminuiu de mais de 5% para cerca de 2%. Como consequência, a "perda" ("leak") do antagonista pelas MEMs não revestidas do Exemplo 1 diminuiu também significativamente utilizando um revestimento funcional. A proporção entre as esmagadas e as íntactas pode aumentar desde aproximadamente 5:1 e 10:1.

EXEMPLO 3

Microgrânulos ("Pellets") de 8 mg de HCl de Naltrexona Revestidos com Etilcelulose

No Exemplo 3, prepararam-se microgrânulos contendo 8 mg de naltrexona e seguidamente revestiram-se com etilcelulose (Surelease) até diferentes concentrações (ganhos de 5%, 10%, 15% e 20%, 25% e 30% de peso). A formulação de HCl de naltrexona não revestida do Exemplo 3 está especificada no Quadro seguinte.

Quadro 3A

Fórmula de Microgrânulos ("Pellets")

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
HCl de Naltrexona	8,0	0,397
Eudragit RSPO	84,0	4,165
Álcool estearílico	14,0	0,694
Ácido esteárico	14,0	0,694
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	0,05
Total	121,0	6,00

As formulações de HCl de naltrexona não revestidas do Exemplo 3 prepararam-se utilizando o seguinte processo:

Processo

1. Moagem ou trituração: Passar os flocos do álcool estearílico através de um moinho oscilante equipado com uma rede de 16 malhas para obter um pó que se misture facilmente.
2. Mistura: Misturar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Álcool Estearílico triturado, Ácido esteárico e BHT em um misturador em V ("twin shell blender").
3. Extrusão: Introduzir continuamente o material misturado da Fase 2. em uma extrusora de duplo parafuso ("twin screw extruder") (Leistritz ZSE-27) a uma velocidade de 3,9 kg/hora. A mistura é extrudida à temperatura da banda de aquecimento ("barrel temperature") situada entre 95°C e 100°C em tiras de aproximadamente 1 mm de diâmetro. Recolher as tiras obtidas por extrusão sobre um tapete rolante.
4. Arrefecimento: Permitir que as tiras arrefeçam sobre o tapete rolante.
5. Peletização: Cortar as tiras arrefecidas em microgrânulos ("pellets") de aproximadamente 1 mm de comprimento utilizando uma Peletizadora.
6. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um separador vibrador utilizando um peneiro com as redes 16 TBC e 26 TBC. Recolher o material retido no peneiro com a rede 26 TBC como o produto desejado.

Dissolução In Vitro

As formulações não revestidas preparadas em conformidade com o Exemplo 3 forneceram os seguintes resultados registrados

no Quadro 3B quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 6, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 3B

Tempo (horas)	1	6	12	24	36
% Média Dissolvida	4,2	8,6	11,4	15,5	18,7

Processo de Violação Simulado e Dissolução:

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 3 submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. Os resultados de 45 minutos estão registados no Quadro 3C. No processo de violação, trituraram-se os microgrânulos ("pellets") de Naltrexona não revestidos em um almofariz com um pilão (24 pancadas) para se obter um pó para este estudo de dissolução.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF

4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 3C

Tempo (minutos)	45
% Média Dissolvida	57

Proporção Esmagados: Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados aos 45 minutos e a dissolução em % dos microgrânulos intactos às 36 horas.

Resultados da proporção entre esmagados e intactos: $57\%/18,7\% = 3,0$

Os microgrânulos do HCl de Naltrexona preparados de acordo com o Exemplo 3 e especificados no Quadro 3A revestiram-se ainda com um revestimento hidrofóbico. Os microgrânulos revestiram-se até ganhos de peso de 5%, 10%, 15% e 20% e 25% com um revestimento hidrofóbico (Surelease); e de 30% com um revestimento hidrofóbico (Surelease) e um revestimento corado (Opadry). Um exemplo da formulação com um revestimento e um revestimento corado para um ganho de peso de 30% está registrado no quadro seguinte.

Quadro 3D

Fórmula de Microgrânulos Revestidos para um Ganho de 30% de peso

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
Microgrânulos de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	0,50
Surelease (sólidos)	36,3	0,15
Opadry Cor-de-rosa	6,1	0,025
Total	163,4	0,675

As formulações do HCl de naltrexona revestidas do Exemplo 3 prepararam-se utilizando o seguinte processo:

Processo

1. Dispersão funcional do revestimento: Diluir a suspensão de Surelease até 15% p/p de sólidos misturando com água.

2. Dispersão do revestimento corado: Misturar Opadry com água para se obter uma dispersão a 10% p/p.

3. Revestimento funcional: Pulverizar a dispersão de Surelease sobre os microgrânulos de naltrexona preparados antes à escala de 700 g utilizando um sistema de processamento de leito flutuante (GPCG-1) realizando as directrizes técnicas ("guidelines") dos seguintes padrões.

- Velocidade do Ar: 8,6 a 9,6 m/s

- Temperatura do Ar Interior: 40 a 50°C

- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 9 a 14,8 g/minuto

As amostras colheram-se após a pulverização da quantidade teórica da dispersão para um ganho de peso de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% (aproximadamente 6,05, 12,1, 18,15, 24,2 e 30,25 mg de Surelease por unidade, respectivamente).

4. Revestimento corado: Após conclusão do revestimento funcional, pulverizar a dispersão de Opadry sobre os microgrânulos revestidos utilizando as seguintes directrizes técnicas dos parâmetros:

- Velocidade do Ar: 8,6 a 9,0 m/s

- Temperatura do Ar Interior: 47°C

- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 9,0 g/minuto

5. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um peneiro de malha N° 14 da USP-NF e de um peneiro de malha N°

20 da USP-NF. Colher o material retido no peneiro de malha N° 20 da USP-NF como o produto desejado.

6. Cura: Colocar os microgrânulos e as amostras peneirado(a)s em uma estufa à temperatura de 45°C durante 24 horas.

Dissolução In Vitro

As formulações revestidas com revestimento hidrofóbico (Surelease) e revestimento corado (Opadry) preparadas em conformidade com o Exemplo 3 forneceram os seguintes resultados registrados no Quadro 3E quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 6, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 3E

Tempo (Horas)		1	6	12	24	36
% Média Dissolvida	Não revestidas	4,2	8,6	11,4	15,5	18,7
	5%	0,3	1,9	3,1	4,7	5,9
	10%	0,2	0,7	1,1	1,9	2,6
	15%	0,2	0,5	0,8	1,4	1,9
	20%	0,2	0,4	0,6	1,1	1,5
	25%	0,1	0,4	0,6	1,1	1,5
	30% c/Opadry	0,1	0,4	0,7	1,0	1,4

Como se pode observar a partir dos resultados de dissolução, a dissolução dos microgrânulos de naltrexona geralmente

diminuiu com o aumento das concentrações dos revestimentos poliméricos.

Processo de Violação Simulado e Dissolução

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 3 submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. Os resultados de dissolução de 45 minutos estão registados no Quadro 3F. No processo de violação, trituraram-se separadamente cada um dos microgrânulos ("pellets") de naltrexona não revestidos e revestidos em um almofariz com um pilão (24 pancadas) para se obter um pó para este estudo de dissolução.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 3F

Tempo (minutos)		45
% Média Dissolvida	Não revestidas	57
	5%	60
	10%	56
	15%	49
	20%	48
	25%	56
	30% c/Opadry	52

Proporção de Esmagados:Íntactos

A proporção entre esmagados e íntactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados aos 45 minutos e a dissolução em % dos microgrânulos íntactos às 36 horas. Os resultados estão especificados no Quadro 3G seguinte.

Resultados da proporção entre esmagados e íntactos:

Quadro 3G

Proporção Esmagados:Íntactos	
Não revestidos	3,0
5%	10,2
10%	21,5
15%	25,8
20%	32,0
25%	37,3
30% c/Opadry	37,1

Como se pode observar a partir dos resultados anteriores da dissolução, quando a concentração do revestimento aumenta, a quantidade de naltrexona libertada pelos microgrânulos íntactos diminui significativamente (desde mais de 18% até menos de 2% às 36 horas), mas quando esmagados, libertam-se aproximadamente 50% do antagonista, e aumenta significativamente a Proporção Esmagados:Íntactos.

Após o revestimento, os microgrânulos íntactos de 8 mg demonstraram uma redução significativa na libertação de naltrexona quando comparados com microgrânulos íntactos não revestidos. Contudo, a libertação pelos microgrânulos de 8 mg revestidos esmagados é superior em comparação com a dos microgrânulos de 2 mg não revestidos esmagados.

EXEMPLO 4**Microgrânulos ("Pellets") de 8 mg de HCl de Naltrexona Revestidos com um copolímero metacrílico**

No Exemplo 4, prepararam-se microgrânulos contendo 8 mg de naltrexona como no Exemplo 3, mas revestidos com um copolímero metacrílico (Eudragit RS30D) a diferentes concentrações (5%, 10%, 15%, e 20%, e 25% de ganho de peso). A formulação de HCl de naltrexona não revestida do Exemplo 4 está especificada no Quadro 4A seguinte:

Quadro 4A**Fórmula de Microgrânulos ("Pellets")**

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
HCl de Naltrexona	8,0	0,397
Eudragit RSPO	84,0	4,165
Álcool estearílico	14,0	0,694
Ácido esteárico	14,0	0,694
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	0,05
Total	121,0	6,00

A formulação de HCl de naltrexona não revestida do Exemplo 4 preparou-se utilizando o seguinte processo:

Processo

1. Moagem ou trituração: Passar os flocos do álcool estearílico através de um moinho oscilante equipado com uma rede de 16 malhas para obter um pó que se misture facilmente.
2. Mistura: Misturar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Álcool Estearílico triturado, Ácido esteárico e BHT em um misturador em V ("twin shell blender").

3. Extrusão: Introduzir continuamente o material misturado da Fase 2. em uma extrusora de duplo parafuso ("twin screw extruder") (Leistritz ZSE-27) a uma velocidade de 3,9 kg/hora. A mistura é extrudida à temperatura da banda de aquecimento ("barrel temperature") situada entre 95°C e 100°C em tiras de aproximadamente 1 mm de diâmetro. Recolher as tiras obtidas por extrusão sobre um tapete rolante.

4. Arrefecimento: Permitir que as tiras arrefeçam sobre o tapete rolante.

5. Peletização: Cortar as tiras arrefecidas em microgrânulos ("pellets") de aproximadamente 1 mm de comprimento utilizando uma Peletizadora.

6. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um separador vibrador utilizando um peneiro com as redes 16 TBC e 26 TBC. Recolher o material retido no peneiro com a rede 26 TBC como o produto desejado.

Dissolução In Vitro

As formulações não revestidas preparadas em conformidade com o Exemplo 4 forneceram os seguintes resultados registrados no Quadro 4B quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 6, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 4B

Tempo (horas)	1	6	12	24	36
% Média Dissolvida	4,2	8,6	11,4	15,5	18,7

Processo de Violação Simulado e Dissolução

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 4 submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. Os resultados de dissolução de 45 minutos estão registados no Quadro 4C. No processo de violação trituraram-se os microgrânulos ("pellets") de Naltrexona não revestidos em um almofariz com um pilão (24 pancadas) para se obter um pó para esse estudo de dissolução.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 4C

Tempo (minutos)	45
% Média Dissolvida	57

Proporção Esmagados: Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução dos microgrânulos esmagados aos 45 minutos e a dissolução dos microgrânulos intactos às 36 horas.

Resultados da proporção entre esmagados e intactos: $57\%/18,7\% = 3,0$

Microgrânulos do HCl de Naltrexona preparados de acordo com o Exemplo 4 e especificados no Quadro 4A revestiram-se ainda com um revestimento hidrofóbico. Os microgrânulos revestiram-se até ganhos de peso de 5%, 10%, 15% e 20% com um revestimento hidrofóbico (com base no Eudragit); e de 25% com um revestimento hidrofóbico (com base no Eudragit) e um revestimento corado (Opadry). Um exemplo da formulação com um revestimento e um revestimento corado para um ganho de peso de 25% está registado no quadro seguinte.

Quadro 4D

Fórmula de Microgrânulos Revestidos para um Ganho de 25% de peso

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
Microgrânulos de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	0,50
Eudragit RS30D (sólidos)	30,25	0,125
Citrato de Trietilo	6,05	0,025
Cab-O-Sil	1,5	0,0062
Opadry Cor-de-rosa	6,0	0,025
Total	164,8	0,68

As formulações revestidas de HCl de naltrexona do Exemplo 4 prepararam-se utilizando o processo seguinte:

Processo

1. Dispersão funcional do revestimento: Misturar o Eudragit RS30D com citrato de trietilo para plasticizar durante 15 minutos. Dispersar o Cab-O-Sil em água suficiente para obter um total de dispersão de 20% de sólidos p/p. Adicionar a dispersão do Cab-O-Sil à mistura de Eudragit.
2. Dispersão do revestimento corado: Misturar Opadry com água para se obter uma dispersão a 10% p/p.

3. Revestimento funcional: Pulverizar a dispersão do Eudragit sobre os microgrânulos de naltrexona preparados antes à escala de 700 g utilizando um sistema de processamento de leito flutuante (GPCG-1) realizando as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos parâmetros.

- Velocidade do Ar: 8,5 a 9,5 m/s
- Temperatura do Ar Interior: 35°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 14 g/minuto

As amostras colheram-se após a pulverização da quantidade teórica da dispersão para um ganho de peso de 5%, 10%, 15%, 20%, e 25%.

4. Revestimento corado: Após conclusão do revestimento funcional, pulverizar a dispersão de Opadry sobre os microgrânulos revestidos utilizando as seguintes directrizes técnicas dos parâmetros:

- Velocidade do Ar: 8,5 m/s
- Temperatura do Ar Interior: 35 a 45°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 8,5 g/minuto

5. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um peneiro de malha N° 14 da USP-NF e de um peneiro de malha N° 20 da USP-NF. Colher o material retido no peneiro de malha N° 20 da USP-NF como o produto desejado.

