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

(21) **PI 0713447-9 A2**

* B R P I 0 7 1 3 4 4 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 25/06/2007
(43) Data da Publicação: 13/03/2012
(RPI 2149)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/4375
A61K 31/12
A61K 9/22

(54) Título: COMPOSIÇÃO FORMA DE DOSAGEM ORAL SÓLIDA, E, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE DOR

(30) Prioridade Unionista: 23/06/2006 US 60/815885

(73) Titular(es): Elan Pharma International Limited

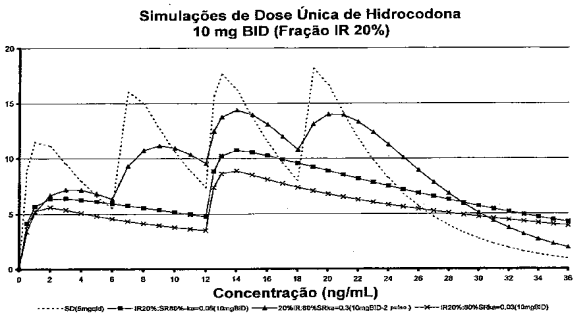
(72) Inventor(es): Gary Liversidge, Gurvinder Singh-Rekhi, John Devane, Niall Fanning, Paul Stark, Scott Jenkins

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007072052 de 25/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/150074de 27/12/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO, FORMA DE DOSAGEM ORAL SÓLIDA, E, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE DOR. A invenção diz respeito a composições compreendendo uma composição de naproxeno nanoparticulada em combinação com uma composição de hidrocodona de liberação modificada multiparticulada que, mediante administração a um paciente, distribui uma hidrocodona de uma maneira bimodal ou multimodal. A composição de liberação modificada multiparticulada compreende um primeiro componente e pelo menos um componente subseqüente, o primeiro componente compreendendo uma primeira população de partículas compreendendo hidrocodona e o pelo menos um componente subseqüente compreendendo uma segunda população de partículas compreendendo hidrocodona, em que a combinação dos componentes apresenta um perfil de liberação bimodal ou multimodal. A invenção também diz respeito a uma forma de dosagem oral sólida compreendendo uma composição de combinação como esta.



"COMPOSIÇÃO, FORMA DE DOSAGEM ORAL SÓLIDA, E, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE DOR"

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

Este pedido de patente reivindica o benefício do pedido de patente provisório No. 60/815.885, depositado em 23 de junho de 2006, e este pedido de patente é uma continuação em parte do pedido de patente No. 11/372.857, depositado em 10 de março de 2006, é uma continuação em parte do pedido de patente No. 10/827.689, depositado em 19 de abril de 2004, que é uma continuação do pedido de patente No. 10/354.483, depositado em 30 de janeiro de 2003, agora patente U.S. No. 6.793.936, que é uma continuação do pedido de patente No. 10/331.754, depositado em 30 de dezembro de 2002, agora patente U.S. No. 6.902.742, que é uma continuação do pedido de patente No. 09/850.425, depositado em 7 de maio de 2001, agora patente U.S. No. 6.730.325, que é uma continuação do pedido de patente No. 09/566.636, depositado em 8 de maio de 2000, agora patente U.S. No. 6.228.398, que é uma continuação do pedido de patente No. PCT/US99/25632, depositado em 1º de novembro de 1999, que reivindica o benefício do pedido de patente provisório No. 60/106.726, depositado em 2 de novembro de 1998. Todos os pedidos de patente identificados anteriormente estão aqui incorporados pela referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a composições compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação modificada multiparticulada compreendendo hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo. Em particular, a presente invenção diz respeito a composições compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação modificada

multiparticulada que em operação distribui hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de uma maneira bimodal ou multimodal. A presente invenção adicionalmente diz respeito a formas de dosagem oral sólidas compreendendo tais composições de liberação controlada multiparticuladas, bem como métodos para distribuir tais composições a um paciente em necessidade deste.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A. Fundamentos com relação às composições de liberação controlada orais

A efetividade dos compostos farmacêuticos na prevenção e tratamento de estados de doença depende de uma variedade de fatores incluindo a taxa e duração da distribuição do composto da forma de dosagem para o paciente. A combinação de taxa e duração de distribuição apresentada por uma dada forma de dosagem em um paciente pode ser descrita como seu perfil de liberação *in vivo* e, dependendo do composto farmacêutico administrado, será associada a uma concentração e duração do composto farmacêutico no plasma sanguíneo, referido como um perfil plasmático. Uma vez que compostos farmacêuticos variam nas suas propriedades farmacocinéticas tal como biodisponibilidade e taxas de absorção e eliminação, o perfil de liberação e o perfil plasmático resultante se tornam importantes elementos a ser considerados no projeto de terapias de droga eficazes.

Os perfis de liberação das formas de dosagens podem apresentar diferentes taxas e durações de liberação e podem ser contínuos ou pulsáteis. Perfis de liberação contínuos incluem perfis de liberação em que um ou mais compostos farmacêuticos são liberados continuamente, tanto em uma taxa constante quanto variável, e perfis de liberação pulsáteis incluem perfis de liberação em que pelo menos duas quantidades diferentes de um ou mais compostos farmacêuticos são liberadas em diferentes taxas e/ou durante

diferentes estruturas de tempo. Para qualquer dado composto farmacêutico ou combinação de tais compostos, o perfil de liberação para uma dada forma de dosagem dá origem a um perfil plasmático associado em um paciente. Similar às variáveis aplicáveis ao perfil de liberação, o perfil plasmático associado em um paciente pode apresentar níveis de concentração no plasma sanguíneo constante ou variável dos compostos farmacêuticos no forma de dosagem durante a duração da ação e pode ser contínuo ou pulsátil. Perfis plasmáticos contínuos incluem perfis plasmáticos de todas as taxas e duração que apresentam uma concentração plasmática única máxima. Perfis plasmáticos pulsáteis incluem perfis plasmáticos em que pelo menos dois maiores níveis de concentração do plasma sanguíneo concentração do composto farmacêutico são separados por um nível de concentração de plasma sanguíneo inferior. Perfis plasmáticos pulsáteis que apresentam dois picos podem ser descritos como "bimodais".

Quando dois ou mais componentes de uma forma de dosagem têm diferentes perfis de liberação, o perfil de liberação da forma de dosagem como um todo é uma combinação dos perfis de liberação individuais. O perfil de liberação de uma forma de dosagem de dois componentes em que cada componente tem um perfil de liberação diferente pode ser descrito como "bimodal." Para formas de dosagens de mais que dois componentes em que cada componente tem um perfil de liberação diferente, o perfil de liberação resultante da forma de dosagem pode ser descrito como "multimodal." Dependendo, pelo menos em parte, da farmacocinética dos compostos farmacêuticos que são usados, bem como os perfis de liberação específicos dos componentes da forma de dosagem, um perfil de liberação bimodal ou multimodal pode resultar em um perfil plasmático tanto contínuo quanto pulsátil em um paciente. Regimes de dosagem freqüentes convencionais em que uma forma de dosagem de liberação imediata (IR) é administrada em intervalos periódicos tipicamente dão origem a um perfil plasmático pulsátil.

Em tais casos, um pico na concentração plasmática da droga é observado depois da administração de cada dose IR com vales (regiões de baixa concentração de droga) que desenvolvem entre pontos de tempo de administração consecutiva. Tais regimes de dosagem (e seus perfis plasmáticos pulsáteis resultantes) podem ter efeitos farmacológicos e terapêuticos particulares associados a eles que são benéficos para certas terapias de droga. Por exemplo, acredita-se que o período de lavagem fornecido pela queda da concentração plasmática do ingrediente ativo entre picos é um fator de contribuição na redução ou prevenção da tolerância do paciente aos vários tipos de drogas.

Muitas formulações de droga de liberação controlada são alvejadas na produção de uma liberação de ordem zero do composto da droga. De fato, é geralmente um objetivo específico destas formulações minimizar a variação pico para vale nos níveis de concentração plasmática associados aos regimes de dosagem freqüentes convencionais. Para certas drogas, entretanto, alguns dos efeitos terapêuticos e farmacológicos intrínsecos em um sistema pulsátil podem ser perdidos ou diminuídos como um resultado dos níveis de concentração plasmática constantes ou próximos de constante alcançados por sistemas de distribuição de droga de ordem zero. Assim, composições ou formulações de liberação modificada que substancialmente imitam a liberação de regimes de dosagem IR freqüentes, reduzindo ao mesmo tempo a necessidade de dosagem freqüente, é desejável. Similarmente, composições ou formulações de liberação modificada que combinam os benefícios de pelo menos dois diferentes perfis de liberação para alcançar um perfil plasmático resultante que apresenta valores de farmacocinética em parâmetros terapeuticamente eficazes também são desejáveis.

Shah et al., J Cont. Rel. (1989) 9:169-175 pretende descrever que certos tipos de éteres de hidroxipropil metilcelulose comprimidos em uma forma de dosagem sólida com um agente terapêutico podem produzir um

perfil de liberação bimodal. Entretanto, nota-se que, embora polímeros de um fornecedor produziram um perfil bimodal, os mesmos polímeros com especificações de produto quase idênticas obtidos de uma fonte diferente deu perfis de liberação não bimodais.

Giunchedi et al., Int. J. Pharm (1991) 77:177-181 descrevem o uso de uma formulação de múltimpas unidades de matriz hidrofílica para a liberação pulsada de cetoprofeno. Giunchedi et al. preceituam que cetoprofeno é rapidamente eliminado do sangue depois da dosagem (meia-vida plasmática 1-3 horas) e pulsos consecutivos de droga podem ser mais benéficos que a liberação constante para alguns tratamentos. A formulação de múltiplas unidades descrita compreende quatro comprimidos de matriz hidrofílica idênticas colocados em uma cápsula de gelatina. Embora os estudos *in vivo* mostrem dois picos no perfil plasmático, não existe nenhum período de lavagem bem definido e a variação entre os níveis plasmáticos de pico e vale é pequena.

Conte et al., Drug Dev. Ind. Pharm, (1989) 15:2583-2596 e EP 0 274 734 (Pharmidea Sri) preceituam o uso de um comprimido de três camadas para a distribuição de ibuprofeno em pulsos consecutivos. O comprimido de três camadas é constituído de uma primeira camada contendo o ingrediente ativo, uma camada de barreira (a segunda camada) de material semipermeável que é interposta entre a primeira camada e uma terceira camada contendo uma quantidade adicional de ingrediente ativo. A camada de barreira e a terceira camada são alojadas em uma caixa impermeável. A primeira camada dissolve em contato com um fluido de dissolução, enquanto que a terceira camada é somente disponível depois da dissolução ou ruptura da camada de barreira. Em um comprimido como este, a primeira porção do ingrediente ativo deve ser liberada instantaneamente. Esta abordagem também requer a condição de uma camada semipermeável entre a primeira e terceira camadas de maneira a controlar as taxas relativas de distribuição das duas

porções de ingrediente ativo. Adicionalmente, a ruptura da camada semipermeável leva a diminuição drástica descontrolada da segunda porção do ingrediente ativo que pode não ser desejável.

A patente U.S. No. 5.158.777 (E. R. Squibb & Sons Inc.) descreve uma formulação compreendendo captopril em um núcleo de pH estável revestido de liberação entérica ou atrasada combinado com captopril adicional que é disponível para liberação imediata depois da administração. De maneira a formar o núcleo de pH estável, agentes quelantes, tal como edetato de dissódio ou agentes tensoativos, tal como polissorbato 80 são usados tanto sozinhos quanto em combinação com um agente de tamponamento. As composições têm uma quantidade de captopril disponível para liberação imediata depois da administração oral e uma quantidade adicional de captopril estabilizado em pH disponível para a liberação no cólon.

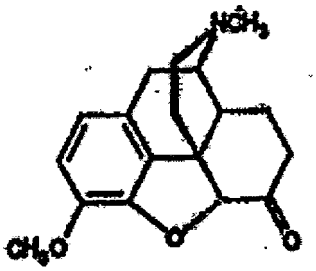
As patentes U.S. Nos. 4.728.512, 4.794.001 e 4.904.476 (American Home Products Corp.) dizem respeito a preparações que fornecem três liberações distintas. A preparação contém três grupos de esferóides contendo uma substância medicinal ativa: o primeiro grupo de esferóides é não revestido e rapidamente desintegra mediante ingestão para liberar uma dose inicial de substância medicinal; o segundo grupo de esferóides é revestido com um revestimento sensível ao pH para fornecer uma segunda dose; e o terceiro grupo de esferóides é revestido com um revestimento independente do pH para fornecer a terceira dose. A preparação é projetada para fornecer liberação repetida de substâncias medicinais que são extensivamente metabolizadas pré-sistemicamente ou têm meias-vidas de eliminação relativamente curtas.

A patente U.S. No. 5.837.284 (Mehta et al) descreve uma forma de dosagem metilfenidato tendo partículas de liberação imediata e de liberação atrasada. A liberação atrasada é fornecida pelo uso de polímeros

independentes do pH de metacrilato de amônio combinados com certas cargas.

B. Fundamentos com relação à hidrocodona

Um exemplo típico de uma droga que pode produzir tolerância em pacientes é hidrocodona. Hidrocodona ou diidrocodeinona (comercializada como Vicodin®, Anexsia®, Dicodid®, Hycodan®, Hycomine®, Lorcet®, Lortab®, Norco®, Hydroco®, Tussionex®, e Vicoprofen®), também conhecida como tartrato de 4,5a-Epóxi-3-metóxi-17-metilmorfinan-6-ona (1:1) hidratado (2:5), é um derivado de opióide de opiáceos que ocorrem naturalmente tanto de codeína ou tebaína. O composto tem a seguinte estrutura:



Hidrocodona tem a fórmula química $C_{18}H_{21}NO_3$, um peso molecular de 299,368 e uma meia-vida de 4-8 horas. Hidrocodona é um analgésico e antitussígeno narcótico oralmente ativo. Vendas e produção desta droga aumentaram significativamente ultimamente, já que tem desvio de aplicação e uso ilícito. Hidrocodona é comumente disponível na forma de comprimido, cápsula e xarope.