6. Cura: Colocar os microgrânulos peneirados e as amostras em uma estufa à temperatura de 45°C durante 24 horas.

Os microgrânulos revestidos até um ganho de peso de 5%, 10%, 15% e 20% prepararam-se de acordo com a fórmula de 20% e o método anteriores utilizando 6,05, 12,1, 18,15 e 24,2 mg de Eudragit RS30D (sólidos) por unidade, respectivamente.

Dissolução In Vitro

As formulações revestidas com revestimento hidrofóbico preparadas em conformidade com o Exemplo 4 forneceram os seguintes resultados registados no Quadro 4E quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 6, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 4E

Tempo (Horas)		1	6	12	24	36
% Média Dissolvida	Não revestidas	4,2	8,6	11,4	15,5	18,7
	5%	0,3	1,4	2,5	4,6	6,6
	10%	0,1	0,5	0,7	1,0	1,4
	15%	0,1	0,4	0,6	0,8	1,0
	20%	0,1	0,3	0,4	0,5	0,6
	25% c/Opadry	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3

Como se pode observar a partir dos resultados de dissolução, a dissolução dos microgrânulos de naltrexona geralmente diminuiu com o aumento das concentrações dos revestimentos poliméricos.

Processo de Violação Simulado e Dissolução

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 4 submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. Os resultados de dissolução de 45 minutos estão registados no Quadro 4F. No processo de violação, trituraram-se separadamente cada um dos microgrânulos ("pellets") de naltrexona não revestidos e revestidos em um almofariz com um pilão (24 pancadas) para se obter um pó para esse estudo de dissolução.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 4F

Tempo (minutos)		45
% Média Dissolvida	Não revestidas	57
	5%	55
	10%	55
	15%	61
	20%	49
	25% c/Opadry	47

Proporção de Esmagados:Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados aos 45 minutos e a dissolução em % dos microgrânulos intactos às 36 horas. Os resultados estão especificados no Quadro 4G seguinte.

Resultados:

Quadro 4G

Proporção Esmagados:Íntactos	
Não revestidos	3,0
5%	8,3
10%	39,3
15%	61,0
20%	81,7
25% c/Opadry	156,7

Como se pode observar a partir dos resultados anteriores da dissolução, quando a concentração do revestimento aumenta, a quantidade de naltrexona libertada pelos microgrânulos íntactos diminui significativamente (desde mais de 18% até aproximadamente 1% ou menos às 36 horas), mas quando esmagados, libertam-se ainda aproximadamente 50% do antagonista e aumenta significativamente a proporção Esmagados:Íntactos.

Esse produto mostra que a adição de um revestimento origina uma diminuição significativa na libertação de naltrexona a partir dos microgrânulos íntactos, enquanto conserva a capacidade de libertar grandes quantidades de antagonista pelos microgrânulos esmagados.

EXEMPLO 5

No Exemplo 5, repetiu-se a formulação do Exemplo 4 à escala piloto sob condições de GMP (Good Manufacturing Practices) e utilizaram-se para avaliação *in vivo*.

Prepararam-se microgrânulos contendo 8 mg de naltrexona como no Exemplo 4 e revestiram-se com um revestimento hidrofóbico até um ganho em peso de 15% (com base no Eudragit RS30D). Seguidamente acondicionaram-se esses microgrânulos em

cápsulas N° 2. A formulação de HCl de naltrexona não revestida do Exemplo 5 está especificada no Quadro seguinte:

Quadro 5A

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
HCl de Naltrexona	8,0	2,40
Eudragit RSPO	84,0	25,20
Álcool estearílico	14,0	4,20
Ácido esteárico	14,0	4,20
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	0,30
Total	121,0	36,30

Os microgrânulos não revestidos do Exemplo 5 prepararam-se utilizando o seguinte processo:

Processo

1. Moagem ou trituração: Passar os flocos do álcool estearílico através de um moinho oscilante equipado com uma rede de 16 malhas para obter um pó que se misture facilmente.
2. Mistura: Misturar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Álcool Estearílico triturado, Ácido esteárico, e BHT em um misturador em V ("twin shell blender").
3. Extrusão: Introduzir continuamente o material misturado da Fase 2. em uma extrusora de duplo parafuso ("twin screw extruder") (Leistritz ZSE-27) a uma velocidade de 4,0 kg/hora a 4,8 kg/hora. A mistura é extrudida à temperatura da banda de aquecimento ("barrel temperature") situada entre 80°C e 100°C em tiras de aproximadamente 0,8 mm a 1,2 mm de diâmetro. Recolher as tiras obtidas por extrusão sobre um tapete rolante.
4. Arrefecimento: Permitir que as tiras arrefeçam sobre o tapete rolante.

5. Peletização: Cortar as tiras arrefecidas em microgrânulos ("pellets") variando entre 0,8 mm e 1,4 mm de comprimento utilizando uma Peletizadora.

6. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um separador vibrador utilizando um peneiro com as redes 16 TBC e 26 TBC. Recolher o material retido no peneiro com a rede 26 TBC como o produto desejado.

Os microgrânulos de HCl de naltrexona preparados de acordo com o Exemplo 5 e especificados no Quadro 5A revestiram-se ainda com um revestimento hidrofóbico. Revestiram-se os microgrânulos até um ganho em peso de 15% com um revestimento hidrofóbico (com base em Eudragit RS30D). Os microgrânulos revestidos estão especificados no quadro seguinte.

Quadro 5B

Fórmula de Microgrânulos Revestidos Encapsulados para um Ganho de 15% de peso

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
Microgrânulos de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	10,00
Eudragit RS30D (sólidos)	18,20	1,50
Citrato de Trietilo	3,6	0,30
Cab-O-Sil	0,9	0,07
Opadry Cor-de-rosa	6,05	0,50
Total	149,7	12,37

Processo

1. Dispersão funcional do revestimento: Misturar o Eudragit RS30D com citrato de trietilo para plasticizar durante 15 minutos. Dispersar o Cab-O-Sil em água suficiente para obter um total de dispersão de 20% de sólidos p/p. Adicionar a dispersão do Cab-O-Sil à mistura de Eudragit.

2. Dispersão do revestimento corado: Misturar Opadry com água para se obter uma dispersão a 10% p/p.

3. Revestimento funcional: Pulverizar a dispersão de Eudragit sobre os microgrânulos de naltrexona preparados antes à escala de 9 Kg utilizando um sistema de processamento de leite flutuante (GPCG-15) realizando as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos parâmetros:

- Fluxo de Ar: 700 a 780 CFM (Cubic Feet per Minute)
- Temperatura do Ar Interior: 35°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 115 a 135 g/minuto

4. Revestimento corado: Após conclusão do revestimento funcional, pulverizar a dispersão de Opadry sobre os microgrânulos revestidos utilizando as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos parâmetros:

- Fluxo de Ar: 750 a 760 CFM
- Temperatura do Ar Interior: 35 a 45°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 75 a 95 g/minuto

5. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um peneiro de malha N° 14 TBC e de um peneiro de malha N° 26 TBC. Colher o material retido no peneiro de malha N° 26 TBC como o produto desejado.

6. Encapsulação: Acondicionar os microgrânulos peneirados em cápsulas de gelatina dura até ao peso pretendido de 149,7 mg.

Dissolução In Vitro [microgrânulos ("pellets") intactos]

As formulações revestidas com o revestimento hidrofóbico do Exemplo 5 sob a forma de microgrânulos a granel e de microgrânulos encapsulados proporcionaram os resultados

seguintes registados no Quadro 5C quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37° C
2. Tempo de Amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 5C

Tempo (Horas)		1	2	4	8	12	24	36
% Média	Microgrânulos a Granel	0,0	0,0	0,1	0,4	0,4	0,7	0,8
Dissolvida	Microgrânulos Encapsulados	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,9	1,0

Processo de Violação Simulado e Dissolução (Microgrânulos Esmagados) :

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 5 submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. Nesse processo de violação, esmagaram-se os microgrânulos de naltrexona revestidos com um almofariz e um pilão (24 pancadas) até à obtenção de um pó utilizado nesse estudo de dissolução.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos

3. Meio: 700 ml de SGF

4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 5D

Tempo (minutos)	45
% Média Dissolvida	46,4

Proporção de Esmagados:Íntactos

A proporção entre esmagados e íntactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados aos 45 minutos e a dissolução em % dos microgrânulos íntactos às 36 horas. Os resultados estão especificados seguidamente.

Resultados da proporção entre esmagados e íntactos:
 $46,4/0,8=58,0$

Estudo de Farmacocinética/Biodisponibilidade *in vivo* no Homem

Em um Estudo Clínico utilizaram-se cápsulas preparadas utilizando o processo desse exemplo e a fórmula anteriores para determinar a farmacocinética/biodisponibilidade das formulações de partículas múltiplas extrudidas por fusão (MEMs) sob diferentes condições e comparar-se depois com a farmacocinética/biodisponibilidade de comprimidos de Naltrexona de Libertação Imediata. Aos humanos administraram-se ou cápsulas contendo MEMs de HCl de naltrexona íntactas (1 cápsula ou 5 cápsulas em jejum); MEMs de HCl de naltrexona esmagados (o conteúdo de 1 cápsula esmagado em jejum); um comprimido sob uma forma de dosagem de HCl de naltrexona de libertação imediata em jejum; ou 1 cápsula que contém MEMs íntactas em jejum. O ensaio é um ensaio "open-label" (ensaio clínico no qual tanto investigadores como participantes têm conhecimento do fármaco que está a ser administrado), de dose única, cruzado de cinco braços ("5-way crossover") com 15

indivíduos saudáveis com um período de eliminação ("washout") de 14 dias entre os tratamentos. Os tratamentos são concebidos como se segue:

- A. 1xcápsula com 8 mg de naltrexona em MEMs, intacta, em jejum.
- B. 1xcápsula com 8 mg de naltrexona em MEMs, com o teor da cápsula esmagado, em jejum.
- C. 1xcápsula com 8 mg de naltrexona em MEMs, intacta, no estado alimentado.
- D. 5xcápsulas com 8 mg de naltrexona em MEMs, intactas, em jejum.
- E. 2xcomprimidos de 0,5 mg (1 mg) de naltrexona de libertação imediata, em jejum.

As concentrações plasmáticas mostram que existe uma quantidade de libertação de naltrexona muito pequena quando se ingerem intactas as micropartículas ("pellets") de partículas múltiplas (MEMs) de naltrexona. Na Figura 2 descreve-se a concentração de naltrexona (pg/ml) versus os dados da curva do tempo. As concentrações plasmáticas de naltrexona aumentaram efectivamente quando se ingeriram microgrânulos de naltrexona pulverizados/esmagados por via oral em jejum. A proporção entre cápsulas com MEMs esmagadas (N=14)/MEMs intactas (N=15) para atingir a C_{max} média é 112,34. Da mesma forma, a proporção entre cápsulas com MEMs esmagadas (N=14)/com MEMs intactas (N=15) para atingir a AUC_t média é 31,55.

Nos Quadros 5E e 5F seguintes apresenta-se a comparação *in vitro* e *in vivo* entre as MEMs não revestidas do Exemplo 1 e as MEMs revestidas do Exemplo 5:

Quadro 5E

Formulação			EXEMPLO 1 2 mg não revestidos	EXEMPLO 5 8 mg p/Eudragit 15%
In vitro	Libertação pelas cápsulas intactas 36 horas		0,124 mg	0,08 mg
	Esmagadas		0,670 mg	3,71 mg
	Proporção Esmagadas: Intactas		5,4	46,4
In Vivo	AUC (pg/ml*h)	Intactas	84,7	132,38*
		Esmagadas	373,4	4177,3*
	Cmáx (pg/ml)	Intactas	5,3	4,44*
		Esmagadas	43,1	498,8*
Dados normalizados a partir de 5 * 8 mg				

Quadro 5F

	Cáp. Intacta	Cáp. Esmagada	Cáp. Intacta	Cáp. Intacta	Comprimido libertação Imediata
	8 mg	8 mg	8 mg	5x8 mg	2x0,5 mg
	Jejum	Jejum	Alimentado	Jejum	Jejum
	N=15	14	14	15	6
C _{máx} (pg/ml)	3,6	498,8	7,2	22,2	140,5
AUC _t (pg·h/ml)	51,9	4177,3	123,8	661,9	424,5

EXEMPLO 6

Partículas Múltiplas Extrudidas por Fusão (MEMs) que contêm 2 mg de HCl de Naltrexona revestidas por um copolímero metacrílico

A formulação de HCl de naltrexona não revestida do Exemplo 6 está especificada no Quadro 6A seguinte:

Quadro 6A
Fórmula Microgrânulo

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
HCl de Naltrexona	2,0	0,10
Eudragit RSPO	88,0	4,40
Álcool estearílico	15,0	0,75
Ácido esteárico	15,0	0,75
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	0,05
Total	121,0	6,05

A formulação de HCl de naltrexona do Exemplo 6 preparou-se utilizando o processo seguinte:

Processo

1. Moagem ou trituração: Passar os flocos do álcool estearílico através de um moinho oscilante equipado com uma rede de 16 malhas para obter um pó que se misture facilmente.
2. Mistura: Misturar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Álcool Estearílico triturado, Ácido esteárico, e BHT em um misturador em V ("twin shell blender").
3. Extrusão: Introduzir continuamente o material misturado da Fase 2. em uma extrusora de duplo parafuso ("twin screw extruder") (Leistritz ZSE-27) a uma velocidade de 2,9 kg/hora a 4,8 kg/hora. A mistura é extrudida à temperatura da banda de aquecimento ("barrel temperature") situada entre 95°C e 105°C em tiras de aproximadamente 1 mm de diâmetro. Recolher as tiras obtidas por extrusão sobre um tapete rolante.
4. Arrefecimento: Permitir que as tiras arrefeçam sobre o tapete rolante.

5. Peletização: Cortar as tiras arrefecidas em microgrânulos ("pellets") de aproximadamente 1 mm de comprimento utilizando uma Peletizadora.

6. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um separador vibrador utilizando um peneiro com as redes 16 TBC e 26 TBC. Recolher o material retido no peneiro com a rede 26 TBC como o produto desejado.