Como um narcótico, hidrocodona alivia a dor ligando aos receptores opióides no cérebro e medula espinhal. Ela pode ser tomada com ou sem alimento. Quando tomada com álcool, ela pode intensificar a sonolência. Ela pode interagir com inibidores da monoamina oxidase, bem como outras drogas que causam sonolência. Efeitos colaterais comuns incluem vertigem, tontura, náusea, sonolência, euforia, vômito e constipação. Alguns efeitos colaterais menos comuns são reações alérgicas, desordens

sanguíneas, mudanças de humor, confusão mental, ansiedade, letargia, dificuldade de urinar, espasmo do ureter, respiração irregular ou respiração deprimida e brotoeja.

Hidrocodona pode ser formadora de hábitos e pode levar ao vício físico e psicológico. Nos Estados Unidos, a hidrocodona pura e formas contendo mais que 15 mg por unidade de dosagem são consideradas drogas do Quadro II. Os que contêm menos que 15 mg por unidade de dosagem ou igual a isso em combinação com acetaminofeno ou uma outra droga não controlada são denominados compostos de hidrocodona e são consideradas drogas do Quadro III. Hidrocodona pode ser encontrada em combinação com outras drogas, tais como paracetamol (acetaminofeno), aspirina, ibuprofeno e metilbrometo de homatropina.

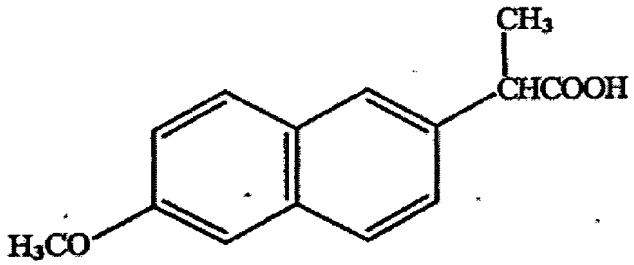
A presença de acetaminofeno em produtos contendo hidrocodona evita que muitos usuários de drogas tomem quantidades excessivas. Entretanto, alguns usuários evitarão isto extraindo uma porção do acetaminofeno usando água quente/fria, tirando vantagem do elemento solúvel em água da droga. Não é incomum aos viciados ter problemas de fígado decorrente do consumo de quantidades excessivas de acetaminofeno por um longo período de tempo; tomar 10.000 a 15.000 miligramas de acetaminofeno em um período de 24 horas tipicamente resulta em severa hepatoxicidade, e doses na faixa de 15.000-20.0000 miligramas por dia foram reportadas como fatais. É este fator que leva muitos viciados a usar somente opiáceos de entidade única, tal como Oxicontina.

O consumo diário de hidrocodona não deve exceder 40 miligramas em pacientes não tolerantes aos opiáceos. Entretanto, claramente se estabelece em 2006 PDR (Physicians Desk Reference) que Norco 10, contendo 10 miligramas de hidrocodona e 325 miligramas de Apap, podem ser tomados em uma dosagem de até doze comprimidos por dia (120 miligramas de hidrocodona). Tais altas quantidades de hidrocodona somente

se destinam a pacientes tolerantes a opiáceo, e titulação a tais níveis deve ser monitorada muito cuidadosamente. Esta restrição somente é limitada pelo fato de que doze comprimidos, cada um contendo 325 miligramas de Apap, colocam o paciente logo abaixo do máximo do FDA para 24 horas de 4.000 mg de Apap. Alguns produtos compostos especialmente são rotineiramente dados a pacientes com dor crônica em doses de até 180 mg de hidrocodona por dia. A tolerância a esta droga pode aumentar muito rapidamente se em abuso. Em virtude disto, viciados freqüentemente apresentam superdose por tomar porções de pílulas, em busca do alto que eles experimentaram muito cedo no seu uso de hidrococona. Os sintomas de superdosagem de hidrocodona incluem depressão respiratória, sonolência extrema, coma, letargia, pele fria e/ou úmida, algumas vezes bradicardia, e hipotensão. Uma superdosagem severa pode envolver colapso circulatório, interrupção cardíaca e/ou morte.

C. Fundamentos com relação ao naproxeno

Naproxeno, que é altamente insolúvel em água, isto é, menos que 10 mg/mL, tem a seguinte estrutura química:



Naproxeno é uma droga antiinflamatória não esteroidal (NSAID) freqüentemente usada para aliviar a inflamação, intumescimento, rigidez, e dor nas juntas associado a artrite reumatóide, osteoartrite (a forma mais comum de artrite), artrite juvenil, espondilite anquilosante (artrite espinhal), tendinite, bursite, e gota aguda. Além do mais, ele é usado para tratar dor associada aos períodos menstruais, dores de cabeça de enxaqueca e outros tipos de dor branda a moderada.

Naproxeno age suprimindo a produção de prostaglandinas, que são substâncias tipo hormônio que agem em tecidos locais para produzir dor e inflamação. Suas formas farmacêuticas de distribuição incluem comprimidos, cápsulas, e líquidos. Características e formas de distribuição são descritas, por exemplo, nas patentes U.S. nos. 3.904.682, 4.009.197, 4.780.320, 4.888.178, 4.919.939, 4.940.588, 4.952.402, 5.200.193, 5.354.556, 5.462.747 e 5.480.650, todas as quais estão especificamente incorporadas pela referência. A síntese de naproxeno é descrita nas patentes U.S. nos. 3.904.682 e 4.009.197.

Naproxeno é um analgésico mais potente que aspirina, especialmente para cólicas menstruais, dores de dente, artrite menor, e injúrias acompanhadas por inflamação, tal como tendinite. O sal de sódio de naproxeno especificamente indicado no tratamento de vários tipos de dor aguda ou de intensidade muito alta em virtude de ele induzir uma remissão rápida e prolongada. Além do mais, é possível obter um bom efeito analgésico com poucas administrações, em virtude da farmacocinética particular do naproxen. Formulações de comprimido de naproxeno foram aprovadas para comercialização de OTC ("droga de venda livre", comparado ao de receita) pela U.S. Food Drug Administration em 1994.

Em virtude da baixa solubilidade do naproxen, ele é geralmente formulado para administração oral. Entretanto, a administração oral do naproxeno freqüentemente resulta em irritação gastrintestinal. Todos os NSAIDs produzem sintomas gastrintestinais a algum grau de administração oral. Tais sintomas mais comumente são constipação, queimaduras gástricas, diarréia, estomatite, dispepsia, náusea, vômito, dor abdominal superior e azia. Administração oral também pode levar a uma úlcera ou sangramento do estômago ou duodeno.

Irritação gastrintestinal resultante da administração oral de um NSAID pode ser significativa. Inúmeros artigos na literatura detalham a

severidade da irritação gástrica causada pelas composições NSAID. Por exemplo, um registro estabelece que entre 10.000 e 20.000 pessoas no Canadá a cada ano estão hospitalizadas com sangramento gastrintestinal maior causado por ingestão oral de NSAIDs, com efeitos que resultam em morte para pelo menos 1.000 destes pacientes. Ver *Marketplace,* 24 de outubro 1996. Ainda uma outra referência estabelece que complicações gastrintestinais de uso de NSAID podem ser responsáveis por mais de 10.000 mortes a cada ano. Ver *American Family Physician,* Março 1997.

D. Fundamentos com relação às Composições de agente ativo nanoparticulado

Composições de agente ativo nanoparticulado, primeiramente descrito na Patente U.S. No. 5.145.684 ("a patente '684"), são partículas que consistem em um agente terapêutico ou diagnóstico fracamente solúvel tendo adsorvido ou associado à superfície dele um estabilizante de superfície não reticulado.

Métodos de preparar composições de agente ativo nanoparticulado são descritos, por exemplo, nas patentes U.S. Nos. 5.518.187 e 5.862.999, tanto para "Methods of Grinding Pharmaceutical Substances", patente U.S. No. 5.718.388, para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances", quanto patente U.S. No. 5.510.118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles".

Composições de agente ativo nanoparticulado também são descritas, por exemplo, nas patentes U.S. Nos. 5.298.262 para "Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particles Aggregation During Sterilization", 5.302.401 para "Method for reducing Particles Size Growth During Lyophilization" 5.318.767 para "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging", 5.326.552 para "Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants", 5.328.404 para "Method of X-Ray Imaging Using Iodinated

Aromatic Propanedioates", 5.336.507 para "Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticles Aggregation", 5.340.564 para "Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particles Aggregation and Increase Stability", 5.346.702 para "Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization", 5.349.957 para "Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextrana Particles", 5.352.459 para "Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particles Aggregation During Sterilization", 5.399.363 e 5.94.683, ambas para "Surface Modified Anticancer Nanoparticles", 5.401.492 para "Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents", 5.429.824 para "Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer", 5.447.710 para "Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants", 5.451.393 para "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging", 5.466.440 para "Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in combinations with Pharmaceutically Acceptable Clays", 5.470.583 para "Method of Preparing Nanoparticles Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation", 5.472.683 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic Sistema Imaging", 5.500.204 para "Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic Sistema Imaging", 5.518.738 para "Nanoparticulate NSAID Formulations", 5.521.218 para "Nanoparticulate Iododipamida Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agentes", 5.525.328 para "Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging;" 5.543.133 para "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles", 5.552.160 para "Surface Modified NSAID Nanoparticles", 5.560.931 para "Formulations of Compounds as

Nanoparticulate Dispertions in Digestible Oils or Fatty Acids", 5.565.188 para "Polialkylene Block Copolimers as Surface Modifiers for Nanoparticles", 5.569.448 para "Sulfated Non-ionic Block Copolimer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticles Compositions" 5.571.536 para "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispertions in Digestible Oils ou Fatty Acids", 5.573.749 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic Sistema Imaging;" 5.573.*750* para "Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agentes;" 5.573.783 para "Redispersible Nanoparticulate Film Matrices with Protective Overcoats", 5.580.579 para "Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poli(ethylene oxide) Polimers", 5.585.108 para "Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutics Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays", 5.587.143 para "Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolimers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions", 5.591.456 para "Milled Naproxen with Hidroxipropil Celulose as Dispersion Stabilizer", 5.593.657 para "Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers", 5.622.938 para "Sugar Based Surfactant for Nanocrystals", 5.628.981 para "Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeurics Agents", 5.643.552 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging", 5.718.388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances;" 5.718.919 para "Nanoparticles Containing the R(-) Enantiomer of Ibuprofen", 5.747.001 para "Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticles Dispersions", 5.834.025 para "Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulations Induced Adverse Physiological Reactions", 6.045.829 "Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers", 6.068.858 para "Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers", 6.153.225 para "Injectable Formulations of Naproxeno nanoparticulate", 6.165.506 para "New Solid Dose Form of nanoparticulate Naproxen", 6.221.400 para "Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors", 6.264.922 para "Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions", 6.267.989 para "Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions", 6.270.806 para "Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions", 6.316.029 para "Rapidly Disintegrating solid Oral Dosage Form", 6.375.986 para "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Containing a Synergistic Combination of a Polimeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate", 6.428.814 para "Bioadhesive Nanoparticulate Composiçãos Having Cationic Surface Stabilizer", 6.431.478 para "Small Scale Mill;" 6.432.381 para "Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrintestinal Tract", 6.592.903 para "Nanoparticulate Dispersions Comprising a Synergistic Combination of a Polimeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate", 6.582.285 para "Apparatus for sanitary wet milling", 6.656.504 para "Nanoparticulate Composiçãos Comprising Amorphous Cyclosporine", 6.742.734 para "Sistema and Method for Milling Materials", 6.745.962 para "Small Scale Mill and Method Thereof", 6.811.767 para "Liquid droplet aerosols of nanoparticulate drugs;" 6.908.626 para "Compositions having a combination of immediate release and controlled release characteristics;" 6.969.529 para "Nanoparticulate compositions comprising copolymers of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate as surface stabilizers" e 6.976.647 para "Sistema and method for Milling Materials," todas as quais estão especificamente

incorporadas pela referência. Além do mais, o pedido de patente U.S. No. 20020012675 A1, para "Controlled Release Nanoparticulate Compositions", pedido de patente U.S. No. 20050276974 para "Nanoparticulate Fibrate Formulations", pedido de patente U.S. No. 20050238725 para "Nanoparticulate compositions having a peptide as a surface stabilizer", pedido de patente U.S. No. 20050233001 para "Nanoparticulate megestrol formulations", pedido de patente U.S. No. 20050147664 para "Compositions comprising antibodies and methods of using the same for targeting nanoparticulate active agent delivery", pedido de patente U.S. No. 20050063913 para "Novel metaxalone compositions", pedido de patente U.S. No. 20050042177 para "Novel compositions of sildenafil free base", pedido de patente U.S. No. 20050031691 para "Gel stabilized compositions of nanoparticulate active agent", pedido de patente U.S. No. 20050019412 para "Novel glipizide compositions", pedido de patente U.S. No. 20050004049 para "Novel griseofulvin compositions", pedido de patente U.S. No. 20040258758 para "Nanoparticulate topiramate formulations", pedido de patente U.S. No. 20040258757 para "Liquid dosage compositions of stable nanoparticulate active agents", pedido de patente U.S. No. 20040229038 para "Nanoparticulate meloxicam formulations", pedido de patente U.S. No. 20040208833 para "Novel fluticasone formulations", pedido de patente U.S. No. 20040195413 para "Compositions and method for milling materials", pedido de patente U.S. No. 20040156895 para "Solid Dosagem Form Comprising pullulan", pedido de patente U.S. No. Pedido de patente U.S. No. Pedido de patente U.S. No. 20040156872 para "Novel nimesulide compositions", pedido de patente U.S. No. 20040141925 para "Novel triamcinolone compositions", pedido de patente U.S. No. 20040115134 para "Novel nifedipine compositions", pedido de patente U.S. No. 20040105889 para "Low viscosity liquid dosage forms", pedido de patente U.S. No. 20040105778 para "Gamma irradiation of solid nanoparticulate active

agents", pedido de patente U.S. No. 20040101566 para "Novel benzoyl peroxide compositions", pedido de patente U.S. No. 20040057905 para "Nanoparticulate beclomethasone dipropionate compositions", pedido de patente U.S. No. 20040033267 para "Nanoparticulate compositions of angiogenesis inhibitors", Pedido de patente U.S. No. 20040033202 para "Nanoparticulate sterol formulations and novel sterol combinations", Pedido de patente U.S. No. 20040018242 para "Nanoparticulate nystatin formulations", pedido de patente U.S. No. 20040015134 para "Drug delivery sistemas and methods", pedido de patente U.S. No. 20030232796 para "Nanoparticulate policosanol formulations & novel policosanol combinations", pedido de patente U.S. No. 20030215502 para "Fast dissolving dosage forms having reduced friability", Pedido de patente U.S. No. 20030185869 para "Nanoparticulate compositions having lizozima as a surface stabilizer", pedido de patente U.S. No. 20030181411 para "Nanoparticulate compositions of mitogen-activated protein (MAP) kinase inhibitors", pedido de patente U.S. No. 20030137067 para "Compositions having a combination immediate release and controle release characteristics", pedido de patente U.S. No. 20030108616 para "Nanoparticulate compositions comprising copolymers de vinyl pyrrolidone and vinyl acetate as surface stabilizers", pedido de patente U.S. No. 20030095928 para "Nanoparticulate insulin", pedido de patente U.S. No. 20030087308 para "Method for high though put screening using a small scale mill or microfluidics", pedido de patente U.S. No. 20030023203 para "Drug delivery sistemas & methods", pedido de patente U.S. No. 20020179758 para "System and method for milling materials e pedido de patente U.S. No. 20010053664 para "Apparatus for sanitary wet milling" descrevem composições de agente ativo nanoparticulado e são especificamente incorporados pela referência.

Em particular, patentes U.S. Nos. 5.518.738 para "Nanoparticulate NSAID Formulations", 5.552.160 para "Surface Modified

NSAID Nanoparticles", 5.591.456 para "Milled Naproxen with Hidroxipropil Celulose as Dispersion Stabilizer", 6.153.225 para "Injectable Formulations of Naproxeno nanoparticulate" e 6.165.506 para "New Solid Dose Form of Naproxeno nanoparticulate" descrevem naproxeno nanoparticulado estão incorporadas pela referência. Nenhuma destas patentes descreve naproxeno nanoparticulado em combinação com hidrocodona de liberação controlada.

Composições de partícula pequena amorfa são descritas, por exemplo, nas patentes U.S. Nos. 4.783.484 para "Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent", 4.826.689 para "Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds", 4.997.454 para "Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds", 5.741.522 para "Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods" e 5.776.496, para "Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter". Todas as patentes mencionadas anteriormente estão aqui incorporadas pela referência.

O problema com as formulações de hidrocodona convencionais é que elas podem ser formadoras de hábito. Existe uma necessidade na tecnologia de formulações de liberação controlada que podem aliviar tais efeitos colaterais. Além disso, existe uma necessidade na tecnologia de composições de combinação inéditas de hidrocodona de liberação controlada que fornecem alternativas para as composições de combinação existentes. A presente invenção satisfaz estas necessidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objetivo da presente invenção fornecer uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação modificada multiparticulada compreendendo pelo menos duas populações de partículas compreendendo hidrocodona que, mediante administração a um paciente,

apresenta um perfil de liberação bimodal ou multimodal.

Um outro objetivo da invenção é fornecer uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de hidrocodona de liberação controlada em que uma primeira porção da composição, isto é, uma hidrocodona ou um sal ou derivado do mesmo, é liberada imediatamente mediante administração, e uma segunda porção da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, é liberada rapidamente depois de um período de atraso inicial de uma maneira bimodal.

É um outro objetivo da invenção fornecer uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação modificada multiparticulada compreendendo pelo menos duas populações de partículas compreendendo hidrocodona que, mediante administração a um paciente, apresenta um perfil de liberação bimodal ou multimodal que resulta em um perfil plasmático em parâmetros farmacocinéticos terapeuticamente eficazes.

É um objetivo adicional da invenção fornecer uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação modificada multiparticulada compreendendo pelo menos duas populações de partículas compreendendo hidrocodona que, mediante administração a um paciente, apresenta um perfil de liberação pulsátil, e/ou um perfil plasmático pulsátil.

Ainda é um outro objetivo da invenção fornecer uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação modificada multiparticulada compreendendo pelo menos duas populações de partículas compreendendo hidrocodona que, mediante administração a um paciente, (1) produz um perfil plasmático substancialmente similar ao perfil plasmático produzido pela administração de duas ou mais formas de dosagem

IR dadas sequencialmente e/ou (2) substancialmente imita os efeitos farmacológicos e terapêuticos produzidos pela administração de duas ou mais formas de dosagem IR dadas sequencialmente.

Regimes de dosagem freqüente convencionais em que uma forma de dosagem de liberação imediata (IR) é administrada em intervalos periódicos tipicamente dão origem a um perfil plasmático pulsátil. Neste caso, um pico na concentração plasmática da droga é observado depois da administração de cada dose IR com vales (regiões de baixa concentração de droga) desenvolvendo entre pontos de tempo de administração consecutiva. Tais regimes de dosagem (e seus perfis plasmáticos pulsáteis resultantes) têm efeitos farmacológicos e terapêuticos particulares associados a eles. Por exemplo, acredita-se que o período de falha fornecido pela queda da concentração plasmática do ativo entre picos seja um fator de contribuição na redução ou prevenção da tolerância do paciente a vários tipos de drogas.

A presente invenção adicionalmente diz respeito a uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação controlada compreendendo hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, que em operação produziu um perfil plasmático de hidrocodona que elimina o pico "picos" e "vales" produzidos pela administração de duas ou mais formas de dosagem IR dadas sequencialmente se um perfil como este for benéfico. Este tipo de perfil pode ser obtido usando um mecanismo de liberação controlada que permite distribuição de "ordem zero". Assim, é um objetivo adicional da invenção fornecer uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de hidrocodona de liberação controlada que em operação distribui hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de uma maneira pulsátil ou de uma maneira de ordem zero.

Composições de liberação controlada modificadas

multiparticuladas similares às aqui descritas são descritas e reivindicadas nos pedidos de patente dos Estados Unidos Nos. 6.228.398 e 6.730.325 por Devane et al; ambos os quais estão aqui incorporados pela referência. Tudo da tecnologia anterior relevante neste campo também pode ser encontrado neles.

Um outro objetivo da invenção é fornecer uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação controlada que substancialmente reduz ou elimina o desenvolvimento da tolerância do paciente à hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo.

Um outro objetivo da invenção é formular a dosagem na forma de formulações erodíveis, formulações controladas de difusão, ou formulações controladas osmóticas.

Um outro objetivo da invenção é fornecer uma composição de liberação controlada capaz de liberar uma hidrocodona ou um naproxeno nanoparticulado de uma maneira bimodal ou multimodal em que uma primeira porção do ativo é liberada tanto imediatamente quanto depois de um tempo atrasado para fornecer um pulso de liberação de droga e uma ou mais porções adicionais da hidrocodona ou um naproxeno nanoparticulado é liberado, depois de um respectivo tempo de atraso, para fornecer pulsos adicionais de liberação de droga durante um período de até vinte quatro horas.

Ainda é um objetivo adicional da invenção fornecer uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação modificada multiparticulada compreendendo pelo menos duas populações de partículas compreendendo hidrocodona em que a quantidade de um ou mais ingredientes ativos na primeira população de partículas é uma porção menor da quantidade de um ou mais ingredientes ativos na composição, e a quantidade de um ou mais ingredientes ativos em uma ou mais populações adicionais de partículas é uma porção maior da quantidade de um ou mais

ingredientes ativos na composição.

Ainda é um objetivo adicional da invenção fornecer uma forma de dosagem sólida compreendendo a composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com a composição de liberação modificada multiparticulada da presente invenção. Uma forma de dosagem preferida da invenção é uma forma de dosagem oral sólida, embora qualquer forma de dosagem farmaceuticamente aceitável possa ser utilizada.

Um outro aspecto da invenção é direcionado às composições farmacêuticas compreendendo uma composição de acordo com a invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável, bem como qualquer um ou mais de inúmeros excipientes desejados.

Uma modalidade da invenção engloba uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação modificada multiparticulada compreendendo pelo menos duas populações de partículas compreendendo hidrocodona, em que o perfil farmacocinético do naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, não é afetado pelo estado alimentado ou em jejum de um indivíduo que ingere a composição de naproxeno.

Ainda uma outra modalidade, a invenção engloba uma composição compreendendo naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação modificada multiparticulada compreendendo pelo menos duas populações de partículas compreendendo hidrocodona, em que administração do naproxeno nanoparticulado a um indivíduo em um estado de jejum é bioequivalente à administração do naproxeno nanoparticulado a um indivíduo em um estado alimentado.

Em todas as modalidades anteriores, as partículas de

naproxeno nanoparticulado têm um tamanho de partícula médio eficaz menor que cerca de 2.000 nm, e preferivelmente também compreende pelo menos um estabilizador de superfície adsorvido ou são associadas à superfície das partículas de naproxeno.

Esta invenção adicionalmente descreve um método de preparar as composições de naproxeno nanoparticulado. Um método como este compreende colocar as partículas de naproxeno em contato com pelo menos um estabilizador de superfície por um tempo e em condições para reduzir o tamanho de partícula médio eficaz das partículas de naproxeno a menos que cerca de 2.000 nm.

A presente invenção também é direcionada aos métodos de tratamento incluindo, mas sem limitações, o tratamento de dor, compreendendo administrar uma forma de dosagem compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição da invenção para fornecer liberação bimodal ou multimodal da hidrocodona compreendida nela.

Outros objetivos da invenção incluem a condição de que uma forma de dosagem uma vez ao dia de uma hidrocodona e um naproxeno nanoparticulado que, em operação, produz um perfil plasmático substancialmente similar ao perfil plasmático produzido pela administração de duas formas de dosagem de hidrocodona de liberação imediata dadas seqüencialmente e um método para prevenção e tratamento de condições de dor com base na administração de uma forma de dosagem como esta.

Os objetivos anteriores são realizados por uma composição compreendendo um naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, em combinação com uma composição de liberação controlada tendo um primeiro componente compreendendo uma primeira população de partículas de hidrocodona, e um segundo componente ou formulação compreendendo uma segunda população de partículas de hidrocodona. As partículas compreendendo hidrocodona do segundo componente

adicionalmente compreendem um constituinte de liberação modificada compreendendo um material de revestimento de liberação ou de matriz de liberação, ou ambos. Depois da distribuição oral, a composição em operação distribui uma hidrocodona de uma maneira pulsátil ou de ordem zero. Em uma modalidade da invenção, as composições da invenção distribuem uma hidrocodona de uma maneira pulsátil ou de ordem zero durante um período de até vinte quatro horas.

A presente invenção utiliza distribuição de liberação controlada de hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de uma formulação de dosagem oral sólida para permitir dosagens menos freqüentemente que antes e preferivelmente administração uma vez ao dia, aumentando a conveniência e obediência do paciente. O mecanismo de liberação controlada preferivelmente utilizaria, mas sem limitações, formulações erodíveis, formulações controladas de difusão e formulações controladas osmóticas. Uma porção da dose total pode ser liberada imediatamente para permitir rápido início de ação do efeito. A invenção pode ser usada na melhoria da obediência e, desta forma, o resultado terapêutico para todos os tratamentos que requerem uma hidrocodona, incluindo, mas sem limitações, o tratamento de condições de dor.

Formulações de liberação controlada preferidas são formulações erodíveis, formulações controladas de difusão e formulações controladas osmóticas. De acordo com a invenção, uma porção da dose total pode ser liberada imediatamente para permitir rápido início de ação do efeito, com a porção remanescente da dose total liberada por um período estendido de tempo. A invenção seria usada na melhoria da obediência e, desta forma o resultado terapêutico para todos os tratamentos que requerem uma hidrocodona.

Tanto a descrição geral anterior quanto a seguinte descrição

resumida das figuras e a descrição detalhada são exemplares e explicativas e se destinam adicionalmente a fornecer explicação da invenção da forma reivindicada. Outros objetivos, vantagens e características inéditas serão prontamente evidentes aos versados na tecnologia da seguinte descrição detalhada da invenção.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 mostra simulações de dosagem única de 10 mg de formulações de hidrocodona em que 20% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 2 mostra simulações de dosagem única de 10 mg de formulações de hidrocodona em que 20% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 3 mostra simulações de estado estável de 10 mg de formulações de hidrocodona em que 20% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 4 mostra simulações de estado estável de 10 mg de formulações de hidrocodona em que 20% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 5 mostra simulações de dosagem única de 10 mg de formulações de hidrocodona em que 50% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 6 mostra simulações de dosagem única de 10 mg de formulações de hidrocodona em que 50% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 7 mostra simulações de estado estável de 10 mg de formulações de hidrocodona em que 50% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 8 mostra simulações de estado estável de 10 mg de formulações de hidrocodona em que 50% da hidrocodona estão contidos no

componente IR.

A figura 9 mostra simulações de dosagem única de 20-160 mg/dia de formulações de hidrocodona (Opção 1) em que 20% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 10 mostra simulações de estado estável de 20-160 mg/dia de formulações de hidrocodona (Opção 1) em que 20% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 11 mostra simulações de dosagem única de 20-80 mg de formulações BID de hidrocodona (Opção 3) em que 20% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 12 mostra simulações de estado estável de 20-80 mg de formulações BID de hidrocodona (Opção 3) em que 20% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 13 mostra simulações de dosagem única de 20-160 mg/dia de formulações de hidrocodona (Opção 1) em que 50% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 14 mostra simulações de estado estável de 20-160 mg/dia de formulações de hidrocodona (Opção 1) em que 50% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 15 mostra simulações de dosagem única de 20-160 mg/dia de formulações de hidrocodona (Opção 3) em que 50% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

A figura 16 mostra simulações de estado estável de 20-160 mg/dia de formulações de hidrocodona (Opção 3) em que 50% da hidrocodona estão contidos no componente IR.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As composições da invenção compreendem (a) uma composição compreendendo um naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, e pelo menos um estabilizador de superfície; e (b) uma

composição de liberação controlada oral de uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo.

O propósito da composição de liberação não controlada de naproxeno nanoparticulado em combinação com a hidrocodona de liberação controlada é pelo menos duas vezes: (1) fornecer maior analgesia por meio de sinergia de droga; e (2) limitar a ingestão de hidrocodona causando efeitos colaterais indesejáveis e freqüentemente inseguros em doses maiores que as prescritas.