Dissolução In Vitro (Microgrânulos Intactos)

As formulações preparadas de acordo com o Exemplo 6 forneceram os seguintes resultados de dissolução especificados no Quadro 6B quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 6B

Tempo (Horas)	1	2	4	8	12	18	24	36
% Média Dissolvida	2,1	2,6	2,9	3,2	3,8	4,2	4,7	5,3

Processos de Violação Simulado e Dissolução (Microgrânulos Esmagados) :

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 6 submeteram-se a um processo de violação simulado e em

seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução *in vitro*. Os resultados de dissolução da 1ª hora estão registados no Quadro 6C. No processo de violação esmagaram-se os microgrânulos de naltrexona com um almofariz e um pilão (24 pancadas) até à obtenção de um pó utilizado nesse estudo de dissolução.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 6C

Tempo (minutos)	45
% Média Dissolvida	31

Proporção Entre Esmagados: Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados aos 45 minutos e a dissolução em % dos microgrânulos intactos às 36 horas.

Proporção entre esmagados e intactos: $31\%/5,3\% = 5,8:1$

Os microgrânulos do HCl de Naltrexona preparados de acordo com o Exemplo 6 e especificados no Quadro 6A revestiram-se ainda com um revestimento hidrofóbico. Os microgrânulos revestiram-se até ganhos de peso de 15% com um revestimento hidrofóbico (com base no Eudragit RS30D). A formulação com um ganho de peso de 15% está registada no quadro seguinte.

Quadro 6D**Fórmula de Microgrânulos Revestidos para um Ganho de 15% de peso**

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
Microgrânulos de 2 mg de HCl de Naltrexona	121,0	0,500
Eudragit RS30D (sólidos)	18,2	0,075
Citrato de Trietilo	3,6	0,015
Cab-O-Sil	0,9	0,004
Total	143,7	0,594

As formulações do HCl de naltrexona revestidas do Exemplo 6 prepararam-se utilizando o seguinte processo:

Processo

1. Dispersão funcional do revestimento: Misturar o Eudragit RS30D com citrato de trietilo para plasticizar durante 15 minutos. Dispersar o Cab-O-Sil em água suficiente para obter uma dispersão com um total de 20% de sólidos p/p. Adicionar a dispersão do Cab-O-Sil à mistura de Eudragit.

2. Revestimento funcional: Atomizar a dispersão de Eudragit sobre os microgrânulos de Naltrexona preparados antes à escala de 700 g utilizando um sistema de processamento em leito fluido (GPCG-1) com as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos parâmetros:

- Velocidade do Ar: 9,0 m/s
- Temperatura do Ar Interior: 35°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 8,8 g/minuto

3. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um peneiro de malha N° 14 da USP-NF e de um peneiro de malha N° 20 da USP-NF. Colher o material retido no peneiro de malha N° 20 da USP-NF como o produto desejado.

Dissolução In Vitro (Microgrânulos Intactos)

As formulações revestidas com um revestimento hidrofóbico preparadas em conformidade com o Exemplo 6 forneceram os seguintes resultados registados no Quadro 6E quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 6E

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	24	36
% Média Dissolvida	<0,6*	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6
O limite de detecção é 0,6%							

Processos de Violação Simulado e Dissolução [Microgrânulos (pellets) Esmagados]

As formulações revestidas preparadas em conformidade com o Exemplo 6 submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. Os resultados de dissolução de 1 hora estão registados no Quadro 6F. No processo de violação, trituraram-se microgrânulos ("pellets") de naltrexona em um almofariz com um pilão (24 pancadas) para se obter um pó para esse estudo de dissolução.

Método de Dissolução: Igual ao anterior

Resultados:

Quadro 6F

Tempo (hora)	1
% Média Dissolvida	7

Proporção entre Esmagados: Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados à 1ª hora e a dissolução em % dos microgrânulos intactos às 36 horas.

Proporção entre esmagados e intactos: $7\%/0,6\%=12$ (uma vez que não se observou naltrexona detectável a partir dos microgrânulos intactos, a proporção Esmagados/Intactos poderá ser muito maior do que 12). Não se compreende.

EXEMPLO 7

Partículas Múltiplas Extrudidas por Fusão (MEMs) que contêm 3 mg de HCl de Naltrexona revestidas por um copolímero metacrílico depois por Surelease

No Exemplo 7, preparou-se um revestimento sequencial de duas fases para as MEMs primeiro com Eudragit RS30D até um ganho de peso de 15%, seguido por Surelease até um ganho de peso adicional de 10% (baseado nos microgrânulos extrudidos não revestidos). Microgrânulos ("pellets") contendo 8 mg de Naltrexona prepararam-se no Exemplo 5, revestiram-se com um copolímero metacrílico (Eudragit RS30D) até um ganho em peso de 15%, seguido por etilcelulose (Surelease) até um ganho em peso de 10%. Esse produto determina uma diminuição significativa da libertação de Naltrexona pelos microgrânulos intactos enquanto potencia uma libertação mais significativa pelos microgrânulos esmagados. A formulação de HCl de

naltrexona não revestida do Exemplo 7 está especificada no Quadro 7A seguinte.

Quadro 7A
Fórmula Microgrânulos ("Pellets")

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
HCl de Naltrexona	8,0	2,40
Eudragit RSPO	84,0	25,20
Álcool estearílico	14,0	4,20
Ácido esteárico	14,0	4,20
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	0,30
Total	121,0	36,30

A formulação de HCl de naltrexona não revestida do Exemplo 7 preparou-se utilizando o processo seguinte:

Processo

1. Moagem ou trituração: Passar os flocos do álcool estearílico através de um moinho oscilante equipado com uma rede de 16 malhas para obter um pó que se misture facilmente.
2. Mistura: Misturar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Álcool Estearílico triturado, Ácido esteárico e BHT em um misturador em V ("twin shell blender").
3. Extrusão: Introduzir continuamente o material misturado da Fase 2. em uma extrusora de duplo parafuso ("twin screw extruder") (Leistritz ZSE-27) a uma velocidade de 4,0 kg/hora a 4,8 kg/hora. A mistura é extrudida à temperatura da banda de aquecimento ("barrel temperature") situada entre 85°C e 90°C em tiras de aproximadamente 0,8 mm a 1,2 mm de diâmetro. Recolher as tiras obtidas por extrusão sobre um tapete rolante.

4. Arrefecimento: Permitir que as tiras arrefeçam sobre o tapete rolante.

5. Peletização: Cortar as tiras arrefecidas em microgrânulos ("pellets") de aproximadamente 0,8 mm a 1,4 mm de comprimento utilizando uma Peletizadora.

6. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um separador vibrador utilizando um peneiro com as redes 16 TBC e 26 TBC. Recolher o material retido no peneiro com a rede 26 TBC como o produto desejado.

Os microgrânulos de HCl de naltrexona preparados de acordo com o Exemplo 7 e especificados no Quadro 7A revestiram-se posteriormente com o revestimento hidrofóbico. Revestiram-se os microgrânulos até um ganho de peso de 15% com um copolímero metacrílico seguindo-se um ganho de peso de 10% (com base no microgrânulo não revestido) com etilcelulose. Os microgrânulos revestidos estão especificados no quadro seguinte.

Quadro 7B

Fórmula de Microgrânulos Revestidos com um copolímero metacrílico para um Ganho de peso de 15% a que se segue Etilcelulose para um ganho de peso de 10%

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
Microgrânulos de 8 mg de HCl de Naltrexona (lote N° 955-25)	121,0	0,500
Eudragit RS30D (sólidos)	182	0,075
Citrato de Trietilo	3,6	0,015
Cab-O-Sil	0,9	0,004
Surelease	12,1	0,050
Opadry Cor-de-rosa	6,05	0,025
Total	161,85	0,669

A formulação de HCl de naltrexona revestida preparou-se utilizando o processo seguinte:

Processo

1. Dispersão do Revestimento Metacrílico: Misturar o Eudragit RS30D com citrato de trietilo para plasticizar durante 15 minutos. Dispersar o Cab-O-Sil em água suficiente para obter uma dispersão com um total de 20% de sólidos p/p. Adicionar a dispersão do Cab-O-Sil à mistura de Eudragit.

2. Dispersão do Revestimento de Etilcelulose: Misturar Surelease com água suficiente para obter uma dispersão com um total de 15% p/p de sólidos.

3. Dispersão do revestimento corado: Misturar Opadry com água para se obter uma dispersão a 10% p/p.

4. Revestimento Metacrílico: Pulverizar a dispersão de Eudragit sobre os microgrânulos ("pellets") de Naltrexona preparados antes à escala de 700 g utilizando um sistema de processamento de leito fluido (GPCG-1) com as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos parâmetros:

- Velocidade do Ar: 8,8 a 9,0 m/s
- Temperatura do Ar Interior: 35°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 9,6 g/minuto

5. Revestimento de Etilcelulose: Concluído o revestimento de Eudragit pulverizar a dispersão de Surelease sobre os microgrânulos revestidos utilizando as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos padrões.

- Velocidade do Ar: 9,0 m/s
- Temperatura do Ar Interior: 40°C a 45°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 9,2 a 9,6 g/minuto

6. Revestimento corado: Após conclusão do revestimento funcional, pulverizar a dispersão de Opadry sobre os microgrânulos revestidos utilizando as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos parâmetros:

- Fluxo de Ar: 8,8 a 9,0 m/s
- Temperatura do Ar Interior: 50°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 9,3 g/minuto

7. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um peneiro de malha N° 14 USP e de um peneiro de malha N° 20 USP. Colher o material retido no peneiro de malha N° 20 USP como o produto desejado.

Dissolução In Vitro [Microgrânulos ("Pellets") Intactos]

As formulações revestidas com o revestimento hidrofóbico (revestimento com um copolímero metacrílico e revestimento com etilcelulose) preparadas de acordo com o Exemplo 7 proporcionaram os resultados seguintes registados no Quadro 7C quando submetidas ao seguinte processo de dissolução *in vitro*.

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 7C

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	24	36
% Média Dissolvida	<0,15*	<0,15	<0,155	<0,15	<0,15	0,2	0,4
Limite de detecção inferior (0,15%)							

Processo de Violação Simulado e Dissolução [Microgrânulos ("Pellets") Esmagados]

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 7 submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. No processo de violação, trituraram-se os microgrânulos ("pellets") de naltrexona revestidos em um almofariz com um pilão (24 pancadas) para se obter um pó para esse estudo de dissolução. Os resultados da dissolução estão registados no Quadro 7D.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 7D

Tempo (minutos)	45
% Média Dissolvida	37

Proporção entre Esmagados: Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados aos 45

minutos e a dissolução em % dos microgrânulos ("pellets") intactos às 36 horas.

Proporção entre esmagados e intactos: 92,5

EXEMPLO 8

Partículas Múltiplas Extrudidas por Fusão (MEMs) que contêm 8 mg de HCl de Naltrexona revestidas com Surelease e depois com um copolímero metacrílico

Microgrânulos ("pellets") contendo 8 mg de Naltrexona prepararam-se como no Exemplo 5 e revestiram-se com etilcelulose (Surelease) até um ganho em peso de 10%, seguida por um copolímero metacrílico (Eudragit RS30D) até um ganho em peso de 15% (com base nos microgrânulos não revestidos). Esse produto determina uma diminuição significativa da libertação de Naltrexona pelos microgrânulos ("pellets") intactos enquanto potencia uma libertação mais significativa pelos microgrânulos ("pellets") esmagados.

A formulação de HCl de naltrexona não revestida do Exemplo 8 está especificada no Quadro 8A seguinte.

Quadro 8A

Fórmula de Microgrânulos ("Pellets")

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
HCl de Naltrexona	8,0	2,40
Eudragit RSPO	84,0	25,20
Álcool estearílico	14,0	4,20
Ácido esteárico	14,0	4,20
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1,0	0,30
Total	121,0	36,30

A formulação de HCl de naltrexona não revestida do Exemplo 8 preparou-se utilizando o processo seguinte:

Processo

1. Moagem ou trituração: Passar os flocos do álcool estearílico através de um moinho oscilante equipado com uma rede de 16 malhas para obter um pó que se misture facilmente.
2. Mistura: Misturar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Álcool Estearílico triturado, Ácido esteárico, e BHT em um misturador em V ("twin shell blender").
3. Extrusão: Introduzir continuamente o material misturado da Fase 2. em uma extrusora de duplo parafuso ("twin screw extruder") (Leistritz ZSE-27) a uma velocidade entre 4,0 kg/hora e 4,8 kg/hora. A mistura é extrudida à temperatura da banda de aquecimento ("barrel temperature") situada entre 85°C e 90°C em tiras de aproximadamente 0,8 mm a 1,2 mm de diâmetro. Recolher as tiras obtidas por extrusão sobre um tapete rolante.
4. Arrefecimento: Permitir que as tiras arrefeçam sobre o tapete rolante.
5. Peletização: Cortar as tiras arrefecidas em microgrânulos ("pellets") de aproximadamente 0,8 mm a 1,4 mm de comprimento utilizando uma Peletizadora.
6. Peneiração: Peneirar os microgrânulos ("pellets") através de um separador vibrador utilizando um peneiro com as redes 16 TBC e 26 TBC. Recolher o material retido no peneiro com a rede 26 TBC como o produto desejado.

Os microgrânulos ("pellets") de HCl de naltrexona preparados de acordo com o Exemplo 8 e especificados no Quadro 8A revestiram-se posteriormente com um revestimento hidrofóbico. Revestiram-se os microgrânulos até um ganho de peso de 10% com etilcelulose seguindo-se um ganho de peso de 15% com o copolímero metacrílico (com base nos microgrânulos

não revestidos). Os microgrânulos revestidos estão especificados no quadro seguinte.