A presente invenção fornece um método de tratar um paciente que precisa de alívio da dor que utilizam uma composição de acordo com a invenção. O método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma de dosagem, tal como uma forma de dosagem oral sólida, compreendendo uma composição de naproxeno nanoparticulada em combinação com uma composição de hidrocodona de liberação controlada, fornecer uma distribuição pulsada ou bimodal ou de ordem zero da hidrocodona. Vantagens da presente invenção incluem reduzir a freqüência de dosagem necessária por regimes de dosagem de IR múltiplo convencionais, mantendo ainda ao mesmo tempo os benefícios de um perfil plasmático pulsátil ou eliminando ou minimizando a razão do "pico" para "vale". Esta menor freqüência de dosagem é vantajosa em termos de obediência do paciente para tomar uma formulação que pode ser administrada em menor freqüência. A redução na freqüência de dosagem possível utilizando a presente invenção contribuiria para reduzir os custos de cuidado com a saúde reduzindo a quantidade de gasto e tempo pelos trabalhadores de saúde na administração de drogas.

Em uma modalidade da invenção, a composição de naproxeno nanoparticulada de acordo com a prática farmacocinética padrão, tem uma biodisponibilidade que é cerca de 100% maior, cerca de 90% maior, cerca de 80% maior, cerca de 70% maior, cerca de 60% maior, cerca de 50% maior,

cerca de 40% maior, cerca de 30% maior, cerca de 20% maior, ou cerca de 10% maior que uma forma de dosagem de naproxeno não particulado convencional.

As composições da invenção podem ser administradas a um indivíduo por meio de quaisquer meios convencionais, mas sem limitações, oral, retal, ocular, parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), intracisternal, pulmonar, intravaginal, intraperitoneal, localmente (por exemplo, pós, ungüentos ou colírios), ou na forma de jato bucal ou nasal. Da forma aqui usada, o termo "indivíduo" é usado para significar um animal, preferivelmente um mamífero, incluindo um humano ou não humano. Os termos paciente e indivíduo podem ser usados indiferentemente.

Composições adequadas para injeção parenteral podem compreender soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas e não aquosas estéreis e pós estéreis para reconstituição nas soluções ou dispersões injetáveis estéreis fisiologicamente aceitáveis. Exemplos de carreadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluindo água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietileno-glicol, glicerol e similares), misturas adequadas destes, óleos vegetais (tal como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis, tal como oleato de etila. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento, tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e pelo uso de agentes tensoativos.

As composições também podem conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, umectantes, emulsificantes e dispersantes. A prevenção do crescimento de microrganismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, tais como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e similares.

Pode ser desejável também incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio e similares. A absorção prolongada da forma

farmacêutica injetável pode ser ocasionada pelo uso de agentes que atrasam a absorção, tais como alumínio monoestearato e gelatina.

Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem, mas sem limitações, cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tal formas de dosagem sólidas, os agentes ativos são misturados com pelo menos um dos seguintes: (a) um ou mais excipientes inertes (ou carreadores), tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio; (b) cargas ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido silícico; (c) aglutinantes, tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose, e acácia; (d) umectantes, tal como glicerol; (e) agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos complexos, e carbonato de sódio; (f) inibidores de solução, tal como parafina; (g) aceleradores de absorção, tal como compostos de amônio quaternário; (h) agentes umectantes, tais como álcool cetílico e monoestearato de glicerol; (i) adsorventes, tais como caolim e bentonita; e (j) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, ou misturas dos mesmos. Para cápsulas, comprimidos, e pílulas, as formas de dosagens também podem compreender agentes de tamponamento.

Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Além da hidrocodona e naproxeno, as formas de dosagem líquidas podem compreender diluentes inertes comumente usados na tecnologia, tais como água ou outros solventes, agentes solubilizantes, e emulsificantes. Emulsificantes exemplares são álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida é, óleos, tais como óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de germe de milho, óleo de oliva, óleo de rícino e óleo de sésamo, glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietilenoglicóis,

ésteres de ácido graxo de sorbitano ou misturas destas substâncias e similares.

Além de tais diluentes inertes, a composição também pode incluir adjuvantes, tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" da forma aqui usada com relação a uma dosagem de naproxeno e hidrocodona deve significar que a dosagem fornece a resposta farmacológica específica para a qual uma hidrocodona ou um naproxeno é administrado em um número significativo de indivíduos em necessidade de tal tratamento. Enfatiza-se que "quantidade terapeuticamente eficaz," administrada a um indivíduo particular em um exemplo particular não será sempre eficaz no tratamento de condições aqui descritas, mesmo que tal dosagem seja considerada uma "quantidade terapeuticamente eficaz" pelos versados na tecnologia. Adicionalmente, entende-se que dosagens de naproxeno e hidrocodona são, em exemplos particulares, medidas como dosagens orais ou com referência aos níveis de droga medidos no sangue.

Um versado comum perceberá que quantidades eficazes de um naproxeno e uma hidrocodona podem ser determinadas empiricamente e podem ser empregadas na forma pura ou, onde tais formas existem, na forma de sal, éster ou pró-droga farmaceuticamente aceitáveis. Níveis de dosagem reais de um naproxeno e uma hidrocodona nas composições da invenção podem ser variados para obter uma quantidade de um naproxeno e uma hidrocodona que seja eficaz para obter uma resposta terapêutica desejada para uma composição e método particulares de administração. O nível de dosagem selecionado, desta forma, depende do efeito terapêutico desejado, da via de administração, da potência do naproxeno administrado, da duração de tratamento desejada e de outros fatores.

Composições de unidade de dosagem podem conter tais quantidades de tais submúltiplos desta conforme pode ser usado para preparar

a dosagem diária. Entende-se que, entretanto, o nível de dosagem específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores: do tipo e grau da resposta celular ou fisiológica a ser obtida; da atividade do agente ou composição específicos empregados; dos agentes ou composição específicos empregados; da idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; do tempo de administração, via de administração, e taxa de excreção do agente; da duração do tratamento; das drogas usadas em combinação ou coincidente com o agente específico; e fatores similares bem conhecidos na tecnologia médica.

I. Hidrocodona de liberação controlada

Componente das composições da invenção

A. Definições

Da forma aqui usada, o termo "melhorador" refere-se a um composto que é capaz de melhorar a absorção e/ou biodisponibilidade de um ingrediente ativo promovendo transporte em rede através do trato gastrintestinal (GIT) em um animal, tal como um humano. Melhoradores incluem, mas sem limitações, ácidos graxos e sais, ésteres, éteres de cadeia média e derivados dos mesmos, incluindo glicerídeos e triglicerídeos; agentes tensoativos não iônicos, tais como os que podem ser preparados reagindo óxido de etileno com um ácido graxo, um álcool graxo, um alquifenol ou um éter de ácido graxo de sorbitano ou glicerol; inibidores do citocromo P450, inibidores da glicoproteína P e similares; e misturas dos mesmos.

O termo "particulado" da forma aqui usada refere-se a um estado da matéria que é caracterizado pela presença de partículas, pelotas, contas ou grânulos distintos independente do seu tamanho, forma ou morfologia. O termo "multiparticulado" da forma aqui usada significa uma pluralidade de partículas, pelotas, contas, grânulos discretos ou agregados ou mistura dos mesmos, independente de seu tamanho, forma ou morfologia.

O termo "liberação modificada" da forma aqui usada com

relação ao revestimento ou material de revestimento ou usado em qualquer outro contexto significa que não é de liberação imediata e é tomado para englobar liberação controlada, liberação prolongada e liberação atrasada.

O termo "atraso de tempo" da forma aqui usada refere-se à duração do tempo entre administração da composição e a liberação da hidrocodona de um componente particular.

O termo "tempo de atraso" da forma aqui usada refere-se ao tempo entre a distribuição da hidrocodona de um componente e a subseqüente distribuição de hidrocodona de um outro componente.

O termo "erodível" da forma aqui usada refere-se às formulações que podem ser esgotadas, diminuídas ou deterioradas pela ação de substâncias no corpo.

O termo "difusão controlada" da forma aqui usada refere-se às formulações que podem ser dispersas como o resultado de seu movimento espontâneo, por exemplo, de uma região de concentração maior para uma menor.

O termo "osmótico controlado" da forma aqui usada refere-se a formulações que podem ser dispersas como o resultado de seu movimento através de uma membrana semipermeável em uma solução de concentração maior que tende a igualar as concentrações da formulação nos dois lados da membrana.

B. Modalidades exemplares

A composição de acordo com a invenção compreende pelo menos duas populações de hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, compreendendo partículas que têm diferentes perfis de dissolução *in vitro*.

A composição de liberação modificada multiparticulada e formas de dosagem preparadas dela compreendem pelo menos dois componentes compreendendo hidrocodona. Em uma modalidade, a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, do segundo e componente

subseqüentes, se presente, é modificada de maneira tal que exista um tempo de atraso entre a liberação de hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, do primeiro componente e cada componente subseqüente. Inúmeros pulsos no perfil de liberação que surgem de uma composição em operação como esta dependerão do número de componentes compreendendo hidrocodona na composição. Por exemplo, uma composição compreendendo dois componentes compreendendo hidrocodona dará origem a dois pulsos no perfil de liberação, e uma composição compreendendo três componentes compreendendo hidrocodona dará origem a até três pulsos no perfil de liberação. Em uma outra modalidade, a liberação dos ingredientes ativos dos componentes subseqüentes é modificada de maneira tal que a liberação de hidrocodona do primeiro componente e cada componente subseqüente comece substancialmente mediante administração, mas durante períodos diferentes de tempo e/ou em taxas diferentes.

Por exemplo, uma composição de liberação controlada pode ter um primeiro componente compreendendo uma primeira população de uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, e um segundo componente compreendendo uma segunda população de uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo. As partículas compreendendo hidrocodona do segundo componente são revestidas com um revestimento de liberação modificada. Alternativamente ou adicionalmente, a segunda população de partículas compreendendo hidrocodona adicionalmente compreende um material de matriz de liberação modificada. Depois da distribuição oral, a composição em operação distribui a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de uma maneira pulsátil ou de ordem zero.

Em uma modalidade da invenção, a composição de liberação controlada compreendendo hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, em operação distribui a hidrocodona de uma maneira bimodal ou pulsátil ou de ordem zero. Uma composição como esta em operação produz um perfil

plasmático que substancialmente imita a obtida pela administração seqüencial de duas doses de hidrocodona IR.

A presente invenção adicionalmente diz respeito a uma composição de liberação controlada compreendendo uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, que em operação produziu um perfil plasmático que elimina ou minimiza os "picos" e "vales" produzidos pela administração de duas ou mais formas de dosagem IR dadas seqüencialmente se um perfil como este for benéfico. Este tipo de perfil pode ser obtido usando um mecanismo de liberação controlada que permite distribuição de "ordem zero".

Qualquer forma de dosagem adequada pode ser usada para as composições na invenção. Em uma modalidade, a invenção fornece formas de dosagem oral sólidas compreendendo uma composição de acordo com a invenção.

As características de tempo de liberação para a distribuição da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de cada um dos componentes podem ser variadas modificando a composição de cada componente, incluindo modificação de quaisquer dos excipientes ou revestimentos que podem estar presentes.

Em particular, a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, pode ser controlada mudando a composição e/ou a quantidade do revestimento de liberação modificada nas partículas, se um revestimento como este estiver presente. Se mais que um componente de liberação modificada estiver presente, o revestimento de liberação modificada para cada um destes componentes pode ser o mesmo ou diferente. Similarmente, quando a liberação modificada é facilitada pela inclusão de um material de matriz de liberação modificada, a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, pode ser controlada pela escolha e quantidade de material de matriz de liberação modificada utilizado. O revestimento de liberação modificada pode estar presente, em cada componente, em qualquer

quantidade que é suficiente para produzir o tempo de atraso desejado para cada componente particular. O revestimento de liberação modificada pode estar presente, em cada componente, em qualquer quantidade que é suficiente para produzir o tempo de atraso desejado entre componentes.

O tempo de atraso ou tempo de atraso para a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de cada componente também pode variar modificando a composição de cada um dos componentes, incluindo modificação de quaisquer excipientes e revestimentos que podem estar presentes. Por exemplo, o primeiro componente pode ser um componente de liberação imediata em que a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, é liberada imediatamente mediante administração. Alternativamente, o primeiro componente pode ser, por exemplo, um componente de liberação imediata de tempo atrasado em que a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, é liberada substancialmente na sua íntegra imediatamente depois de um atraso de tempo. O segundo componente pode ser, por exemplo, um componente de liberação imediata de tempo atrasado da maneira descrita anteriormente ou, alternativamente, um componente de liberação prolongada atrasada no tempo ou de liberação estendida em que a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, é liberada de uma maneira controlada por um período prolongado de tempo.

Deve-se entender que hidrocodonas adequadas também incluem todos os sais, ácidos, ésteres, complexos farmaceuticamente aceitáveis ou outros derivados de hidrocodona, e podem estar presentes tanto na forma de um enantiômero quanto na forma de uma mistura, racêmica ou de outra forma, de enantiômeros.

A hidrocodona em cada componente pode ser a mesma ou diferente. Em uma modalidade, o primeiro componente compreende uma primeira hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, e o segundo componente compreende uma segunda hidrocodona, ou um sal ou derivado

do mesmo. Em uma outra modalidade, duas ou mais hidrocodonas podem ser incorporadas em um ou mais componentes. Adicionalmente, uma hidrocodona presente em um componente da composição pode ser acompanhada, por exemplo, por um composto melhorador ou um composto sensibilizador em um outro componente da composição, para modificar a biodisponibilidade ou efeito terapêutico da hidrocodona.

A quantidade da hidrocodona compreendida na composição e nas formas de dosagem preparadas delas podem ser alocadas igual ou desigualmente através das diferentes populações de partícula compreendendo os componentes da composição e compreendidas nas formas de dosagem preparadas delas. Em uma modalidade, a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, compreendida nas partículas do primeiro componente compreende uma porção menor da quantidade total de hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, na composição ou forma de dosagem, e a quantidade da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, nos outros componentes compreende uma porção maior da quantidade total de hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, na composição ou forma de dosagem. Em uma modalidade como esta compreendendo dois componentes, cerca de 20% da quantidade total da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, está compreendido nas partículas do primeiro componente, e cerca de 80% da quantidade total da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, está compreendido nas partículas do segundo componente.

A hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, está preferivelmente presente na composição e em formas de dosagem preparada dela em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 1.000 mg, de cerca de 1 a cerca de 160 mg, ou de cerca de 5 a cerca de 80 mg. Dependendo, pelo menos em parte, da hidrocodona particular, ou um sal ou derivado do mesmo, que estão incluídos na composição e formas de dosagem, a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, está presente em uma quantidade de cerca de 5 a

cerca de 80 mg, cerca de 5 a cerca de 60 mg, cerca de 5 a cerca de 40 mg, cerca de 5 a cerca de 20 mg, cerca de 5 a cerca de 10 mg, cerca de 10 a cerca de 80 mg, cerca de 10 a cerca de 60 mg, cerca de 10 a cerca de 40 mg, cerca de 10 a cerca de 20 mg, cerca de 20 a cerca de 80 mg, cerca de 20 a cerca de 60 mg, cerca de 20 a cerca de 40 mg, cerca de 40 a cerca de 80 mg, cerca de 40 a cerca de 60 mg, ou cerca de 60 a cerca de 80 mg.

Quando o ingrediente ativo é hidrocodona, ele está preferivelmente presente na composição e nas formas de dosagem preparadas dela em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 160 mg; mais preferivelmente o ingrediente ativo está presente no primeiro componente em uma quantidade de cerca de 10 a cerca de 80 mg.

O perfil para a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de cada componente da composição pode variar modificando a composição de cada componente, incluindo modificação de qualquer dos excipientes ou revestimentos que podem estar presentes. Em particular, a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, pode ser controlada pela escolha e quantidade do revestimento de liberação modificada aplicado às partículas onde um revestimento como este está presente. Se mais que um componente de liberação modificada estiver presente, o revestimento de liberação modificada para cada um destes componentes pode ser o mesmo ou diferente. Similarmente, quando a liberação modificada é realizada por meio de um material de matriz de liberação modificada, a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, pode ser controlada pela escolha e quantidade de material de matriz de liberação modificada utilizado.

Por exemplo, o revestimento de liberação modificada aplicado à segunda população de uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, causa um tempo de atraso entre a liberação do ativo da primeira população de partículas ativas compreendendo hidrocodona e a liberação do ativo da

segunda população de partículas compreendendo hidrocodona. Similarmente, a presença de um material de matriz de liberação modificada na segunda população de partículas compreendendo hidrocodona causam tempo de atraso entre a liberação de hidrocodona da primeira população de partículas compreendendo hidrocodona e a liberação de hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, da segunda população de partículas compreendendo hidrocodona. A duração do tempo de atraso pode variar alterando a composição e/ou a quantidade do revestimento de liberação modificada e/ou alterando a composição e/ou quantidade de material de matriz de liberação modificada utilizado. Assim, a duração do tempo de atraso pode ser designada para imitar um perfil plasmático desejado.

Em uma modalidade, o primeiro componente pode ser um componente de liberação imediata em que a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, compreendida nela é liberada substancialmente imediatamente mediante administração. Em uma outra modalidade, o primeiro componente pode ser um componente de liberação atrasada em que a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, é liberada substancialmente imediatamente depois de um atraso de tempo. Em ambas tais modalidades, o segundo componente pode ser um componente de liberação modificada em que a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, é liberada por um período de tempo ou substancialmente imediatamente depois de um atraso de tempo.

Em uma outra modalidade, a composição de liberação controlada compreende um componente de liberação imediata e pelo menos um componente de liberação modificada, o componente de liberação imediata compreendendo uma primeira população de partículas compreendendo hidrocodona e os componentes de liberação modificada compreendendo a segunda população e populações subseqüentes de partículas compreendendo hidrocodona. O segundo componente de liberação modificada e componentes

subseqüentes podem compreender um revestimento de liberação controlada. Adicionalmente ou alternativamente, o segundo componente de liberação modificada e componentes subseqüentes podem compreender um material de matriz de liberação modificada. Em operação, administração de uma composição de liberação modificada multiparticulada como esta tendo, por exemplo, um único componente de liberação modificada resulta em níveis de concentração plasmática pulsátil característicos da hidrocodona em que o componente de liberação imediata da composição dá origem a um primeiro pico no perfil plasmático e o componente de liberação modificada dá origem a um segundo pico no perfil plasmático. Modalidades da invenção compreendendo mais que um componente de liberação modificada dá origem a picos adicionais no perfil plasmático.

Conforme será percebido pelos versados na tecnologia, a natureza exata do perfil plasmático será influenciada pela combinação de todos os fatores descritos anteriormente. Assim, pela variação da composição de cada componente deste, incluindo a quantidade e natureza da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, e o revestimento de liberação modificada ou material de matriz modificada, se presentes, inúmeros perfis plasmáticos podem resultar deles mediante administração a um paciente. Dependendo do perfil de liberação de cada componente, o perfil plasmático resultante dela pode ser bimodal ou multimodal, e pode definir picos bem separados e claramente definidos associados a cada componente (por exemplo, quando o tempo de atraso entre liberação imediata e componente de liberação atrasadas é longo) ou picos sobrepostos associados a cada componente (por exemplo, quando o tempo de atraso é curto). Por exemplo, administração de uma composição de liberação modificada multiparticulada tendo um componente de liberação imediata e um único componente de liberação modificada pode resultar em um perfil plasmático em que o componente de liberação imediata da composição dá origem a um primeiro pico no perfil plasmático e o

componente de liberação modificada dá origem a um segundo pico no perfil plasmático. Modalidades da invenção compreendendo mais que um componente de liberação modificada podem dar origem a picos adicionais no perfil plasmático. Alternativamente, administração de uma composição de liberação modificada multiparticulada tendo um componente de liberação imediata e um ou mais componentes de liberação modificada pode resultar em um perfil de liberação bimodal ou multimodal, mas um perfil plasmático tendo um único pico ou picos menores em número que número de componentes contidos na composição.

O perfil plasmático produzido da administração de uma unidade de dosagem única da presente invenção é vantajoso quando deseja-se que ele distribua duas ou mais porções de hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, sem a necessidade de administração de duas ou mais unidades de dosagem.

Adicionalmente, no caso de algumas desordens ele é particularmente usado para ter um perfil plasmático bimodal como este. Nas modalidades que incluem compostos da droga usados para gerenciamento da dor, tais como, por exemplo, hidrocodona, as composições e formas de dosagem da presente invenção podem fornecer analgesia contínua por até 24 horas fornecendo pico mínimo para flutuações do vale em níveis plasmáticos e reduzindo ou eliminando efeitos colaterais associados a tais compostos da droga.

Qualquer material de revestimento que modifica a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, da maneira desejada pode ser usado na prática da presente invenção. Em particular, materiais de revestimento adequados para uso na prática da invenção incluem, mas sem limitações, materiais de revestimento poliméricos, tais como acetato ftalato de celulose, acetato trimaleato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato ftalato de polivinila, copolímeros de metacrilato de amônio, tais como

os vendidos com o nome comercial Eudragit® RS e RL, copolímeros de ácido poli acrílico e poli acrilato e metacrilato, tais como os vendidos com o nome comercial Eudragit® S e L, acetato de polivinil acetaldietilamino, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose, goma laca; hidrogéis e materiais que formam gel, tais como polímeros de carboxivinila, alginato de sódio, carmelose de sódio, carmelose de cálcio, amido carboximetil de sódio, álcool poli vinílico, hidroxietil celulose, metil celulose, gelatina, amido e polímeros reticulados a base de celulose em que o grau de reticulação é baixo de maneira a facilitar a adsorção de água e expansão da matriz polimérica, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinilpirrolidona, amido reticulado, celulose microcristalina, quitina, copolímero aminoacrila-metacrilato (Eudragit® RS-PM, Rohm & Haas), pullulan, colágeno, caseína, ágar, goma arábica, carboximetil celulose de sódio, (polímeros hidrofílicos intumescíveis) poli(metacrilato de hidroxialquila) (m. wt. ~5k-5.000k), polivinilpirrolidona (m. wt. ~10k-360k), hidrogéis aniônicos e catiônicos, álcool polivinílico tendo um baixo resíduo de acetato, uma mistura intumescível de ágar e carboximetil celulose, copolímeros de anidrido maléico e estireno, etileno, propileno ou isobutileno, pectina (m. wt. ~30k-300k), polissacarídeos, tais como ágar, acácia, goma caraia, tragacanto, alginas e guar, poliacrilamida, Poliox® óxidos de polietileno (m. wt. ~100k - 5.000k), AquaKeep® polímeros de acrilato, diésteres de poliglicana, álcool polivinílico reticulado e poli N-vinil-2-pirrolidona, amido glicolato de sódio (por exemplo, Explotab®; Edward Mandell C. Ltd.); polímeros hidrofílicos, tais como polissacarídeos, metil celulose, carboximetil celulose de sódio ou cálcio, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, nitro celulose, carboximetil celulose, éteres de celulose, óxidos de polietileno (por exemplo, Poliox®, Union Carbide), metil etil celulose, etilidróxi etilcelulose, acetato de celulose, butirato de celulose, propionato de celulose, gelatina, colágeno, amido, maltodextrina, pullulan, polivinil

pirrolidona, álcool polivinílico, acetato de polivinila, ésteres de ácido graxo de glicerol, poliacrilamida, ácido poliacrílico, copolímeros de ácido metacrílico ou ácido metacrílico (por exemplo, Eudragit®, Rohm e Haas), outros derivados de ácido acrílico, sorbitano ésteres, gomas naturais, lecitinas, pectina, alginatos, alginato de amônia, alginatos de sódio, cálcio, potássio, alginato de propileno glicol, ágar, e gomas, tais como arábica, caraia, grão de alfarrobeira, tragacanto, carragenanos, guar, xantana, escleroglicana e misturas e combinações destes.

Excipientes, tais como plastificantes, lubrificantes, solventes e similares podem ser adicionados ao revestimento. Plastificantes adequados incluem, por exemplo, monoglicerídeos acetilados; butil glicolato de butil ftalila; tartrato de dibutila; ftalato de dietila; ftalato de dimetila; etil glicolato de etil ftalila; glicerina; propileno glicol; tiacetina; citrato; tripropioína; diacetina; ftalato de dibutila; acetil monoglicerídeo; polietileno glicóis; óleo de rícino; citrato de trietila; álcoois poliídricos, glicerol, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, acetil citrato de trietila, ftalato de dibenzila, ftalato de diexila, ftalato de butil octila, ftalato de diisononila, ftalato de butil octila, azelato de dioctila, talalto epoxidado, trimelitato de triisoctila, ftalato de dietilexila, ftalato de di-n-octila, ftalato de di-i-octila, ftalato de di-i-decila, ftalato de di-n-undecila, ftalato de di-n-tridecila, trimelitato de tri-2-etilexila, adipato de di-2-etilexila, sebacato de di-2-etilexila, azelato de di-2-etilexila, sebacato de dibutila.

Quando o componente de liberação modificada compreende um material de matriz de liberação modificada, qualquer material de matriz de liberação modificada adequado ou combinação adequada de materiais de matriz de liberação modificada podem ser usados. Tais materiais são conhecidos pelos versados na tecnologia. O termo "material de matriz de liberação modificada" da forma aqui usada inclui polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos e misturas dos mesmos que são capazes de modificar

a liberação de uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, disperso nele *in vitro* ou *in vivo*. Materiais de matriz de liberação modificada adequados para a prática da presente invenção incluem, mas sem limitações, celulose microcristalina, carboximetilcelulose de sódio, hidroxialquilceluloses, tais como hidroxipropilmetil-celulose e hidroxipropilcelulose, óxido de polietileno, alquilceluloses, tais como metilcelulose e etilcelulose, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, acetato de celulose, acetato de butirato de celulose, acetato ftalato de celulose, acetato trimelitato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, polialquilmetacrilatos, acetato de polivinila e mistura dos mesmos.

Uma composição de liberação modificada multiparticulada de acordo com a presente invenção pode ser incorporada em qualquer forma de dosagem adequada que facilita a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de uma maneira bimodal ou multimodal. Tipicamente, a forma de dosagem pode ser uma combinação das diferentes populações de uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, compreendendo partículas que constituem a liberação imediata e os componentes de liberação modificada, a combinação sendo carregada nas cápsulas adequadas, tais como cápsulas de gelatina duras ou macias. Alternativamente, as diferentes populações individuais de uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, compreendendo partículas podem ser comprimidas (opcionalmente com excipientes adicionais) em minicomprimidos que podem ser subseqüentemente carregados nas cápsulas nas proporções apropriadas. Uma outra forma de dosagem adequada é a de um comprimido de múltiplas camadas. Em tais formas de dosagem, o primeiro componente da composição de liberação modificada multiparticulada pode ser comprimido em uma camada com o segundo componente sendo subseqüentemente adicionado como uma segunda camada do comprimido de múltiplas camadas. As populações de hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo,

compreendendo partículas compreendendo a composição da invenção podem adicionalmente ser incluídas em formas de dosagem que dissolvem rapidamente, tais como uma forma de dosagem efervescente ou uma forma de dosagem de fundição rápida.

Em uma modalidade, a composição da invenção e as formas de dosagem feitas dela liberam a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de maneira tal que substancialmente toda hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, compreendida no primeiro componente seja liberada antes da liberação de uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, do segundo componente. Por exemplo, quando o primeiro componente compreende um componente IR, a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, do segundo componente pode ser atrasada até que substancialmente toda a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, no componente IR tenha sido liberada. A liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, do segundo componente pode ser atrasada, da forma detalhada anteriormente, pelo uso de um revestimento de liberação modificada e/ou um material de matriz de liberação modificada.

Em virtude de o perfil plasmático produzido pela composição de hidrocodona de liberação controlada mediante administração poder ser substancialmente similar ao perfil plasmático produzido pela administração de duas ou mais formas de dosagem de hidrocodona IR dadas seqüencialmente, a composição de liberação controlada da presente invenção é particularmente usada para administrar uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, para que a tolerância do paciente possa ser problemática. Esta composição de liberação controlada é, desta forma, vantajosa na redução ou minimização do desenvolvimento da tolerância do paciente à hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, na composição.

Quando é desejável minimizar a tolerância do paciente fornecendo um regime de dosagem que facilita eliminação de uma primeira

dose de hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de um sistema do paciente, a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, do segundo componente é atrasada até que substancialmente toda hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, compreendida no primeiro componente tenha sido liberada, e adicionalmente atrasada até que pelo menos uma porção da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, liberada do primeiro componente tenha sido depurada do sistema do paciente. Em uma modalidade, a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, do segundo componente da composição é substancialmente, se não completamente, atrasada por um período de pelo menos cerca de duas horas depois da administração da composição.