Quadro 8B

Fórmula de Microgrânulos ("Pellets") Revestidos com Etilcelulose para um Ganho de peso de 10% a que se segue um copolímero metacrílico para um ganho de peso de 15%

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
Microgrânulos de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	0,500
Surelease	12,1	0,050
Eudragit RS30D (sólidos)	18,2	0,075
Citrato de Trietilo	3,6	0,015
Cab-O-Sil	0,9	0,004
Opadry Cor-de-rosa	6,05	0,025
Total	161,85	0,669

A formulação de HCl de naltrexona revestida do Exemplo 8 preparou-se utilizando o processo seguinte:

Processo

1. Dispersão do Revestimento de Etilcelulose: Misturar Surelease com água suficiente para obter uma dispersão com um total de 15% p/p de sólidos.
2. Dispersão do Revestimento Metacrílico: Misturar o Eudragit RS30D com citrato de trietilo para plasticizar durante 15 minutos. Dispersar o Cab-O-Sil em água suficiente para obter uma dispersão com um total de 20% de sólidos p/p. Adicionar a dispersão do Cab-O-Sil à mistura de Eudragit.
3. Dispersão do revestimento corado: Misturar Opadry com água para se obter uma dispersão a 10% p/p.

4. Revestimento de Etilcelulose: Pulverizar a dispersão de Surelease sobre os microgrânulos revestidos à escala de 700 g utilizando um sistema de processamento de leito fluido (GPCG-1) com as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos padrões:

- Velocidade do Ar: 9,0 a 9,2 m/s
- Temperatura do Ar Interior: 50°C
- Velocidade de Pulverização da Dispersão: 10 g/minuto

5. Revestimento Metacrílico: Após a conclusão do revestimento com Surelease, pulverizar a dispersão de Eudragit sobre os microgrânulos ("pellets") de Naltrexona preparados antes utilizando um sistema de processamento de leito fluido com as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos parâmetros:

- Velocidade do Ar: 9,0 m/s
- Temperatura do Ar Interior: 35°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 10,7 g/minuto

6. Revestimento corado: Após conclusão do revestimento funcional, pulverizar a dispersão de Opadry sobre os microgrânulos revestidos utilizando as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos seguintes parâmetros:

- Velocidade do Ar: 750 a 760 CFM
- Temperatura do Ar Interior: 50°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 9,2 g/minuto

7. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um peneiro de malha N° 14 USP e de um peneiro de malha N° 20 USP. Colher o material retido no peneiro de malha N° 20 USP como o produto desejado.

8. Cura: Colocar os microgrânulos peneirados em uma estufa à temperatura de 45 °C, remover uma porção decorridas 24 horas e o material restante decorridas 48 horas.

Dissolução In Vitro [Microgrânulos ("Pellets") Intactos]

As formulações revestidas com um revestimento hidrofóbico (revestimentos com etilcelulose e com um copolímero metacrílico) preparadas de acordo com o Exemplo 8 proporcionaram os resultados seguintes registados no Quadro 8C quando submetidas ao seguinte processo de dissolução.

Processo:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 8C

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	24	36
% Média Dissolvida	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,5	0,7

Processo de Violação Simulado e Dissolução [Microgrânulos ("Pellets") Esmagados]

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 8 submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. No processo de violação, trituraram-se os microgrânulos ("pellets") de naltrexona revestidos em um almofariz com um pilão (24 pancadas) para se obter um pó para esse estudo de dissolução. Os resultados da dissolução estão registados no Quadro 8D.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 8D

Tempo (minutos)	45
% Média Dissolvida	30

Proporção entre Esmagados: Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos esmagados aos 45 minutos e a dissolução em % dos microgrânulos ("pellets") intactos às 36 horas. Seguidamente especificam-se os resultados.

Proporção entre esmagados e intactos: 42,9

Comparação dos três Microgrânulos ("Pellets") Revestidos a 25%

Nos Exemplos 4, 7, e 8, revestiram-se os microgrânulos das Partículas Múltiplas Extrudidas por Fusão (MEMs) com um revestimento total de 25% por meio de diferentes materiais de revestimento ou em sequências. As proporções entre os esmagados e os intactos compararam-se do seguinte modo:

Quadro 8F

	25% com Eudragit RS	15% com Eudragit RS depois 10% com Surelease	10% com Surelease depois 15% com Eudragit RS
% de Esmagados Dissolvidos	47	37	43
% de Intactos Dissolvidos	0,3	0,3	0,7
Proporção entre Esmagados/Intactos	157	93	43

Com base nos dados de dissolução *in vitro* de microgrânulos de MEMs esmagados e intactos, o revestimento de 25% com Eudragit RS parece ser ligeiramente melhor do que os revestimentos de associações.

EXEMPLO 9

Neste exemplo “profético” (um exemplo profético descreve uma realização da invenção com base em resultados previstos ao invés de trabalho efectivamente realizado ou resultados reais alcançados) podem preparar-se Comprimidos de 10 mg de Cloridrato de Oxicodona de Liberação Controlada como se segue. Para um misturador de tamanho apropriado transferem-se cloridrato de oxicodona de produção orgânica (10 mg/comprimido) e lactose seca por atomização (71,25 mg/comprimido) e misturam-se durante aproximadamente 6 minutos. Dispersa-se o Eudragit® RSPM em pó (6 mg/comprimido) em etanol. Enquanto se misturam os pós, granulam-se os mesmos com a dispersão e prossegue-se a mistura até se formar uma massa granular húmida. Adiciona-se mais etanol se necessário para atingir o ponto final da granulação. O granulado é transferido para um secador de leito fluido e seco à temperatura de 30°C, e em seguida faz-se passar através de uma rede de 12 malhas. O restante Eudragit® RSPM (9 mg/comprimido) é disperso em um solvente constituído por 90 partes de etanol e 10 partes de água purificada, e atomizado

sobre os grânulos em um granulador/secador de leito fluido à temperatura de 30°C. Em seguida, o granulado passa através de uma rede de 12 malhas. O álcool estearílico (25 mg/comprimido) funde-se a uma temperatura entre aproximadamente 60 e 70 °C. Os grânulos quentes são devolvidos ao peneiro de 12 malhas. Durante a mistura, adiciona-se o álcool estearílico fundido. Os grânulos revestidos são removidos do misturador e deixa-se que arrefeçam. Posteriormente passam através de um peneiro de 12 malhas. Em seguida, mistura-se o granulado com partículas de naltrexona do Exemplo 5 e os convenientes excipientes para compressão aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo, talco e estearato de magnésio, em um misturador adequado e comprime-se para se obterem comprimidos.

EXEMPLO 10

Método de Tratar a Dor

A forma de dosagem oral de acordo com a presente invenção pode administrar-se a um doente para proporcionar alívio da dor. A forma de dosagem oral pode incluir uma quantidade eficaz por via oral de um agonista opióide e de um antagonista opióide que se torna efectivamente não susceptível de libertação. O revestimento das partículas que contêm o antagonista serve para reduzir de um modo benéfico a perda do mesmo antagonista pelas partículas intactas que o contêm.

Quando se administra a forma de dosagem oral por via oral e a mesma é libertada no tracto gastrointestinal de um doente com necessidade de terapia da dor, o agonista opióide é libertado por essa forma de dosagem durante a digestão normal, proporcionando analgesia ao doente. Mas o antagonista opióide, porque se tornou efectivamente não susceptível de libertação, não é realmente libertado durante o seu trânsito

através do tracto gastrintestinal. Preferencialmente, a forma efectivamente não susceptível de libertação do antagonista é resistente a laxantes (óleo mineral) usados para controlar o trânsito retardado do cólon, ou estados aclorídricos. Os doentes que tomarem a forma de dosagem oral como estabelecido, sem violação (por exemplo, por agitação mecânica, aquecimento, ou dissolução em um solvente), não apresentarão absorção do antagonista opióide em quantidade suficiente no espaço de qualquer intervalo de tempo durante a administração da formulação que possa resultar em redução da eficácia analgésica do agonista opióide. Por outras palavras, a quantidade de antagonista opióide libertada pela forma de dosagem intacta (quando administrada por via oral) e absorvida pelo trato gastrintestinal e acumulada no corpo do doente, não aumentará até uma concentração que estimule ou altere de um modo significativo a eficácia analgésica da dose do agonista opióide incluída na forma de dosagem.

EXEMPLO 11

Método para Prevenir o Abuso de Um Agonista Opióide

A forma de dosagem oral de acordo com a presente invenção pode utilizar-se para impedir o potencial abuso de um agonista opióide contido na mesma invenção. A forma de dosagem oral compreende um agonista opióide em associação com um antagonista opióide. O antagonista opióide está presente sob uma forma que efectivamente não é susceptível de se libertar durante a digestão. Assim, quando a forma de dosagem oral é libertada no tracto GI por via oral tal como se destina, sem que tenha sido violada, o antagonista é realmente impedido de se libertar no sistema gastrintestinal. Mas se a forma de dosagem oral é violada, por exemplo, por agitação mecânica (por exemplo, esmagamento, corte, pulverização), calor (por exemplo, temperaturas superiores a

45°C., de preferência entre 45 e 50°C), ou dissolução da forma de dosagem em um solvente (com ou sem aquecimento), o antagonista opióide torna-se disponível para neutralizar os efeitos dos opióides. Assim, quando se viola a forma de dosagem, e se administra seguidamente por via oral, intranasal, parentérica, ou sublingual, o efeito do agonista opióide é pelo menos parcialmente bloqueado pelo antagonista opióide.

EXEMPLO 12

As Cápsulas de HCl de Hidromorfona de Liberação Controlada com Microgrânulos ("Pellets") de HCl de naltrexona podem preparar-se nesse exemplo "profético" como se segue. A formulação está especificada no Quadro 12A seguinte:

Quadro 12A

Componente	Quant./unidade (mg)
HCl de Hidromorfona	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etilcelulose	4,5
Álcool estearílico	27,0
Opadry Cor-de-rosa	6,0
Microgrânulos de HCl de Naltrexona	149,7
Total	275,7
Cápsulas de Gelatina Dura	√

As cápsulas do Exemplo 5 preparam-se utilizando o processo seguinte:

Processo

1. Moagem ou trituração: Passar os flocos do álcool estearílico através de um moinho de impacto ou de martelos.

2. Mistura: Misturar HCl de Hidromorfona, Eudragit, Etilcelulose e Álcool Estearílico triturado em um misturador em V ("twin shell blender").
3. Extrusão: Introduzir continuamente o material misturado em uma extrusora de duplo parafuso ("twin screw extruder") e recolher as tiras resultantes sobre um tapete rolante.
4. Arrefecimento: Permitir que as tiras arrefeçam sobre o tapete rolante.
5. Peletização: Cortar as tiras arrefecidas em microgrânulos ("pellets") utilizando uma Peletizadora.
6. Peneiração: Peneirar os microgrânulos ("pellets") e recolher a porção pretendida no peneiro.
7. Revestimento com película: Atomizar uma dispersão aquosa de Opadry Cor-de-Rosa sobre os microgrânulos ("pellets") opióides em um leito fluido.
8. Encapsulação: Acondicionar os microgrânulos ("pellets") de 126 mg de HCl de Hidromorfona extrudidos e revestidos e os microgrânulos ("pellets") de 149,7 mg de HCl de Naltrexona (preparados no Exemplo 5) em cápsulas de gelatina dura.

Para os peritos na especialidade serão evidentes variações da presente invenção que se pretende permaneçam no âmbito das reivindicações seguidamente anexadas.

Exemplo 13

Exemplo 13a

No Exemplo 13a, os microgrânulos ("pellets") de HCl de naltrexona preparados de acordo com o Exemplo 5 e registrados no Quadro 5A revestiram-se ainda com um revestimento

hidrofóbico. Revestiram-se os microgrânulos até um ganho de peso de 25% com um revestimento hidrofóbico (com base no Eudragit RS30D). Os microgrânulos revestidos estão especificados no quadro seguinte.

Quadro 13A

Fórmula de Microgrânulos ("Pellets") Revestidos e Encapsulados para um Ganho de 25% de peso

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
Microgrânulos ("Pellets") de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	7,00
Eudragit RS30D (sólidos)	30,25	1,75
Citrato de Trietilo	6,05	0,35
Cab-O-Sil	1,51	0,09
Opadry Branco Y-5- 18024A	6,05	0,35
Total	164,86	9,54

Segue-se o processo utilizado na preparação de microgrânulos ("pellets") do Exemplo 13A:

Processo

1. Dispersão funcional do revestimento: Misturar o Eudragit RS30D com citrato de trietilo para plasticizar durante 15 minutos. Dispersar o Cab-O-Sil em água suficiente para obter uma dispersão com um total de 20% de sólidos p/p. Adicionar a dispersão do Cab-O-Sil à mistura de Eudragit.
2. Dispersão do revestimento corado: Misturar Opadry com água para se obter uma dispersão a 10% p/p.
3. Revestimento funcional: Pulverizar a dispersão de Eudragit sobre os microgrânulos de naltrexona preparados antes à escala de 9 Kg utilizando um sistema de processamento de

leito flutuante (GPCG-15) realizando as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos parâmetros:

- Fluxo do Ar: 400 a 450 CFM
- Temperatura do Ar Interior: 40°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 75 a 90 g/minuto

4. Revestimento corado: Após conclusão do revestimento funcional, pulverizar a dispersão de Opadry sobre os microgrânulos revestidos utilizando as seguintes directrizes técnicas dos parâmetros:

- Fluxo do Ar: 400 a 450 CFM
- Temperatura do Ar Interior: 50 a 55°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 60 a 70 g/minuto

5. Peneiração: Peneirar os microgrânulos ("pellets") através de um separador vibrador utilizando um peneiro de malha 14 TBC e um peneiro de malha 26 TBC. Colher o material retido no peneiro de malha 26 TBC como o produto desejado.

6. Encapsulação: Acondicionar os microgrânulos peneirados em cápsulas de gelatina dura até ao peso pretendido de 164,86 mg.

Dissolução In Vitro (pellets intactos)

As formulações revestidas com o revestimento hidrofóbico no Exemplo 13a sob a forma de microgrânulos a granel e microgrânulos encapsulados forneceram os seguintes resultados registados no Quadro 13B quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 13B

Tempo (Horas)		1	2	4	8	12	24	36
% Média	Microgrânulos ("pellets") a granel	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3
Dissolvida	Microgrânulos ("pellets") encapsulados	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,4	0,5

Processo de Violação Simulado e Dissolução (Microgrânulos Esmagados) :

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 13a submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. No processo de violação esmagaram-se os microgrânulos de naltrexona revestidos em um almofariz com um pilão (24 pancadas) até à obtenção de um pó utilizado nesse estudo de dissolução.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF

4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 13C

Tempo (minutos)	45
% Média Dissolvida	27

Proporção Entre Esmagados: Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos ("pellets") esmagados aos 45 minutos e a dissolução em % dos microgrânulos intactos às 36 horas. Os resultados especificam-se seguidamente.

Resultados da proporção entre esmagados e intactos: $27,0/0,5 = 54$

Exemplo 13b

No Exemplo 13b, prepararam-se microgrânulos ("pellets") de HCl de naltrexona de acordo com o Exemplo 5 e registados no Quadro 5A revestiram-se ainda com um revestimento hidrofóbico. Revestiram-se os microgrânulos ("pellets") até um ganho de peso de 30% com um revestimento hidrofóbico (com base em Surelease E-7-10901).

Os microgrânulos revestidos estão especificados no quadro seguinte.

Quadro 13 D**Fórmula de Microgrânulos ("Pellets") Revestidos e Encapsulados
para um Ganho de 30% de peso**

Componente	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (Kg)
Microgrânulos ("Pellets") de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	7,00
Surelease (sólidos)	36,3	2,10
Opadry Branco Y-5-18024A	6,05	0,35
Total	163,35	9,45

Segue-se o processo utilizado na preparação dos microgrânulos ("pellets") do Exemplo 13A:

Processo

1. Dispersão funcional do revestimento: Misturar o Eudragit RS30D com citrato de trietilo para plasticizar durante 15 minutos. Dispersar o Cab-O-Sil em água suficiente para obter uma dispersão com um total de 20% de sólidos p/p. Adicionar a dispersão do Cab-O-Sil à mistura de Eudragit.

2. Dispersão do revestimento corado: Misturar o Opadry com água para se obter uma dispersão a 10% p/p.

3. Revestimento funcional: Pulverizar a dispersão de Eudragit sobre os microgrânulos de naltrexona preparados antes à escala de 9 Kg utilizando um sistema de processamento de leito flutuante (GPCG-15) realizando as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos parâmetros:

- Fluxo do Ar: 400 a 450 CFM
- Temperatura do Ar Interior: 40°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 75 a 90 g/minuto

4. Revestimento corado: Após conclusão do revestimento funcional, pulverizar a dispersão de Opadry sobre os microgrânulos ("pellets") revestidos utilizando as seguintes directrizes técnicas ("guidelines") dos parâmetros:

- Fluxo do Ar: 400 a 450 CFM
- Temperatura do Ar Interior: 50 a 55°C
- Velocidade da Pulverização da Dispersão: 60 a 70 g/minuto

5. Peneiração: Peneirar os microgrânulos através de um separador vibrador utilizando um peneiro de malha 14 TBC e um peneiro de malha 26 TBC. Colher o material retido no peneiro de malha 26 TBC como o produto desejado.

6. Encapsulação: Acondicionar os microgrânulos peneirados em cápsulas de gelatina dura até ao peso pretendido de 164,86 mg.

Dissolução In Vitro (Microgrânulos ("pellets") intactos)

As formulações revestidas com o revestimento hidrofóbico no Exemplo 13b sob a forma de microgrânulos ("pellets") a granel e de microgrânulos ("pellets") encapsulados forneceram os seguintes resultados registados no Quadro 13E quando submetidas ao seguinte processo de ensaio de dissolução *in vitro*.

Processo de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Meio: 700 ml de SGF (suco gástrico artificial) durante uma hora com seguidamente uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial)

4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 13E

Tempo (Horas)		1	2	4	8	12	24	36
% Média	Microgrânulos ("pellets") a granel	0,3	0,3	0,4	0,7	0,9	1,4	1,7
Dissolvida	Microgrânulos ("pellets") encapsulados	0,4	0,5	0,6	0,7	0,9	1,3	1,6

Processo de Violação Simulado e Dissolução [Microgrânulos ("Pellets") Esmagados]:

As formulações preparadas em conformidade com o Exemplo 13b submeteram-se a um processo de violação simulado e em seguida sujeitaram-se ao seguinte método de ensaio de dissolução. No processo de violação, esmagaram-se os microgrânulos de naltrexona revestidos em um almofariz com um pilão (24 pancadas) até à obtenção de um pó utilizado nesse estudo de dissolução.

Método de Dissolução:

1. Aparelho do Tipo II da USP (Pás), 50 rpm à temperatura de 37°C
2. Tempo de Amostragem: 45 minutos
3. Meio: 700 ml de SGF
4. Processo analítico: Cromatografia Líquida de Alta Resolução

Resultados:

Quadro 13F

Tempo (minutos)	45
% Média Dissolvida	26

Proporção entre Esmagados: Intactos

A proporção entre esmagados e intactos é a proporção entre a dissolução em % dos microgrânulos ("pellets") esmagados aos 45 minutos e a dissolução em % dos microgrânulos ("pellets") intactos às 36 horas. Os resultados apresentam-se seguidamente.

Resultados da proporção entre esmagados e intactos: $26,0/1,6 = 16,3$

Estudo de Farmacocinética/Biodisponibilidade in vivo no Homem

Utilizando os processos anteriores dos Exemplos 13a e 13b prepararam-se cápsulas que se utilizaram em dois estudos clínicos separados para determinar a farmacocinética/biodisponibilidade das formulações de partículas múltiplas extrudidas por fusão (MEMs) sob diferentes condições e compararam-se depois com a farmacocinética/biodisponibilidade de comprimidos de Naltrexona de Libertação Imediata. A humanos administraram-se ou cápsulas contendo MEMs de HCl de naltrexona intactas (1 cápsula em jejum ou 5 cápsulas em jejum); MEMs de HCl de naltrexona esmagadas (o conteúdo de 1 cápsula esmagado em jejum); um comprimido sob uma forma de dosagem de HCl de naltrexona de libertação imediata em jejum; ou 1 cápsula que contem MEMs intactas no estado alimentado. Esses ensaios foram ensaios "open-label" (ensaio clínico no qual tanto investigadores como participantes têm conhecimento do fármaco que está a ser administrado), de dose única, cruzados de cinco braços ("5-way crossover") em indivíduos saudáveis. Os tratamentos são concebidos como se segue:

- A. 1xcápsula com 8 mg de naltrexona em MEMs, intacta, em jejum.
- B. 1xcápsula com 8 mg de naltrexona em MEMs, com o teor da cápsula esmagado, em jejum.

C. 1xcápsula com 8 mg de naltrexona em MEMs, intacta, no estado alimentado.

D. 5xcápsulas com 8 mg de naltrexona em MEMs, intactas, em jejum.

E. 1xcomprimidos de 1 mg de naltrexona de libertação imediata, em jejum.

As concentrações plasmáticas preliminares obtidas mostram que existe uma quantidade de libertação de naltrexona muito pequena quando se ingerem intactas as micropartículas ("pellets") de partículas múltiplas (MEMs) de naltrexona. Nas Figuras 3 e 4 descreve-se a concentração de naltrexona (pg/ml) versus os dados da curva do tempo. As concentrações plasmáticas de naltrexona aumentaram efectivamente quando se ingeriram microgrânulos de naltrexona pulverizados/esmagados por via oral em jejum. A proporção entre cápsulas com MEMs esmagadas/MEMs intactas para atingir a C_{max} média relativamente ao revestimento de Eudragit de 25% e ao revestimento de Surelease de 30% é 187,91 e 71,98, respectivamente. Da mesma forma, a proporção entre cápsulas com MEMs esmagadas/MEMs intactas para atingir a AUC_t média relativamente ao revestimento de Eudragit de 25% e ao revestimento de Surelease de 30% é 66,07 e 39,27, respectivamente.

No Quadro 13G seguinte apresenta-se a comparação *in vitro* e *in vivo* entre as MEMs revestidas dos Exemplos 13a e 13b:

Quadro 13G

Formulação			EXEMPLO 13a 8 mg peso/25% Eudragit	EXEMPLO 13b 8 mg peso/Surelease 30%
In vitro	Libertação pelas cápsulas intactas 36 horas		0,5%	1,6%
	Esmagadas		27%	26%
	Proporção Esmagadas:Intactas		54	16,3
In Vivo	AUC (pg/ml*h)	Intactas*	55,78	85,15
		Esmagadas	3685,37	3344,09
	Cmáx (pg/ml)	Intactas*	1,73	6,74
		Esmagadas	325,1	485,15
Dados normalizados a partir de 5 * 8 mg				

Quadro 13H

	Cápsulas Intactas	Cápsulas Esmagadas	Cápsulas Intactas	Cápsulas Intactas	Comprimido libertação Imediata
	8 mg	8 mg	8 mg	5x8 mg	1x1 mg
	Jejum	Jejum	Alimentado	Jejum	Jejum
	N=20	20	19	19	20
C _{máx} (pg/ml) Exemplo 13a	1,52	325,10	1,74	8,63	218,03
AUC _t (pg·h/ml) Exemplo 13a	27,61	3685,37	21,41	278,9	578,92
C _{máx} (pg/ml) Exemplo 13b	7,28	485,15	8,48	33,68	292,23
AUC _t (pg·h/ml) Exemplo 13b	22,11	3344,09	65,56	425,76	543,59

Outras formas de realização da presente invenção:

1. Um produto farmacêutico que compreende:

- a) uma partícula obtida por extrusão que contém um antagonista opióide dispersado em um primeiro material hidrofóbico; e
- b) uma camada que contém um segundo material hidrofóbico disposto em torno das partículas obtidas por extrusão, apresentando-se o segundo material hidrofóbico em uma quantidade desde aproximadamente 5% até aproximadamente 30% do peso da partícula obtida por extrusão.

2. Um produto farmacêutico que compreende:

- a) um grande número de partículas obtidas por extrusão que compreendem um antagonista opióide dispersado em um primeiro material hidrofóbico e uma camada que compreende um segundo material

hidrofóbico distribuído em torno de cada uma das partículas obtidas por extrusão, apresentando-se o segundo material hidrofóbico em uma quantidade desde aproximadamente 5% até aproximadamente 30% do peso das partículas obtidas por extrusão;

b) um grande número de partículas que compreendem um agonista opióide dispersado em um terceiro material hidrofóbico; e

c) uma cápsula que contém o grande número de partículas agonistas opióides e o grande número de partículas obtidas por extrusão de antagonistas opióides.

3. Um produto farmacêutico que compreende:

um grande número de partículas obtidas por extrusão, cada uma das quais compreende um antagonista opióide disperso em uma matriz, e
uma camada disposta em torno das partículas obtidas por extrusão;

a matriz e a camada sequestradora do antagonista opióide em uma forma de dosagem intacta.

4. O produto farmacêutico do item 2., em que as partículas que contêm o agonista opióide se formam por extrusão.

5. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 1. a 3., em que as partículas que contêm o antagonista opióide se formam mediante

a) mistura do antagonista opióide e do primeiro material hidrofóbico para formar uma mistura;

b) aquecimento da mistura até uma temperatura suficiente para pelo menos amolecer a mistura;

- c) extrusão da mistura para formar uma tira; e
- d) corte da tira em partículas.

6. O produto farmacêutico do item 5., em que as partículas que contêm o antagonista opióide apresentam um diâmetro médio de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6,0 mm.

7. O produto farmacêutico do item 4., em que as partículas que contêm o agonista opióide se formam mediante

- a) mistura do agonista opióide e do terceiro material hidrofóbico para formar uma mistura;
- b) aquecimento da mistura até uma temperatura suficiente para pelo menos amolecer a mistura;
- c) extrusão da mistura para formar uma tira; e
- d) corte da tira em partículas.

8. O produto farmacêutico do item 3., em que a matriz compreende um primeiro material hidrofóbico.

9. O produto farmacêutico do item 8., em que a camada compreende um segundo material hidrofóbico.

10. O produto farmacêutico dos itens 1., 2. ou 8., em que se escolhe o primeiro material hidrofóbico no grupo constituído por um polímero celulósico, polímero e copolímero acrílico, polímeros e copolímeros do ácido metacrílico, goma laca, zeína, óleo de rícino hidrogenado, um óleo vegetal hidrogenado, e misturas de um qualquer dos anteriores.

11. O produto farmacêutico do item 9., em que se escolhe o segundo material hidrofóbico no grupo constituído por um polímero celulósico, polímeros e copolímeros acrílicos, polímeros e copolímeros do ácido metacrílico, goma laca,

zeína, óleo de rícino hidrogenado, um óleo vegetal hidrogenado, e misturas de um qualquer dos anteriores.

12. O produto farmacêutico do item 9., em que o primeiro material hidrofóbico e o segundo material hidrofóbico são iguais.

13. O produto farmacêutico do item 9., que compreende ainda um segundo grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo cada um do segundo grande número de partículas um agonista opióide disperso em um terceiro material hidrofóbico.

14. O produto farmacêutico do item 13., em que se escolhe o terceiro material hidrofóbico no grupo constituído por um polímero celulósico, polímeros e copolímeros acrílicos, polímeros e copolímeros do ácido metacrílico, goma laca, zeína, óleo de rícino hidrogenado, um óleo vegetal hidrogenado, e misturas de um qualquer dos anteriores.

15. O produto farmacêutico do item 13., em que o primeiro material hidrofóbico, o segundo material hidrofóbico e o terceiro material hidrofóbico são iguais.

16. O produto farmacêutico do item 13., em que o primeiro material hidrofóbico e o terceiro material hidrofóbico são iguais.

17. O produto farmacêutico do item 13., em que o segundo material hidrofóbico e o terceiro material hidrofóbico são iguais.

18. O produto farmacêutico do item 2., em que a quantidade de antagonista opióide libertada após ingestão de uma forma

de dosagem violada é eficaz para bloquear o efeito eufórico do agonista opióide.