Em uma outra modalidade, a composição da invenção e as formas de dosagem preparadas dela liberam a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de maneira tal que a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, compreendida no primeiro componente seja liberada durante a liberação de hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, do segundo componente. Em uma modalidade como esta, a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, do segundo componente da composição ocorre durante e além da liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, do primeiro componente.

C. Outros tipos de composições de hidrocodona de liberação controlada

Da forma aqui descrita, a invenção inclui vários tipos de sistemas de liberação controlada pelos quais a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, pode ser distribuída de uma maneira pulsátil ou de ordem zero. Estes sistemas incluem, mas sem limitações: filmes com a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, em uma matriz polimérica (dispositivos monolíticos); a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, contida pelo polímero (dispositivos de reservatório); partículas coloidais poliméricas ou

microencapsulados (micropartículas, microesferas ou nanopartículas) na forma de dispositivos de reservatório ou matriz; hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, contida por um polímero contendo um aditivo hidrofílico e/ou lixiviável, por exemplo, um segundo polímero, agente tensoativo ou plastificante, etc. para dar um dispositivo poroso, ou um dispositivo em que a liberação da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, possa ser osmoticamente "controlada" (tanto dispositivos de reservatório quanto de matriz); de revestimentos entéricos (ioniza e dissolve a um pH adequado); (solúvel) polímeros com hidrocodona "pendente anexada (covalentemente), ou um sal ou derivado do mesmo, moléculas; dispositivos onde a taxa de liberação é controlada dinamicamente: por exemplo, a bomba osmótica.

O mecanismo de distribuição da invenção controlará a taxa de liberação da droga. Embora alguns mecanismos liberem a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, em uma taxa constante (ordem zero), outros variam como uma função do tempo dependendo dos fatores, tais como mudança nos gradientes de concentração ou lixiviação do aditivo que leva a porosidade, etc.

Polímeros usados nos revestimentos de liberação prolongada são necessariamente biocompatíveis e idealmente biodegradáveis. Exemplos tanto de polímeros que ocorrem naturalmente, tais como Aquacoat® (FMC Corporation, Food & Pharmaceutical Products Division, Filadélfia, USA) (etilcelulose mecanicamente esferonizada a um tamanho de submicron, dispersões de pseudolátex de base aquosa), quanto também de polímeros sintéticos, tais como faixa de Eudragit® (Rohm Pharma, Weiterstadt.) de copolímeros poli(acrilato, metacrilato) são conhecidos na tecnologia.

1. Dispositivos de reservatório

Uma abordagem típica para liberação controlada é encapsular ou conter a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, completamente (por exemplo, como um núcleo), em um filme ou revestimento de polímero

(isto é, microcápsulas ou núcleos revestidos por aspersão).

Os vários fatores que podem afetar o processo de difusão podem prontamente ser aplicados aos dispositivos de reservatório (por exemplo, os efeitos de aditivos, porosidade da funcionalidade do polímero {e, assim, pH da solução da pele}, condições de disposição do filme, etc.) e, conseqüentemente, a escolha do polímero deve ser uma importante consideração no desenvolvimento dos dispositivos de reservatório. O modelamento das características de liberação dos dispositivos de reservatório (e dispositivos monolíticos) em que o transporte da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, é por um mecanismo de solução-difusão, desta forma, tipicamente envolve uma solução da segunda lei de Fick (condições de instabilidade-estabilidade; fluxo dependente da concentração) para as condições limites relevantes. Quando o dispositivo contém hidrocodona dissolvida, ou um sal ou derivado do mesmo, a taxa de liberação diminui exponencialmente com o tempo a medida em que a concentração (atividade) do agente (isto é, a força de acionamento para liberação) no dispositivo diminui (isto é, liberação de primeira ordem). Entretanto, se a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, estiver em uma suspensão saturada, então a força de acionamento para liberação é mantida constante (ordem zero) até que o dispositivo não seja mais saturado. Alternativamente a cinética da taxa de liberação pode ser controlada por dessorção, e uma função da raiz quadrada do tempo.

As propriedades de transporte dos comprimidos revestidos podem ser melhores comparadas aos filmes sem polímero, em virtude da natureza fechada do núcleo do comprimido (permeante) que pode possibilitar a constituição interna de uma pressão osmótica que reagirá então para forçar o permeante para fora do comprimido.

O efeito da água deionizada nos comprimidos contendo sal revestidos no elastômero de silicone contendo poli(etileno glicol) (PEG) e

também os efeitos da água nos filmes livres foram investigados. Observou-se que a liberação de sal dos comprimidos é uma mistura de difusão através dos poros carregados de água, formados pela hidratação do revestimento, e bombeamento osmótico. O transporte de KCl através dos filmes contendo apenas 10% de PEG foi insignificante, a despeito do extenso intumescimento observado em filmes livres similares, indicando que a porosidade foi necessária para a liberação do KCl que então ocorreu por "difusão de poros trans". Observou-se que comprimidos de sal revestidos, na forma de discos, intumescem em água deionizada e mudam a forma para um oblato esferóide como um resultado da constituição da pressão hidrostática interna: a mudança na forma fornecendo um meio para medir a "força" gerada. Conforme deve-se esperar, a força osmótica diminuiu com os níveis crescentes de teor de PEG. Os níveis inferiores de PEG permitiram que a água penetrasse através do polímero hidratado; enquanto que a porosidade resultante do revestimento que dissolve em níveis elevados de teor de PEG (20 a 40%) permitiu que a pressão fosse aliviada pelo fluxo de KCl. Métodos e equações foram desenvolvidos, em que monitorando (independentemente) a liberação de dois sais diferentes (por exemplo, KCl e NaCl) permitiu o cálculo das magnitudes relativas que tanto o bombeamento osmótico quanto a difusão trans-poro contribuíram para a liberação do sal do comprimido. Em níveis inferiores de PEG, o fluxo osmótico foi aumentado até um ponto maior que a difusão trans-poro, em virtude da geração de somente uma densidade de número de poro inferior: em uma carga de 20%, ambos os mecanismos contribuíram aproximadamente de maneira igual para a liberação. A constituição da pressão hidrostática, entretanto, diminuiu o influxo osmótico e o bombeamento osmótico. Em cargas mais elevadas de PEG, o filme hidratado foi mais poroso e menos resistentes à saída do sal. Assim, apesar do maior bombeamento osmótico (comparado ao carregamento inferior), difusão trans-poro foi o mecanismo de liberação dominante. Um mecanismo de liberação

osmótico também foi reportado para microcápsulas contendo um núcleo solúvel em água.

2. Dispositivos monolíticos (Dispositivos de matriz)

Dispositivos monolíticos (de matriz) são possivelmente os mais comuns dos dispositivos para controlar a liberação de drogas. Isto é possivelmente em virtude de ser relativamente fácil de fabricá-los, comparados aos dispositivos de reservatório, e não existe nenhum perigo de uma dosagem alta acidental que poderia resultar da ruptura da membrana de um dispositivo de reservatório. Em um dispositivo como este a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, está presente como uma dispersão na matriz polimérica, e eles são tipicamente formados pela compressão de uma mistura polímero/droga ou pela dissolução ou fusão. As propriedades de liberação de dosagem de dispositivos monolíticos podem depender da solubilidade da hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, na matriz polimérica ou, no caso de matrizes porosas, da solubilidade da solução na pele na rede de poro da partícula, e também a tortuosidade da rede (até o ponto de permeabilidade do filme), depende de se a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, é dispersa no polímero ou dissolvida no polímero. Para cargas baixas de droga, (0 a *5%* p/p) a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, será liberada por um mecanismo solução-difusão (na ausência de poros). Em cargas superiores (5 a 10% p/v), o mecanismo de liberação será complicado pela presença de cavidades formadas próximo à superfície do dispositivo uma vez que a hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, é perdida: tais cavidades preenchem com fluido do ambiente aumentando a taxa de liberação da droga.

É comum adicionar um plastificante (por exemplo, um poli(etileno glicol)), ou agente tensoativo, ou adjuvante (isto é, um ingrediente que aumenta a efetividade), aos dispositivos de matriz (e dispositivos de reservatório) como um meio para melhorar a permeabilidade

(embora, ao contrário, o plastificante possa ser fugitivo, e simplesmente serve para auxiliar a formação do filme e, desta forma, diminui a permeabilidade - uma propriedade normalmente mais desejável nos revestimentos de pintura de polímero). Observou-se que a lixiviação de PEG agiu para aumentar a permeabilidade de filmes (etil celulose) linearmente como uma função da carga de PEG aumentando a porosidade, entretanto, os filmes mantiveram suas propriedades de barreira, não permitindo o transporte de eletrólito. Deduziu-se que a melhora de sua permeabilidade foi um resultado da diminuição eficaz na espessura causada pela lixiviação de PEG. Isto foi evidenciado a partir dos gráficos do fluxo de permeante cumulativo por unidade de área em função do tempo e espessura recíproca do filme em uma carga de PEG de 50% p/p: os gráficos mostram uma relação linear entre a taxa de permeação e espessura de filme recíproca, conforme esperado para um mecanismo de transporte tipo solução-difusão (Fickian) em uma membrana homogênea. A extrapolação das regiões lineares dos gráficos para o eixo de tempo deu a interseção positiva no eixo de tempo, cuja magnitude tendeu para zero com a diminuição da espessura do filme. Estas mudanças nos tempos de atraso foram atribuídas à ocorrência de dois fluxos de difusão durante os estágios iniciais do experimento (o fluxo da "droga" e também o fluxo do PEG), e também ao tempo de atraso mais usual durante o qual a concentração de permeante no filme é crescente. Cafeína, quando usada como um permeante, mostrou tempos de atraso negativos. Nenhuma explicação disto foi sugerida, mas observou-se que cafeína apresentou um baixo coeficiente de partição no sistema, e que isto também foi uma característica de permeação da anilina através dos filmes de polietileno que mostraram um tempo de atraso negativo similar.

Os efeitos de agentes tensoativos adicionados nos dispositivos de matriz (hidrofóbicos) foram investigados. Acredita-se que o agente tensoativo pode aumentar a taxa de liberação de hidrocodona, ou um sal ou

derivado do mesmo, por três mecanismos possíveis: (i) maior solubilização, (ii) melhora "umectabilidade" para o meio de dissolução, e (iii) formação de poro como um resultado da lixiviação do agente tensoativo. Para o sistema estudado (Eudragit® RL 100 e RS 100 plastificados por sorbitol, Flurbiprofen como a droga, e uma faixa de agentes tensoativos) concluiu-se que melhora umectabilidade do comprimido levou somente a uma melhoria parcial na liberação da droga e (implicando que a liberação foi controlada por difusão, em vez de dissolução), apesar do maior efeito para Eudragit® RS que Eudragit® RL, enquanto que a maior influência na liberação foi pelos agentes tensoativos que foram mais solúveis em virtude da formação de "rupturas" na matriz, permitindo acesso ao meio de dissolução na matriz. Isto é de relevância óbvia para um estudo de filmes de látex que deve ser adequado para revestimentos farmacêuticos, em virtude da facilidade com a qual um látex de polímero pode ser preparado com agente tensoativo oposto ao agente tensoativo livre. Foram encontradas diferenças entre os dois polímeros – somente com o Eudragit® RS mostrando interações entre o agente tensoativo aniônico/catiônico e droga. Isto foi atribuído aos diferentes níveis de íons amônio quaternários no polímero.

Dispositivos compósitos consistindo em uma matriz polímero/droga revestida em um polímero contendo nenhum droga também existem. Um dispositivo como este foi construído de reticulados cristalinos de Eudragit® aquoso, e observou-se que dá a liberação de ordem zero pela difusão da droga do núcleo através da concha. Similarmente, um núcleo de polímero contendo a droga foi produzida, mas revestiu-se isto com uma concha que foi corroída pelo fluido gástrico. Observou-se que a taxa de liberação da droga foi relativamente linear (uma função do processo de difusão que limita a taxa através da concha) e inversamente proporcional à espessura da concha, enquanto que observou-se que a liberação do núcleo sozinho diminuiu com o tempo.

3. Microesferas

Métodos para a preparação de microesferas ocas ("microbalões") com a droga dispersa na concha da esfera, e também microesferas tipo matriz altamente porosa ('microesponjas') foram descritos. As microesponjas foram preparadas dissolvendo a droga e polímero em etanol. Na adição á água, o etanol difundiu das gotículas de emulsão para deixar uma partícula altamente porosa.

As microesferas ocas foram formadas preparando uma solução de etanol/dicloro-metano contendo a droga e polímero. Vertendo a água, isto formou uma emulsão contendo as partículas de polímero/droga/solvente dispersas, por um processo tipo coacervação, a partir do qual o etanol (um bom solvente para o polímero) rapidamente difundiu precipitando o polímero na superfície da gotícula para dar uma partícula de concha dura que veda a droga, dissolvido no diclorometano. Neste ponto, uma fase gasosa de diclorometano foi gerada na partícula que, depois da difusão através da concha, observou-se borbulhar na superfície da fase aquosa. A esfera oca, em pressão reduzida, então carregada com água, que pode ser removida por um período de secagem. (Nenhuma droga foi encontrada na água.) Um uso sugerido das microesferas foi como dispositivos de distribuição de droga flutuante para uso no estômago.

4. Dispositivos pendentes

Um meio de anexar uma faixa de drogas, tais como analgésicos e antidepressivos, etc., por meio de uma ligação de éster às partículas de látex de éster poli(acrilato) preparadas por polimerização por emulsão aquosa foi desenvolvido. Estes reticulados cristalinos quando passados através de uma resina de troca iônica de maneira tal que os grupos da extremidade do polímero que foram convertidas na sua forma de ácido forte pudessem "autocatalisar" a liberação da droga por hidrólise da ligação de éster.

Drogas foram anexadas aos polímeros, e também monômeros

foram sintetizados com uma droga pendente anexada. O grupo de pesquisa também preparou suas próprias formas de dosagem em que a droga é ligada a um polímero biocompatível por uma ligação química lábil, por exemplo, polianidridos preparados de um anidrido substituído (em si preparado reagindo um cloreto ácido com a droga: cloreto de metacriloíla e o sal de sódio de ácido metóxi benzóico) foram usados para formar uma matriz com um segundo polímero (Eudragit® RL) que liberou a droga na hidrólise no fluido gástrico. O uso de bases de Schiff poliméricas adequadas para uso como carreadores de aminas farmacêuticas também foi descrito.