19. O produto farmacêutico do item 13., em que a quantidade de antagonista opióide libertada após ingestão de uma forma de dosagem violada é eficaz para bloquear o efeito eufórico do agonista opióide.

20. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 1. a 3., em que o grande número de partículas apresenta um diâmetro médio de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mm.

21. O produto farmacêutico do item 2. ou 13., em que se escolhe o agonista opióide no grupo constituído por alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazene, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, di-hidroetorfina, fentanilo e derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, e misturas de um qualquer dos anteriores.

22. O produto farmacêutico do item 2. ou 13., em que se escolhe o agonista opióide no grupo constituído por hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanilo e seus derivados, dipipanona, heroína, tramadol, etorfina, di-hidroetorfina, butorfanol, levorfanol, seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, misturas de um qualquer dos anteriores.

23. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 1. a 3., em que se escolhe o antagonista opióide no grupo constituído por naltrexona, naloxona, nalmeveno, ciclazocina, levalorfanol, seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, e misturas de um qualquer dos anteriores.

24. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 1. a 3., em que o antagonista opióide é a naltrexona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

25. O produto farmacêutico do item 3., em que a matriz é capaz de sequestrar o antagonista sem a camada, reforçando a camada o sequestro.

26. O produto farmacêutico do item 3., em que a camada é capaz de sequestrar o antagonista sem a matriz, reforçando a matriz o sequestro.

27. O produto farmacêutico do item 3., em que a matriz é incapaz de sequestrar o antagonista sem a camada, sendo a camada incapaz de sequestrar o antagonista sem a matriz e a matriz e a camada são capazes de conjuntamente sequestrar o antagonista.

28. Um produto farmacêutico que compreende:

um grande número ["a plurality" (um conjunto)] de partículas obtidas por extrusão, compreendendo cada uma dessas partículas um antagonista opióide disperso em uma matriz; e uma camada disposta em torno das partículas; a matriz e a camada sequestradora do antagonista opióide na forma de dosagem tal que a proporção entre a quantidade de antagonista libertado pela forma de dosagem após violação e a quantidade do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução à 1ª hora da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C é aproximadamente 20:1 ou maior, aproximadamente 50:1 ou maior; aproximadamente 100:1 ou maior; aproximadamente 150:1 ou maior; ou aproximadamente 1000:1 ou maior.

29. O produto farmacêutico do item 28., em que a proporção entre a quantidade do antagonista libertado pela forma de dosagem após a violação da quantidade do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 2 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial) na 1ª hora, é aproximadamente 20:1 ou maior; aproximadamente 50:1 ou maior; aproximadamente 100:1 ou maior, aproximadamente 150:1 ou maior; ou aproximadamente 1000:1 ou maior.

30. O produto farmacêutico do item 28., em que a proporção entre a quantidade do antagonista libertado pela forma de dosagem após violação e a quantidade do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução à 4ª hora da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um

aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial) na 1ª hora, é aproximadamente 20:1 ou maior, aproximadamente 50:1 ou maior, aproximadamente 100:1 ou maior, aproximadamente 150:1 ou maior; ou aproximadamente 1000:1 ou maior.

31. O produto farmacêutico do item 28., em que a proporção entre a quantidade de antagonista libertado pela forma de dosagem após violação e entre a quantidade do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 12 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial) na 1ª hora, é aproximadamente 20:1 ou maior, aproximadamente 50:1 ou maior, aproximadamente 100:1 ou maior, aproximadamente 150:1 ou maior; ou aproximadamente 1000:1 ou maior.

32. O produto farmacêutico do item 28., em que a proporção entre a quantidade de antagonista libertado pela forma de dosagem após violação e entre a quantidade do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 24 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial) na 1ª hora, é aproximadamente 20:1 ou maior, aproximadamente 50:1 ou maior, aproximadamente 100:1 ou maior, aproximadamente 150:1 ou maior; ou aproximadamente 1000:1 ou maior.

33. O produto farmacêutico do item 28., em que a proporção entre a quantidade de antagonista libertado pela forma de dosagem após violação e entre a quantidade do antagonista

libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 36 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial) na 1ª hora, é aproximadamente 20:1 ou maior, aproximadamente 50:1 ou maior, aproximadamente 100:1 ou maior, aproximadamente 150:1 ou maior; ou aproximadamente 1000:1 ou maior.

34. Um produto farmacêutico que compreende:

um grande número de partículas obtidas por extrusão, compreendendo cada uma dessas partículas um antagonista opióide disperso em uma matriz; e uma camada disposta em torno das partículas; a matriz e a camada sequestradora do antagonista opióide na forma de dosagem tal que a percentagem em peso do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução à 1ª hora da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C é inferior a 1,0% em peso; inferior a 0,5% em peso; inferior a 0,2% em peso; ou inferior a 0,1% em peso.

35. O produto farmacêutico do item 34., em que a percentagem em peso do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 2 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial) na 1ª hora, é inferior a 2,0% em peso; inferior a 1,0% em peso; inferior a 0,5% em peso; ou inferior a 0,25% em peso.

36. O produto farmacêutico do item 34., em que a percentagem em peso do antagonista libertado pela forma de dosagem

intacta com base na dissolução às 4 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial) na 1ª hora, é inferior a 2,2% em peso; inferior a 1,5% em peso; inferior a 1,0% em peso; ou inferior a 0,75% em peso.

37. O produto farmacêutico do item 34., em que a percentagem em peso do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 12 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial) às 12 horas, é inferior a 3,0% em peso; inferior a 1,8% em peso; inferior a 1,25% em peso; ou inferior a 0,3% em peso.

38. O produto farmacêutico do item 34., em que a percentagem em peso do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 24 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial) à 1ª hora, inferior a 4,8% em peso; inferior a 2,5% em peso; inferior a 1,8% em peso; ou inferior a 0,4% em peso.

39. O produto farmacêutico do item 34., em que a percentagem em peso do antagonista libertado pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 36 horas da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial) à 1ª hora, é inferior a 7,0% em peso; inferior a 6,5% em peso; inferior a 3,0% em peso; ou inferior a 1,5% em peso.

40. Um produto farmacêutico que compreende:

um grande número de partículas obtidas por extrusão, compreendendo cada uma dessas partículas um antagonista opióide disperso em uma matriz; e uma camada disposta em torno das partículas;

a matriz e a camada sequestradora do antagonista opióide na forma de dosagem tal que a forma de dosagem intacta liberta 1,0% ou menos do antagonista à 1ª hora, 2,0% ou menos do antagonista às 2 horas, 2,2% ou menos do antagonista às 4 horas, 3,0% ou menos do antagonista às 12 horas, 4,8% ou menos do antagonista às 24 horas, e 7,0% ou menos do antagonista às 36 horas com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C para a primeira hora, seguidamente com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial).

41. O produto farmacêutico do item 40., em que a forma de dosagem intacta liberta 0,5% ou menos do antagonista à 1ª hora, 1,0% ou menos do antagonista às 2 horas, 1,5% ou menos do antagonista às 4 horas, 1,8% ou menos do antagonista às 12 horas, 2,5% ou menos do antagonista às 24 horas e 6,5% ou menos do antagonista às 36 horas com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C para a primeira hora, seguidamente com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial).

42. O produto farmacêutico do item 40., em que a forma de dosagem intacta liberta 0,2% ou menos do antagonista à 1ª hora, 0,5% ou menos do antagonista às 2 horas, 1,0% ou menos do antagonista às 4 horas, 1,25% ou menos do antagonista às

12 horas, e 1,8% ou menos do antagonista às 24 horas, e 3,0% ou menos do antagonista às 36 horas com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C para a primeira hora, seguidamente com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial).

43. O produto farmacêutico do item 40., em que a forma de dosagem intacta liberta 0,1% ou menos do antagonista à 1ª hora, 0,25% ou menos do antagonista às 2 horas, 0,75% ou menos do antagonista às 4 horas, 0,3% ou menos do antagonista às 12 horas, 0,4% ou menos do antagonista às 24 horas, e 1,5% ou menos do antagonista às 36 horas com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C para a primeira hora, seguidamente com uma passagem ("switch") para 900 ml de SIF (suco intestinal artificial).

44. O produto farmacêutico do item 2., em que a percentagem em peso do agonista libertado pela forma de dosagem após violação com base na dissolução à 1ª hora da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C é inferior a 50% em peso; inferior a 40% em peso; ou inferior a 35% em peso.

45. O produto farmacêutico do item 13., em que a percentagem em peso do agonista libertado pela forma de dosagem após violação com base na dissolução à 1ª hora da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C é inferior a 50% em peso; inferior a 40% em peso; ou inferior a 35% em peso.

46. O produto farmacêutico do item 22., em que a percentagem em peso do agonista libertado pela forma de dosagem após

violação com base na dissolução à 1ª hora da forma de dosagem em 700 ml de SGF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C é inferior a 50% em peso; inferior a 40% em peso; ou inferior a 35% em peso.

47. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 7. e 28. a 46., em que as partículas do antagonista opióide apresentam um diâmetro médio entre aproximadamente 0,1 e aproximadamente 6,00 mm.

48. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 28. a 46., em que se formam as partículas do antagonista opióide mediante

- a)homogeneização do antagonista opióide e de um primeiro material hidrofóbico para formar uma mistura;
- b)aquecimento da mistura até uma temperatura suficiente para pelo menos amolecer a mistura;
- c)extrusão da mistura para formar uma tira; e
- d)corte da tira em partículas.

49. O produto farmacêutico do item 48., em que as partículas que contêm o antagonista opióide apresentam um diâmetro médio entre aproximadamente 0,1 e aproximadamente 6,0 mm.

50. Um produto farmacêutico que compreende um grande número de partículas incluindo um agonista opióide e uma camada distribuída em torno das partículas desse agonista opióide; e um grande número de partículas que incluem o antagonista opióide e uma camada distribuída em torno das partículas desse antagonista opióide, em que as partículas do agonista e as partículas do antagonista são similares quanto a uma propriedade escolhida no grupo constituído por aspecto,

textura, cheiro, gosto, dureza forma, dimensão ou uma associação dessas propriedades.

51. Um produto farmacêutico que compreende um grande número de partículas incluindo um agonista opióide e uma camada distribuída em torno das partículas desse agonista opióide; e um grande número de partículas que incluem o antagonista opióide e uma camada distribuída em torno das partículas desse antagonista opióide, em que as partículas do agonista e as partículas do antagonista são virtualmente indistinguíveis quanto a uma propriedade escolhida no grupo constituído por aspecto, textura, cheiro, gosto, dureza forma, dimensão ou uma associação dessas propriedades.

52. Um processo para a preparação de um produto farmacêutico que consiste na
preparação de um grande número de partículas que incluem um agonista opióide;
preparação de um grande número de partículas que incluem um antagonista opióide;
aplicação de uma camada nas partículas do agonista opióide e nas partículas do antagonista opióide tal que as partículas do agonista opióide e as partículas do antagonista opióide são semelhantes quanto ao aspecto.

53. Um processo para a preparação de um produto farmacêutico que consiste na
preparação de um grande número de partículas que incluem um agonista opióide;
preparação de um grande número de partículas que incluem um antagonista opióide;
aplicação de uma camada nas partículas do agonista opióide e nas partículas do antagonista opióide tal que as partículas

do agonista opióide e as partículas do antagonista opióide são virtualmente indistinguíveis quanto ao aspecto.

54. Processo para a preparação de um produto farmacêutico que compreende

a) dispersão de um antagonista opióide em um primeiro material hidrofóbico mediante extrusão para formar uma partícula; e

b) distribuição de uma camada que compreende um segundo material hidrofóbico em torno da partícula, segundo material hidrofóbico esse em uma quantidade entre aproximadamente 5% e aproximadamente 30% do peso da partícula.

55. Processo de preparação de um produto farmacêutico que compreende:

a) dispersão de um antagonista opióide em um primeiro material hidrofóbico por extrusão para formar um grande número de partículas e distribuição da camada que compreende um segundo material hidrofóbico em torno de cada uma das partículas, o segundo material hidrofóbico em uma quantidade desde aproximadamente 5% até aproximadamente 30% do peso das partículas;

b) dispersão de um agonista opióide em um terceiro material hidrofóbico para formar um grande número de partículas; e

c) acondicionamento do grande número de partículas agonistas opióides e do grande número de partículas antagonistas opióides em uma cápsula.

56. Processo de preparação de um produto farmacêutico que compreende:

Dispersão de um antagonista opióide em uma matriz por extrusão para formar um grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e distribuição de uma camada em torno de cada uma das partículas tal que a matriz e a camada sequestram o antagonista opióide em uma forma de dosagem intacta.

57. Um produto farmacêutico que compreende:

um grande número de partículas obtidas por extrusão, incluindo cada uma dessas partículas um antagonista opióide dispersado em uma matriz; e uma camada distribuída em torno das partículas;

a matriz sequestradora do antagonista opióide em uma forma de dosagem intacta.

58. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 1. a 3., em que a proporção entre a C_{\max} média do antagonista conseguida após a administração da dose unitária de uma forma de dosagem violada a uma população de pacientes, e a C_{\max} média do antagonista conseguida após a administração da dose unitária de uma forma de dosagem intacta a uma população de pacientes é aproximadamente 20:1 ou maior.

59. O produto farmacêutico do item 58., em que a proporção da C_{\max} média do antagonista conseguida após administração de uma dose unitária de uma forma de dosagem violada a uma população de pacientes, e a C_{\max} média do antagonista conseguida após a administração de uma dose unitária de uma forma de dosagem intacta a uma população de pacientes é aproximadamente 100:1 ou maior.

60. O produto farmacêutico do item 58., em que a proporção da C_{\max} média do antagonista conseguida após administração de uma dose unitária de uma forma de dosagem violada a uma população de pacientes, e a C_{\max} média do antagonista conseguida após a administração de uma dose unitária de uma forma de dosagem intacta a uma população de pacientes é aproximadamente 125:1 ou maior.

61. O produto farmacêutico do item 58., em que a proporção da C_{\max} média do antagonista conseguida após administração de uma dose unitária de uma forma de dosagem violada a uma população de pacientes, e a C_{\max} média do antagonista conseguida após a administração de uma dose unitária de uma forma de dosagem intacta a uma população de pacientes é aproximadamente 150:1 ou maior.

62. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 28. a 33., 44. a 46. ou 58. a 61, em que a referida violação consiste no esmagamento até à obtenção de um pó.

63. O produto farmacêutico do item 62., em que o referido esmagamento se realiza com um almofariz e um pilão.

64. Um produto farmacêutico que compreende:

um grande número de partículas obtidas por extrusão que incluem aproximadamente 2 mg de naltrexona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico dispersado em uma matriz; e uma camada distribuída em torno das partículas; a matriz e a camada sequestrando a naltrexona ou um seu sal em uma forma de dosagem tal que a forma de dosagem intacta liberta 0,065 mg ou menos do antagonista às 36 horas, com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF durante uma hora e depois seguidamente 900 ml de SIF

utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C.

65. O produto farmacêutico do item 64., em que a forma de dosagem intacta liberta 0,04 mg ou menos do antagonista às 36 horas, com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF durante uma hora e depois seguidamente 900 ml de SIF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C.

66. Um produto farmacêutico que compreende:

um grande número de partículas obtidas por extrusão que incluem 8 mg de naltrexona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico dispersado em uma matriz; e uma camada distribuída em torno das partículas; a matriz e a camada sequestrando a naltrexona ou um seu sal em uma forma de dosagem tal que a forma de dosagem intacta liberta 0,08 mg ou menos do antagonista às 36 horas, com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF durante uma hora e depois seguidamente 900 ml de SIF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C.

67. O produto farmacêutico do item 64., em que a forma de dosagem intacta liberta 0,12 mg ou menos do antagonista às 36 horas, com base na dissolução da forma de dosagem em 700 ml de SGF durante uma hora e depois seguidamente 900 ml de SIF utilizando um aparelho do Tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37°C.

68. Um produto farmacêutico que compreende:

a) uma partícula obtida por extrusão que inclui cloridrato de naltrexona dispersada em um primeiro

material hidrofóbico escolhido no grupo constituído por uma resina acrílica, álcool estearílico, ácido esteárico e uma sua mistura;

e

b) uma camada que inclui um segundo material hidrofóbico distribuído em torno da partícula, escolhendo-se o segundo material hidrofóbico no grupo constituído por uma alquilcelulose, uma resina acrílica, e uma sua mistura.

69. Um produto farmacêutico que compreende:

a) um grande número de partículas obtidas por extrusão que incluem cloridrato de naltrexona dispersado em um primeiro material hidrofóbico escolhido no grupo constituído por uma resina acrílica, álcool estearílico, ácido esteárico e uma sua mistura e uma camada que inclui um segundo material hidrofóbico escolhido no grupo constituído por uma alquilcelulose, uma resina acrílica, e uma sua mistura distribuída em torno de cada uma das partículas;

b) um grande número de partículas que inclui um agonista opióide escolhido no grupo constituído por oxicodona, hidrocodona, hidromorfona e seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dispersado em um terceiro material hidrofóbico escolhido no grupo constituído por uma resina acrílica, álcool estearílico, ácido esteárico e uma sua mistura;

e

c) uma cápsula que contém o grande número de partículas do agonista opióide e o grande número de partículas de cloridrato de naltrexona.

70. Um produto farmacêutico que compreende:

um grande número de partículas obtidas por extrusão, incluindo cada uma das partículas cloridrato de naltrexona dispersado em uma matriz que inclui um material hidrofóbico escolhido no grupo constituído por uma resina acrílica, álcool estearílico, ácido esteárico e uma sua mistura; e uma camada que compreende um material escolhido no grupo constituído por uma alquilcelulose, uma resina acrílica, e uma sua mistura distribuída em torno das partículas; sequestrando a matriz e a camada o cloridrato de naltrexona em uma forma de dosagem intacta.

71. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 68. a 70., em que o cloridrato de naltrexona se apresenta em uma quantidade entre aproximadamente 2 mg e aproximadamente 12 mg.

72. O produto farmacêutico do item 71., em que o cloridrato de naltrexona se apresenta em uma quantidade entre aproximadamente 2 mg e aproximadamente 8 mg.

73. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 68. a 70., em que as partículas do cloridrato de naltrexona incluem mais de 90% do material hidrofóbico.

74. O produto farmacêutico do item 73., em que as partículas de cloridrato de naltrexona incluem mais de 95% do material hidrofóbico.

75. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 68. a 70., em que a camada se apresenta em uma quantidade entre aproximadamente 5% e aproximadamente 30% do peso das partículas de cloridrato de naltrexona.

76. Um produto farmacêutico que compreende:

um grande número de partículas obtidas por extrusão, incluindo cada uma das partículas um antagonista opióide dispersado em uma matriz; e
uma camada distribuída em torno das partículas;
sequestrando a matriz e a camada o antagonista opióide em uma forma de dosagem intacta,
em que a camada inclui um polímero acrílico e um polímero celulósico em arranjo bilaminar.

77. O produto farmacêutico do item 76., em que o polímero acrílico se apresenta distribuído em torno das partículas do antagonista e o polímero celulósico se apresenta distribuído em torno das partículas do antagonista formando camadas com o polímero acrílico

78. O produto farmacêutico do item 1. ou 2., em que o segundo material hidrofóbico se apresenta em uma quantidade entre aproximadamente 16% e aproximadamente 30% do peso das partículas.

79. O produto farmacêutico do item 1. ou 2., em que o segundo material hidrofóbico se apresenta em uma quantidade entre aproximadamente 20% e aproximadamente 29% do peso das partículas.

80. O produto farmacêutico do item 1. ou 2., em que o segundo material hidrofóbico se apresenta em uma quantidade entre aproximadamente 22% e aproximadamente 28% do peso das partículas.

81. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 1. a 3., em que a camada é essencialmente desprovida de antagonista.

82. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 1. a 3., em que a forma de dosagem é essencialmente desprovida de antagonista de libertação imediata.

83. O produto farmacêutico do item 63., em que se processa o mencionado esmagamento com 24 pancadas em um almofariz utilizando o pilão.

84. Um produto farmacêutico que compreende:

a) uma partícula obtida por extrusão que inclui um agente adverso ou um antagonista dispersado em um primeiro material hidrofóbico;

e

b) uma camada que inclui um segundo material hidrofóbico distribuído em torno da partícula, o segundo material hidrofóbico em uma quantidade entre aproximadamente 5% e aproximadamente 30% do peso da partícula obtida por extrusão.

85. Um produto farmacêutico que compreende:

a) um grande número de partículas obtidas por extrusão que incluem um agente adverso ou antagonista disperso em um primeiro material hidrofóbico e uma camada que compreende um segundo material hidrofóbico distribuído em torno de cada uma das partículas, o segundo material hidrofóbico em uma quantidade entre aproximadamente 5% e aproximadamente 30% do peso das partículas;

b) um grande número de partículas que incluem um agente activo dispersado em um terceiro material hidrofóbico; e

c) uma cápsula que contém o grande número de partículas do agente activo e o grande número de partículas do agente adverso ou antagonista

86. Um produto farmacêutico que compreende:

um grande número de partículas obtidas por extrusão, incluindo cada uma dessas partículas um agente adverso ou antagonista disperso em uma matriz; e uma camada distribuída em torno das partículas;

a matriz e a camada que sequestram o agente adverso ou antagonista em uma forma de dosagem intacta.

87. O produto farmacêutico do item 6., em que as partículas do antagonista opióide apresentam um comprimento médio entre aproximadamente 0,1 e aproximadamente 6,0 mm.

88. O produto farmacêutico do item 47., em que as partículas do antagonista opióide apresentam um comprimento médio entre aproximadamente 0,1 e aproximadamente 6,0 mm.

89. O produto farmacêutico do item 49., em que as partículas do antagonista opióide apresentam um comprimento médio entre aproximadamente 0,1 e aproximadamente 6,0 mm.

90. O produto farmacêutico de um qualquer dos itens 1. a 3., em que a proporção entre a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem violada a uma população de pacientes, e a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem intacta a uma população de pacientes é aproximadamente 5:1 ou superior.

91. O produto farmacêutico do item 90., em que a proporção entre a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem violada a uma população de pacientes, e a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose

individual de uma forma de dosagem intacta a uma população de pacientes é aproximadamente 25:1 ou superior.

92. O produto farmacêutico do item 90., em que a proporção entre a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem violada a uma população de pacientes, e a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem intacta a uma população de pacientes é aproximadamente 75:1 ou superior.

93. O produto farmacêutico do item 90., em que a proporção entre a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem violada a uma população de pacientes, e a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem intacta a uma população de pacientes é aproximadamente 200:1 ou superior.

94. O produto farmacêutico do item 2., em que o agonista opióide é a oxicodona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

95. O produto farmacêutico do item 2., em que o agonista opióide é a hidromorfona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

96. O produto farmacêutico do item 2., em que o agonista opióide é a hidrocodona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

97. O produto farmacêutico do item 2., em que o agonista opióide é a oximorfona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

98. O produto farmacêutico do item 2., em que o agonista opióide é a morfina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

99. Um processo para o tratamento da dor que consiste na administração por via oral de um produto farmacêutico de um qualquer dos itens 2. ou 13., a um paciente com necessidade de um tal tratamento.

100. Um processo de administração que consiste em administrar por via oral a um paciente um produto farmacêutico de um qualquer dos itens 1. ou 2..

101. Um produto farmacêutico que compreende:

a) uma partícula que inclui um antagonista opióide disperso em um primeiro material hidrofóbico;
e

b) uma camada que inclui um segundo material hidrofóbico distribuído em torno da partícula, sendo a proporção entre a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem violada que compreende o produto a uma população de pacientes, e a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem intacta que compreende o produto a uma população de pacientes aproximadamente 5:1 ou superior.

102. Um produto farmacêutico que compreende:

a) uma partícula que inclui um antagonista opióide disperso em um primeiro material hidrofóbico;
e

b) uma camada que inclui um segundo material hidrofóbico distribuído em torno da partícula, sendo a proporção entre a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem violada que compreende o produto a uma população de pacientes, e a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose individual de uma forma de dosagem intacta que compreende o produto a uma população de pacientes aproximadamente 20:1 ou superior.

Lisboa, 19 de Junho de 2012.

REIVINDICAÇÕES

1. Produto farmacêutico que compreende:

a) um primeiro grande número ["a plurality" (um conjunto)] de partículas obtidas por extrusão que contêm um agente adverso disperso em uma matriz e uma camada que cobre pelo menos uma parte das partículas obtidas por extrusão, incluindo a matriz um primeiro material hidrófobo e incluindo a camada um segundo material hidrófobo; e

b) um segundo grande número de partículas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que incluem um agente activo disperso em uma matriz, compreendendo a matriz um terceiro material hidrófobo,

sequestrando a matriz e a camada do primeiro grande número de partículas o agente adverso em uma forma de dosagem intacta.

2. Produto farmacêutico de acordo com a reivindicação 1., em que o agente adverso é

(i) um antagonista do agente activo; ou

(ii) um agente adverso diferente de um antagonista, agente adverso esse que cria um efeito desagradável se administrado em uma forma não sequestrada e agente adverso esse que se escolhe de preferência no grupo constituído por agentes eméticos, irritantes e amargos.

3. Produto farmacêutico de acordo com a reivindicação 1. ou 2., em que as partículas do agente activo e as partículas do agente adverso são similares ou virtualmente indistinguíveis no que respeita a uma propriedade escolhida no grupo constituído por aspecto, textura, cheiro, gosto, dureza, forma, dimensão ou uma associação dessas propriedades.

4. Produto farmacêutico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 3., que se apresenta sob uma forma farmacêutica para administração oral.

5. Produto farmacêutico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 4., em que se escolhem os primeiro, segundo e terceiro materiais hidrófobos no grupo constituído por um polímero celulósico, um polímero e um copolímero acrílicos, um polímero e copolímeros do ácido metacrílico, goma laca, zeína, óleo de rícino hidrogenado, um óleo vegetal hidrogenado, e misturas de um qualquer dos materiais anteriores, preferindo-se que o primeiro material hidrófobo e o segundo material hidrófobo sejam de preferência iguais, ou preferindo-se que o primeiro material hidrófobo, o segundo material hidrófobo e o terceiro material hidrófobo sejam de preferência iguais, ou preferindo-se que o primeiro material hidrófobo e o terceiro material hidrófobo sejam de preferência iguais, ou preferindo-se que o segundo material hidrófobo e o terceiro material hidrófobo sejam de preferência iguais.

6. Produto farmacêutico de acordo com a reivindicação 5., em que a camada inclui

- (i) um copolímero de amónio-metacrilato; e/ou
- (ii) um polímero de alquilcelulose, preferivelmente de etilcelulose; e/ou
- (iii) um polímero acrílico e um polímero celulósico em um arranjo bilaminar.

7. Produto farmacêutico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 6., em que se escolhe o agente activo no grupo constituído por agonistas opióides, benzodiazepinas, barbituratos e estimulantes do sistema nervoso central.

8. Produto farmacêutico de acordo com a reivindicação 7., em que

(i) o agente activo é um agonista opióide e o agente adverso é um antagonista opióide; ou

(ii) o agente activo é um agonista opióide e o agente adverso é um agente adverso diferente do antagonista como definido na reivindicação 2.(ii).

9. Produto farmacêutico de acordo com a reivindicação 8., que se apresenta sob uma forma de dosagem para administração oral em que o agente activo é um agonista opióide e o agente adverso é um antagonista opióide e em que a referida forma de dosagem oral compreende um ou mais fármacos para além do agonista e do antagonista opióides.

10. Produto farmacêutico de acordo com a reivindicação 7., em que o agente activo é

(i) uma benzodiazepina e o agente adverso é um antagonista de benzodiazepinas; ou

(ii) um barbitúrico e o agente adverso é um antagonista de barbitúricos; ou

(iii) um estimulante do sistema nervoso central e o agente adverso é um antagonista de estimulantes.