5. Filmes entéricos

Revestimentos entéricos consistem em polímeros sensíveis ao pH. Tipicamente os polímeros são carboxilados e interagem (intumescem) muito pouco com água em um pH baixo, enquanto que em pH alto os polímeros ionizam causando intumescimento, ou dissolução do polímero. Revestimentos podem, desta forma, ser projetados para permanecer intactos no ambiente ácido do estômago (protegendo tanto a droga deste ambiente quanto o estômago da droga), mas para dissolver em ambientes mais alcalinos do intestino.

6. Dispositivos controlados osmoticamente

A bomba osmótica é similar a um dispositivo reservatório, mas contém um agente osmótico (por exemplo, o agente ativo na forma de sal) que age para embeber água do meio ao redor por meio de uma membrana semipermeável. Um dispositivo como este, denominado a "bomba osmótica elementar", foi descrito. A pressão é gerada no dispositivo que força o agente ativo para fora do dispositivo por meio de um orifício (de um tamanho projetado para minimizar a difusão do soluto, ao mesmo tempo em que previne a formação de uma cabeça de pressão hidrostática que tem o efeito de diminuir a pressão osmótica e diminui as dimensões {volume} do dispositivo). Enquanto o volume interno do dispositivo permanece constante,

existe um excesso de sólido (solução saturada) no dispositivo, então a taxa de liberação permanece constante distribuindo um volume igual ao volume de absorção do solvente.

7. Dispositivos de liberação estimulados eletricamente

Dispositivos monolíticos foram preparados usando géis de polieletrólito que intumescem quando, por exemplo, um estímulo elétrico externo foi aplicado, causando uma mudança no pH. A liberação poderia ser modulada, pelo curso, dando um perfil de liberação pulsátil.

8. Hidrogéis

Hidrogéis são usados em inúmeras aplicações biomédicas, além de seu uso nas matrizes de droga (por exemplo, lentes de contato macias e vários implantes "macios", etc.).

II. Componente de naproxeno nanoparticulado das composições da invenção

As composições da invenção compreendem uma composição de naproxeno nanoparticulada. A composição de naproxeno nanoparticulada compreende partículas de naproxeno tendo um tamanho de partícula médio eficaz menor que cerca de 2.000 nm e preferivelmente pelo menos um estabilizador de superfície adsorvido ou associado à superfície da droga.

Vantagens das composições de naproxeno nanoparticulado da invenção comparadas às formas de dosagem convencionais, não nanoparticuladas ou solubilizadas de naproxeno incluem, mas sem limitações: (1) menor comprimido ou outro tamanho da forma de dosagem sólida; (2) menores doses de droga necessárias para obter o mesmo efeito farmacológico; (3) maior biodisponibilidade; (4) perfis farmacocinéticos substancialmente similares das composições de naproxeno quando administradas no estado alimentado em função do estado de jejum; (5) bioequivalência das composições de naproxeno quando administradas no estado alimentado em função do estado de jejum; (6) uma maior taxa de dissolução para as

composições de naproxeno; e (7) as composições de naproxeno podem ser usadas em conjunto com outros agentes ativos usados na prevenção e tratamento de condições infecciosas.

A presente invenção também inclui composições de naproxeno nanoparticulado junto com um ou mais carreadores, adjuvantes, ou veículos atóxicos fisiologicamente aceitáveis, coletivamente referidos como carreadores. As composições podem ser formuladas para injeção parental (por exemplo, intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), administração oral na forma sólida, líquida ou aerossol, administrações vaginal, nasal, retal, ocular, local (pós, ungüentos, ou colírios), bucal, intracisternal, intraperitoneal, ou tópica e similares.

Uma forma de dosagem da invenção preferida é uma forma de dosagem sólida, embora qualquer forma de dosagem farmaceuticamente aceitável possa ser utilizada. Formas de dosagem sólidas exemplares incluem, mas sem limitações, comprimidos, cápsulas, sachês, pastilhas na forma de losango, pós, pílulas, ou grânulos, e a forma de dosagem sólida pode ser, por exemplo, uma forma de dosagem de fusão rápida, forma de dosagem de liberação controlada, forma de dosagem liofilizada, forma de dosagem de liberação atrasada, forma de dosagem de liberação prolongada, forma de dosagem de liberação pulsátil, forma de dosagem de liberação imediata e de liberação controlada mista, ou uma combinação dos mesmos. Uma formulação de comprimido de dosagem sólida é preferida.

A presente invenção é aqui descrita usando várias definições, da forma apresentada a seguir e em todo o pedido de patente.

O termo "tamanho de partícula médio eficaz," da forma aqui usada, significa que pelo menos cerca de 50% das partículas de naproxeno nanoparticulado têm um tamanho menor que cerca de 2.000 nm, em peso ou por qualquer outra técnica de medição (por exemplo, tais como volume, número, etc.), quando medidas por, por exemplo, fracionamento de fluxo de

sedimentação, espectroscopia de correlação de fóton, espalhamento de luz, centrifugação de disco, e outras técnicas conhecidas na tecnologia pelos versados.

Da forma aqui usada, "cerca de" será entendida pelos versados na tecnologia e variará até certo ponto dependendo do contexto em que ele é usado. Se existem usos do termo que não são claros aos versados na tecnologia dado o contexto em que ele é usado, "cerca de" significará até mais ou menos 10% do termo particular.

Da forma aqui usada com referência às partículas de naproxeno estáveis, "estável" significa que as partículas não apreciavelmente floculam ou aglomeram em virtude das forças atrativas interpartícula ou de outra forma aumentam no tamanho de partícula. "Estável" conota, mas não é limitado, a um ou mais dos seguintes parâmetros: (1) as partículas não apreciavelmente floculam ou aglomeram em virtude das forças atrativas interpartícula ou de outra maneira significativamente aumentam em tamanho de partícula com o tempo; (2) a estrutura física das partículas não é alterada com o tempo, tais como pela conversão de uma fase amorfa para uma fase cristalina; (3) as partículas são quimicamente estáveis; e/ou (4) onde o naproxeno ou um sal ou derivado do mesmo não foram submetidos a uma etapa de aquecimento no ponto de fusão ou acima dele das partículas de naproxeno na preparação das nanopartículas da presente invenção.

O termo "convencional" ou "agente ativo não nanoparticulado" deve significar um agente ativo que é solubilizado ou que tem um tamanho de partícula médio eficaz maior que cerca de 2.000 nm. Agentes ativos nanoparticulados da forma aqui definida têm um tamanho de partícula médio eficaz menor que cerca de 2.000 nm.

A frase "drogas fracamente solúveis em água" da forma aqui usada refere-se a drogas tendo uma solubilidade em água menor que cerca de 30 mg/mL, menor que cerca de 20 mg/mL, menor que cerca de 10 mg/mL, ou

menor que cerca de 1 mg/mL.

Da forma aqui usada, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" deve significar que dosagem de droga que fornece a resposta farmacológica específica para a qual a droga é administrada em um número significativo de indivíduos em necessidade de tal tratamento. Enfatiza-se que uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma droga que é administrada a um indivíduo particular em um exemplo particular não será sempre eficaz no tratamento das condições/doenças aqui descritas, mesmo que tal dosagem seja suposta ser uma quantidade terapeuticamente eficaz por um versado na tecnologia.

A. Características preferidas das composições de naproxeno nanoparticulado da invenção

1. Maior biodisponibilidade

As formulações de naproxeno nanoparticulado da invenção apresenta maior biodisponibilidade, e requer menores doses comparadas às formulações de naproxeno não nanoparticulado convencionais anteriores.

2. Melhores perfis farmacocinéticos

A invenção também fornece naproxeno nanoparticulado, ou um sal ou derivado do mesmo, composições tendo um perfil farmacocinético desejável quando administrado aos indivíduos mamíferos. O perfil farmacocinético desejável das composições compreendendo naproxeno inclui, mas sem limitações: (1) um C_{max} para naproxeno, quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração, que é preferivelmente maior que o C_{max} para uma formulação não nanoparticulada do mesmo naproxeno, administrado na mesma dosagem; e/ou (2) um AUC para naproxeno, quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração, que é preferivelmente maior que o AUC para uma formulação não nanoparticulada do mesmo naproxeno, administrado na mesma dosagem; e/ou (3) um T_{max} para naproxeno, quando ensaiado no plasma de um

indivíduo mamífero depois da administração, que é preferivelmente menor que o T_{max} para uma formulação não nanoparticulada do mesmo naproxeno, administrado na mesma dosagem. O perfil farmacocinético desejável, da forma aqui usada, é o perfil farmacocinético medido depois da dose inicial de naproxeno ou um sal ou derivado do mesmo.

Em uma modalidade, uma composição compreendendo um naproxeno nanoparticulado apresenta no teste farmacocinético comparativo com uma formulação não nanoparticulada do mesmo naproxeno, administrado na mesma dosagem, um T_{max} não maior que cerca de 90%, não maior que cerca de 80%, não maior que cerca de 70%, não maior que cerca de 60%, não maior que cerca de 50%, não maior que cerca de 40%, não maior que cerca de 30%, não maior que cerca de 25%, não maior que cerca de 20%, não maior que cerca de 15%, não maior que cerca de 10%, ou não maior que cerca de 5% do T_{max} apresentado pela formulação não nanoparticulada de naproxeno.

Em uma outra modalidade, a composição compreendendo um naproxeno nanoparticulado apresenta no teste farmacocinético comparativo com uma formulação não nanoparticulada do mesmo naproxeno, administrado na mesma dosagem, um C_{max} que é pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 200%, pelo menos cerca de 300%, pelo menos cerca de 400%, pelo menos cerca de 500%, pelo menos cerca de 600%, pelo menos cerca de 700%, pelo menos cerca de 800%, pelo menos cerca de 900%, pelo menos cerca de 1000%, pelo menos cerca de 1100%, pelo menos cerca de 1200%, pelo menos cerca de 1300%, pelo menos cerca de 1400%, pelo menos cerca de 1500%, pelo menos cerca de 1600%, pelo menos cerca de 1700%, pelo menos cerca de 1800%, ou pelo menos cerca de 1900% maior que o C_{max} apresentado pela formulação não nanoparticulada de naproxeno.

Ainda uma outra modalidade, a composição compreendendo

um naproxeno nanoparticulado apresenta no teste farmacocinético comparativo com uma formulação não nanoparticulada do mesmo naproxeno, administrado na mesma dosagem, um AUC que é pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 125%, pelo menos cerca de 150%, pelo menos cerca de 175%, pelo menos cerca de 200%, pelo menos cerca de 225%, pelo menos cerca de 250%, pelo menos cerca de 275%, pelo menos cerca de 300%, pelo menos cerca de 350%, pelo menos cerca de 400%, pelo menos cerca de 450%, pelo menos cerca de 500%, pelo menos cerca de 550%, pelo menos cerca de 600%, pelo menos cerca de 650%, pelo menos cerca de 700%, pelo menos cerca de 750%, pelo menos cerca de 800%, pelo menos cerca de 850%, pelo menos cerca de 900%, pelo menos cerca de 950%, pelo menos cerca de 1000%, pelo menos cerca de 1050%, pelo menos cerca de 1100%, pelo menos cerca de 1150%, ou pelo menos cerca de 1200% maior que o AUC apresentado pela formulação não nanoparticulada de naproxeno.

Em uma modalidade da invenção, o T_{max} de naproxeno, quando ensaiado no plasma do indivíduo mamífero, é menor que cerca de 6 a cerca de 8 horas. Em outras modalidades da invenção, o T_{max} do naproxeno é menor que cerca de 6 horas, menor que cerca de 5 horas, menor que cerca de 4 horas, menor que cerca de 3 horas, menor que cerca de 2 horas, menor que cerca de 1 hora, ou menor que cerca de 30 minutos depois da administração.

O perfil farmacocinético desejável, da forma aqui usada, é o perfil farmacocinético medido depois da dose inicial de naproxeno ou um sal ou derivado do mesmo. As composições podem ser formuladas de qualquer maneira da forma aqui descrita e da forma conhecida pelos versados na tecnologia.

3. O Perfil farmacocinéticos das composições de naproxeno da invenção não são afetados pelo estado alimentado ou em jejum do indivíduo que ingere as composições

A invenção engloba composições de naproxeno em que o

perfil farmacocinético de naproxeno não é substancialmente afetado pelo estado alimentado ou em jejum de um indivíduo que ingere a composição. Isto significa que não existe nenhuma diferença substancial na quantidade da droga absorvida ou na taxa de absorção da droga quando as composições de naproxeno nanoparticulado são administradas no estado alimentado em função do estado de jejum.

Benefícios de uma forma de dosagem, que substancialmente elimina o efeito do alimento, incluem um aumento na conveniência do indivíduo, aumentando assim a obediência do indivíduo, uma vez que o indivíduo não precisa garantir que eles estão tomando uma dose tanto com ou sem alimento. Isto é significativo, uma vez que com a fraca obediência do indivíduo um aumento na condição médica para a qual a droga está sendo prescrita pode ser observada.

4. Bioequivalência das composições de naproxeno da invenção quando administradas no estado alimentado em função do estado de jejum

A invenção também engloba o fornecimento de uma composição de naproxeno nanoparticulada em que administração da composição a um indivíduo em um estado de jejum é bioequivalente à administração da composição a um indivíduo em um estado alimentado.

A diferença na absorção (AUC) ou C_{max} das composições de naproxeno nanoparticulado da invenção, quando administradas no estado alimentado em função do estado de jejum, preferivelmente é menor que cerca de 60%, menor que cerca de 55%, menor que cerca de 50%, menor que cerca de 45%, menor que cerca de 40%, menor que cerca de 35%, menor que cerca de 30%, menor que cerca de 25%, menor que cerca de 20%, menor que cerca de 15%, menor que cerca de 10%, menor que cerca de 5%, ou menor que cerca de 3%.

Em uma modalidade da invenção, a invenção engloba

composições compreendendo um naproxeno nanoparticulado, em que a administração da composição a um indivíduo em um estado de jejum é bioequivalente à administração da composição a um indivíduo em um estado alimentado, em particular da forma definida pela diretriz C_{max} e AUC dada pela U.S. Food and Drug Administration e a agência regulatória européia correspondente (EMEA). Nas diretrizes da U.S. FDA, dois produtos ou métodos são bioequivalentes se os intervalos de confiança a 90% (CI) para AUC e C_{max} são entre 0,80 a 1,25 (medições de T_{max} não são relevantes para bioequivalência para propósitos regulatórios). Para mostrar bioequivalência entre dois compostos ou condições de administração de acordo com as diretrizes da EMEA européia, o IC a 90% para AUC deve ser entre 0,80 a 1,25 e o IC a 90% para C_{max} deve ser entre 0,70 a 1,43.