11. Produto farmacêutico de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, em que o agente adverso é um antagonista do agente activo e

(i) a proporção entre a C_{\max} média do antagonista conseguida após a administração de uma dose única de uma forma de dosagem violada a uma população de pacientes, e a C_{\max} média do antagonista conseguida após a administração de uma dose única de uma forma de dosagem intacta a uma

população de pacientes é aproximadamente 20:1 ou maior, aproximadamente 100:1 ou maior, aproximadamente 125:1 ou maior, aproximadamente 150:1 ou maior, ou aproximadamente 1000:1 ou maior; e/ou

(ii) a proporção entre a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose única de uma forma de dosagem violada a uma população de pacientes, e a AUC média do antagonista conseguida após a administração de uma dose única de uma forma de dosagem intacta a uma população de pacientes é aproximadamente 5:1 ou maior, aproximadamente 25:1 ou maior, aproximadamente 75:1 ou maior, aproximadamente 100:1 ou maior, aproximadamente 150:1 ou maior, aproximadamente 200:1 ou maior, ou aproximadamente 250:1 ou maior; e/ou

(iii) a proporção entre a quantidade de antagonista libertada pela forma de dosagem após a violação e a quantidade do antagonista libertada pela forma de dosagem intacta com base na dissolução às 1, 2, 4, 12, 24 ou 36 horas da forma de dosagem em 700 ml de suco gástrico artificial (SGF) utilizando um aparelho do tipo II da USP (pás) a 50 rpm à temperatura de 37 °C com uma passagem ("switch") para 900 ml de líquido intestinal artificial (SIF) após uma hora é de cerca de 20:1 ou mais, cerca de 50:1 ou mais, cerca de 100:1 ou mais, cerca de 150:1 ou mais, ou cerca de 1000:1 ou mais.

12. Produto farmacêutico de acordo com a reivindicação 11., em que a referida violação se realiza por esmagamento até à obtenção de um pó, de preferência utilizando um almofariz e um pilão, mais preferivelmente com 24 pancadas do pilão no almofariz.

13. Produto farmacêutico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 12., para utilização na dissuasão do abuso do agente activo.

14. Produto farmacêutico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 12., em que o agente activo é um agonista opióide e o produto farmacêutico apresenta-se sob uma forma de dosagem para administração oral, destinada a ser utilizada no tratamento da dor.

Lisboa, 19 de Junho de 2012.

Concentração Plasmática Ajustada à Dose em Função do Tempo
Naltrexona do Exemplo 1

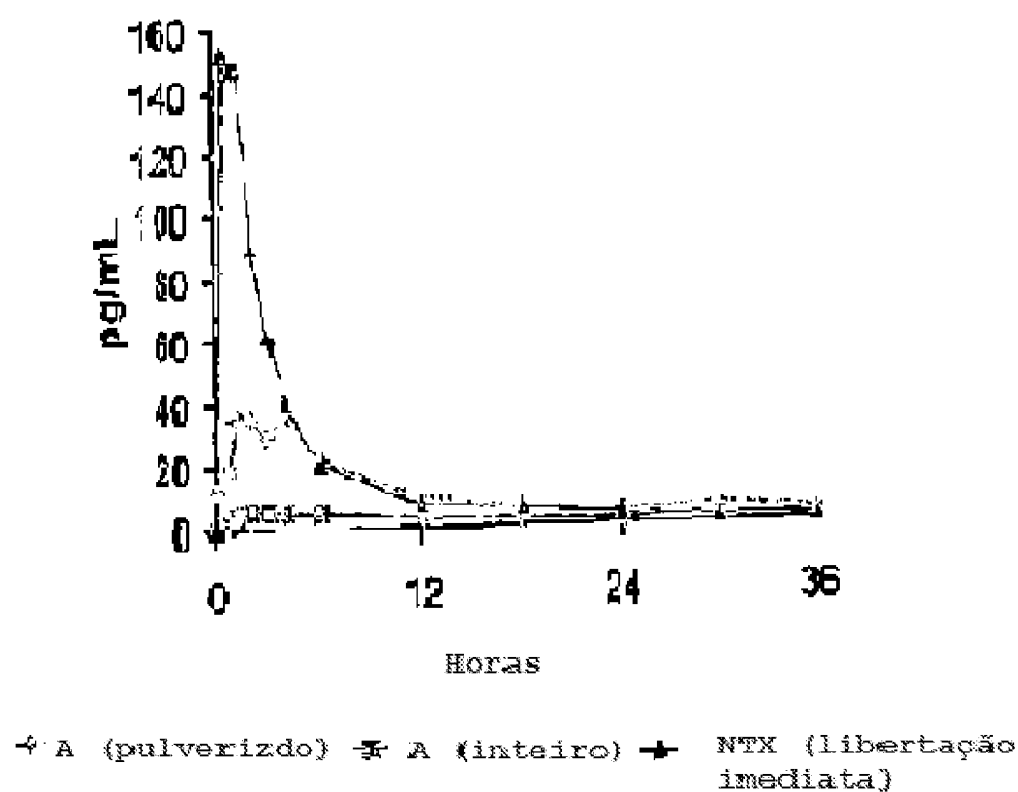


FIGURA 1

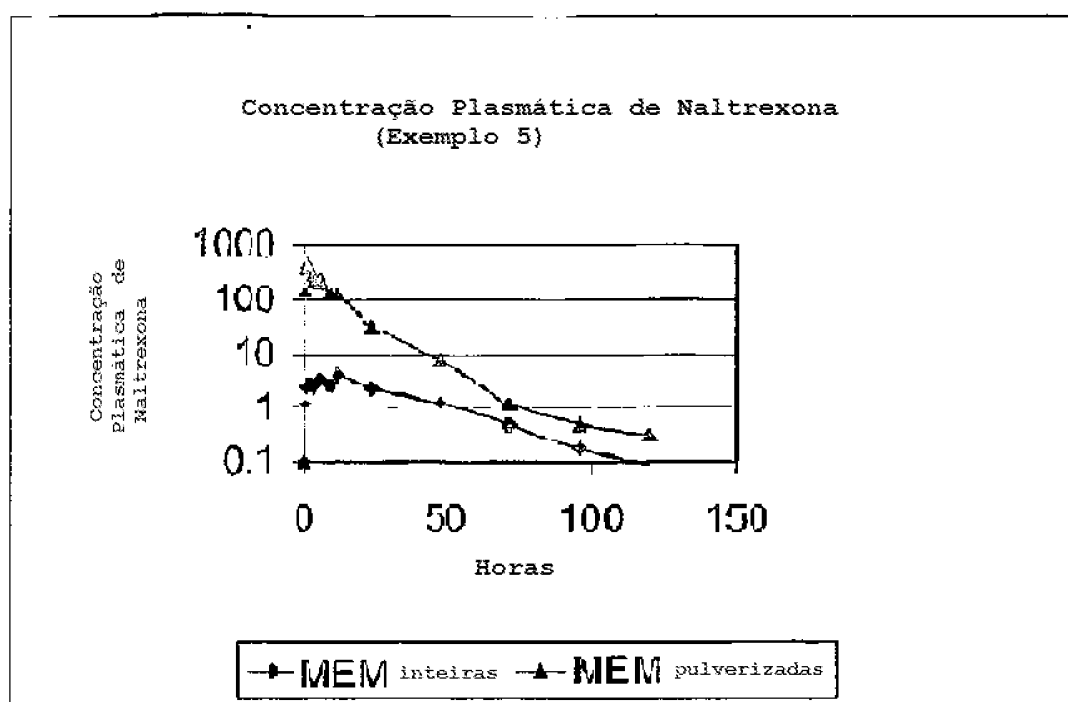


FIGURA 2

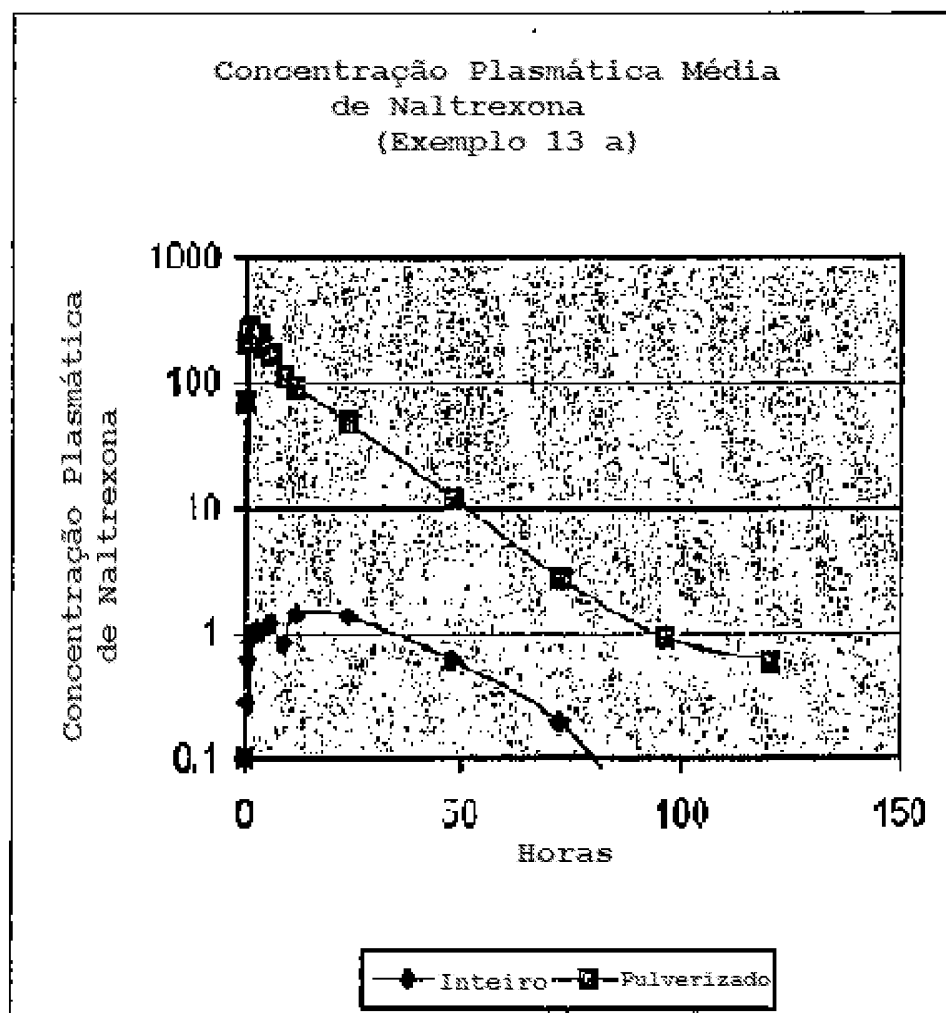


FIGURA 3

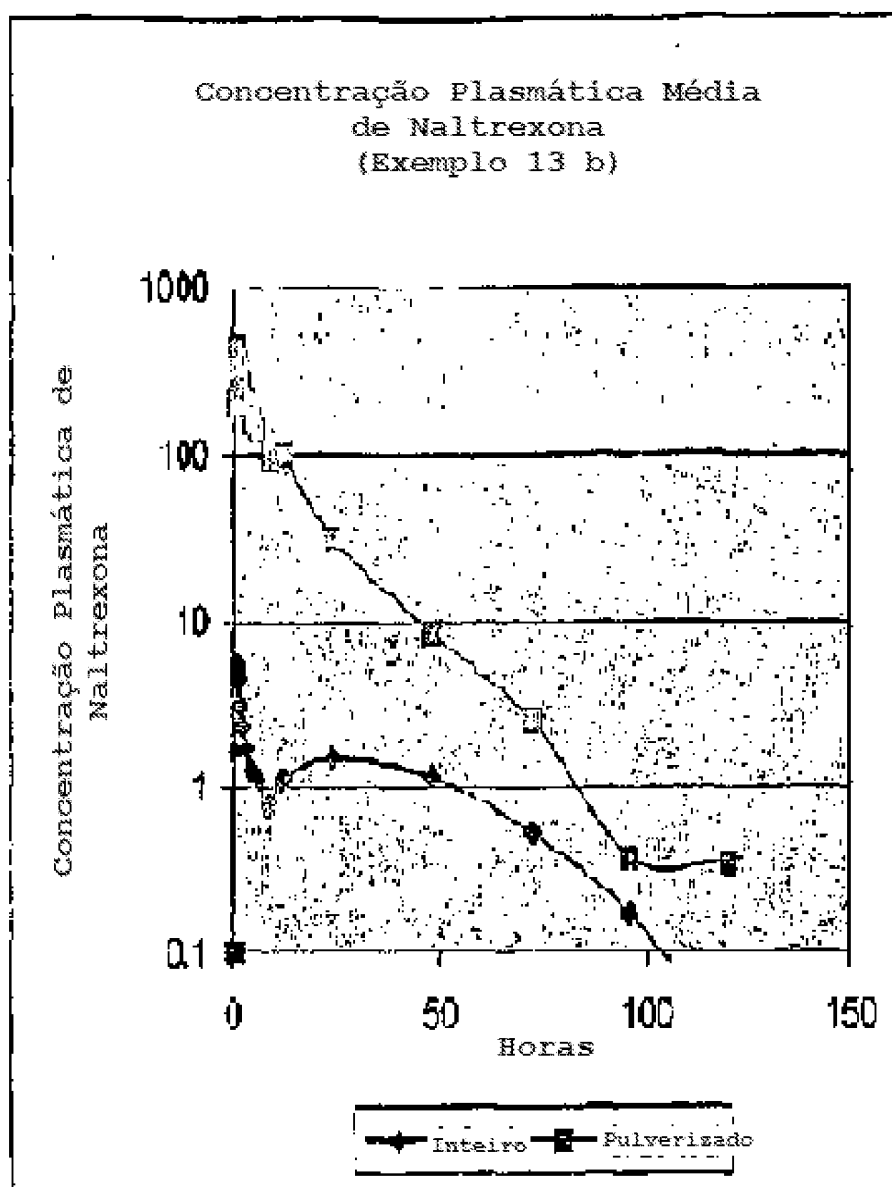


FIGURA 4