5. Perfis de dissolução das composições de naproxeno da invenção

Propõe-se que as composições de naproxeno nanoparticulado da invenção têm perfis de dissolução drasticamente inesperados. A dissolução rápida de um agente ativo administrado é preferível, uma vez que dissolução mais rápida geralmente leva a início de ação mais rápido e maior biodisponibilidade. Para melhorar o perfil de dissolução e biodisponibilidade do naproxeno, usa-se aumentar a dissolução da droga de maneira a atingir um nível próximo a 100%.

As composições de naproxeno da invenção preferivelmente têm um perfil de dissolução em que em cerca de 5 minutos pelo menos cerca de 20% da composição é dissolvido. Em outras modalidades da invenção, pelo menos cerca de 30% ou pelo menos cerca de 40% da composição de naproxeno é dissolvida em cerca de 5 minutos. Ainda em outras modalidades da invenção, preferivelmente pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 80% da composição de naproxeno é dissolvido em cerca de 10

minutos. Finalmente, em uma outra modalidade da invenção, preferivelmente pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 100% da composição de naproxeno é dissolvido em cerca de 20 minutos.

A dissolução é preferivelmente medida em um meio que é discriminatório. Um meio de dissolução como este produzirá duas curvas de dissolução muito diferentes para dois produtos tendo perfis de dissolução muito diferentes nos sucos gástricos; isto é, o meio de dissolução é previsível de dissolução *in vivo* de uma composição. Um meio de dissolução exemplar é um meio aquoso contendo o agente tensoativo lauril sulfato de sódio a 0,025 M. A determinação da quantidade dissolvida pode ser realizada por espectrometria. O método de pá giratória (farmacopéia européia) pode ser usado para medir a dissolução.

6. Perfis de redispersibilidade das composições de naproxeno da invenção

Uma característica adicional das composições de naproxeno da invenção é que as composições redispersam de maneira tal que o tamanho de partícula médio eficaz das partículas de naproxeno redispersas seja menor que cerca de 2 mícrons. Isto é significativo, como se mediante administração as composições de naproxeno da invenção não redispersem a um tamanho de partícula substancialmente nanoparticulado, então a forma de dosagem pode perder os benefícios disponibilizados pela formulação do naproxeno em um tamanho de partícula nanoparticulado.

Isto se dá em virtude de as composições de agente ativo nanoparticulado se beneficiarem do tamanho de partícula pequeno do agente ativo; se o agente ativo não redispersa em tamanho de partícula pequenas mediante administração, então "blocos" ou partículas de agente ativo aglomeradas são formadas, em virtude da energia livre de superfície extremamente alta do sistema nanoparticulado e da força de acionamento

termodinâmica para alcançar uma redução global na energia livre. Com a formação de tais partículas aglomeradas, a biodisponibilidade da forma de dosagem pode cair bem abaixo da observada com a forma de dispersão líquida do agente ativo nanoparticulado.

Além disso, as composições de naproxeno nanoparticulado ou um sal ou derivado do mesmo da invenção apresentam redispersão drástica das partículas de naproxeno nanoparticulado mediante administração a um mamífero, tais como um humano ou animal, demonstrada pela reconstituição/redispersão em um meio aquoso biorrelevante de maneira tal que o tamanho de partícula médio eficaz das partículas redispersas de naproxeno seja menor que cerca de 2 mícrons. Tal meio aquoso biorrelevante pode ser qualquer meio aquoso que apresenta a força iônica e pH desejados, que forma a base para a biorelevância do meio. O pH e força iônica desejados são os que são representativos das condições fisiológicas encontradas no corpo humano. Tal meio aquoso biorrelevante pode ser, por exemplo, soluções de eletrólito aquosas ou soluções aquosas de qualquer sal, ácido ou base, ou uma combinação dos mesmos, que apresentam o pH e força iônica desejados.

pH biorrelevante é bem conhecido na tecnologia. Por exemplo, no estômago, o pH varia de ligeiramente menos que 2 (mas tipicamente maior que 1) até 4 ou 5. No intestino delgado o pH pode variar de 4 a 6, e no cólon ele pode variar de 6 a 8. Força iônica biorrelevante também é bem conhecida na tecnologia. O fluido gástrico do estado de jejum tem uma força iônica de cerca de 0,1 M enquanto que fluido intestinal do estado de jejum tem uma força iônica de cerca de 0,4. Ver, por exemplo, Lindahl et al., "Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women," Pharm. Res., 14 (4): 497-502 (1997).

Acredita-se que o pH e força iônica da solução de teste são mais críticos que o conteúdo químico específico. Desta maneira, valores de

pH e força iônica apropriados podem ser obtidos por meio de inúmeras combinações de ácidos fortes, bases fortes, sais, pares de ácido-base conjugados únicos ou múltiplos (isto é, ácidos fracos e sais correspondentes do ácido), eletrólitos monopróticos e polipróticos, etc.

Soluções de eletrólito representativas podem ser, mas sem limitações, soluções de HCl, que variam em concentração de cerca de 0,001 a cerca de 0,1 M, e soluções de NaCl, que variam em concentração de cerca de 0,001 a cerca de 0,1 M, e misturas dos mesmos. Por exemplo, soluções de eletrólito podem ser, mas sem limitações, cerca de HCl 0,1 M ou menos, cerca de HCl 0,01 M ou menos, cerca de HCl 0,001 M ou menos, cerca de NaCl 0,1 M ou menos, cerca de NaCl 0,01 M ou menos, cerca de NaCl 0,001 M ou menos, e misturas dos mesmos. Destas soluções de eletrólito, HCl 0,01 M e/ou NaCl 0,1 M, são as mais representativas das condições fisiológicas de humano em jejum, em virtude das condições de pH e força iônica do trato gastrintestinal proximal.

Concentrações de eletrólito de HCl 0,001 M, HCl 0,01 M, e HCl 0,1 M correspondem ao pH 3, pH 2, e pH 1, respectivamente. Assim, uma solução de HCl 0,01 M simula condições ácidas típicas encontradas no estômago. Uma solução de NaCl 0,1 M fornece uma aproximação razoável das condições de força iônica encontradas em todo o corpo, incluindo os fluidos gastrintestinais, embora as concentrações maiores que 0,1 M possam ser empregadas para simular condições de estado alimentado no trato GI humano.

Soluções exemplares de sais, ácidos bases ou combinações destas, que apresentam o pH e força iônica desejados incluem, mas sem limitações, sais de ácido fosfórico/fosfato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto, sais de ácido acético/acetato + sais de sódio, potássio e cálcio de sais de cloreto, sais de ácido carbônico/bicarbonato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto, e sais de ácido cítrico/citrato + sais de sódio, potássio e

cálcio de cloreto da invenção, as partículas redispersas de naproxeno da invenção (redispersas em meio aquoso, biorrelevante, ou qualquer outro adequado) têm um tamanho de partícula médio eficaz menor que cerca de menor que cerca de 1.900 nm, menor que cerca de 1.800 nm, menor que cerca de 1.700 nm, menor que cerca de 1.600 nm, menor que cerca de 1.500 nm, menor que cerca de 1.400 nm, menor que cerca de 1.300 nm, menor que cerca de 1.200 nm, menor que cerca de 1.100 nm, menor que cerca de 1.000 nm, menor que cerca de 900 nm, menor que cerca de 800 nm, menor que cerca de 700 nm, menor que cerca de 600 nm, menor que cerca de 500 nm, menor que cerca de 400 nm, menor que cerca de 300 nm, menor que cerca de 250 nm, menor que cerca de 200 nm, menor que cerca de 150 nm, menor que cerca de 100 nm, menor que cerca de 75 nm, ou menor que cerca de 50 nm, da forma medida pelos métodos de espalhamento de luz, microscopia ou outros métodos apropriados.

B. Composições de naproxeno nanoparticulado

A invenção fornece composições compreendendo partículas de naproxeno e pelo menos um estabilizador de superfície. Os estabilizadores de superfície preferivelmente são adsorvidos ou associados à superfície das partículas de naproxeno. Estabilizadores de superfície especialmente usados aqui preferivelmente aderem fisicamente ou se associam à superfície das partículas de naproxeno nanoparticulado, mas não reagem quimicamente com as partículas de naproxeno ou em si. Individualmente adsorvidas as moléculas do estabilizador de superfície são essencialmente livres de reticulações intermoleculares.

A invenção também inclui composições de naproxeno junto com um ou mais carreadores, adjuvantes ou veículos atóxicos fisiologicamente aceitáveis, coletivamente referidos como carreadores. As composições podem ser formuladas para injeção parenteral (por exemplo, intravenosa intramuscular, ou subcutânea), administração oral na forma

sólida, líquida ou de aerossol, administração vaginal, nasal, retal, ocular, local (pós, ungüentos ou colírios), bucal, intracisternal, intraperitoneal, ou tópica e similares.

1. Partículas de naproxeno

As composições da invenção compreendem partículas de naproxeno ou um sal ou derivado do mesmo. As partículas podem ser em uma fase cristalina, fase semicristalina, fase amorfa, fase semiamorfa, ou uma combinação dos mesmos.

2. Estabilizadores de superfície

Combinações de mais que um estabilizadores de superfície podem ser usadas na invenção. Estabilizadores de superfície usados que podem ser empregados na invenção incluem, mas sem limitações, excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais, e agentes tensoativos. Estabilizadores de superfície exemplares incluem agentes tensoativos não iônicos, iônicos, aniônicos, catiônicos e zwiteriônicos ou compostos.

Exemplos representativos de estabilizadores de superfície incluem hidroxipropil metilcelulose (agora conhecido como hipromelose), hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sódio, dioctilsulfosuccinato, gelatina, caseína, lecitina (fosfatídeos), dextrana, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool cetostearílico, cera emulsificante de cetomacrogol, sorbitano ésteres, alquil éteres de polioxietileno (por exemplo, éteres de macrogol, tais como cetomacrogol 1000), derivados de óleo de rícino de polioxietileno, ésteres de ácido graxo polioxietileno sorbitano (por exemplo, o comercialmente disponível Tweens®, tais como, por exemplo, Tween 20® e Tween 80® (ICI Speciality Chemicals)); polietileno glicóis (por exemplo, Carbowaxs 3550® e 934®

(Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hipromelose, celulose nanocristalina, silicato de magnésio e alumínio, trietanolamina, álcool polivinílico (PVA), 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol polímero com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tiloxapol, superione e triton), poloxâmeros (por exemplo, Pluronics F68® e F108®, que são copolímeros bloco de óxido de etileno e óxido de propileno); poloxaminas (por exemplo, Tetronic 908®, também conhecido como Poloxamina 908®, que é um copolímero bloco tetrafuncional derivado da adição seqüencial de óxido de propileno e óxido de etileno a etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Tritons X-200®, que é um sulfonato de alquil aril poliéter (Rohm e Haas); Crodestas F-110®, que é uma mistura de estearato de sacarose e diestearato de sacarose (Croda, Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), também conhecido como Olin-OG® ou Agente tensoativo 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40® (Croda, Inc.); e SA9OHCO, que é $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)\text{-}CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil β-D-glicopiranosídeo; n-decil β-D-maltopiranosídeo; n-dodecil β-D-glicopiranosídeo; n-dodecil β-D-maltoside; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-β-D-glicopiranosídeo; n-heptil β-D-tioglucosídeo; n-hexil β-D-glicopiranosídeo; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil β-D-glicopiranosídeo; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β-D-glicopiranosídeo; octil β-D-tioglicopiranosídeo; PEG-fosfolipídeo, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamin E, lizozima, copolímeros aleatórios de vinil pirrolidona e acetato de vinila e similares.

Exemplos de estabilizadores de superfície catiônicos incluem, mas sem limitações, compostos polímeros, biopolímeros, polissacarídeos,

celulósicos, alginatos, fosfolipídeos, e não poliméricos, tais como estabilizantes zwiteriônicos, poli-n-metilpiridínio, cloreto de antriul piridínio, fosfolipídeos catiônicos, quitosana, polilisina, polivinilimidazol, polibreno, brometo de polimetilmetacrilato trimetilamônio (PMMTMABr), brometo de hexildesiltrimetilamônio (HDMAB), e sulfato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetil metacrilato de dimetila.

Outros estabilizantes catiônicos usados incluem, mas sem limitações, lipídeos catiônicos, compostos de sulfônio, fosfônio e amônio quaternário, tais como cloreto de teariltrimetilamônio, brometo d benzil-di(2-cloroetil)etilamônio, cloreto ou brometo de trimetil amônio de coco, cloreto ou brometo de metil diidroxietil de coco, cloreto de decil trietil amônio, cloreto ou brometo de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto ou brometo de C_{12-15} dimetil hidroxietil amônio, cloreto ou brometo de dimetil hidroxietil amônio de coco, sulfato de miristil trimetil amônio metila, cloreto ou brometo de lauril dimetil benzil amônio de coco, cloreto ou brometo de lauril dimetil (etenóxi)$_4$ amônio, cloreto de N-alquil (C_{12-18})dimetilbenzil amônio, cloreto de N-alquil (C_{14-18})dimetil-benzil amônio, cloreto monoidratado de N-tetradecilidmetilbenzil amônio, cloreto de dimetil didecil amônio, cloreto de N-alquil e (C_{12-14}) dimetil 1-naftilmetil amônio, haleto de trimetilamônio, sais de alquil-trimetilamônio e sais de dialquil-dimetilamônio, cloreto de lauril trimetil amônio, sal etoxilado de alquilamidoalquildialquilamônio e/ou um sal etoxilado de trialquil amônio, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamônio, cloreto de N-didecildimetil amônio, cloreto monoidratado de N-tetradecildimetilbenzil amônio, cloreto de N-alquil(C_{12-14})dimetil 1-naftilmetil amônio e cloreto de dodecildimetilbenzil amônio, cloreto de dialquil benzenoalquil amônio, cloreto de lauril trimetil amônio, cloreto de alquilbenzil metil amônio, brometo de alquil benzil dimetil amônio, brometos de C_{12}, C_{15}, C_{17} trimetil amônio, cloreto de dodecilbenzil trietil amônio, cloreto de polidialildimetilamônio (DADMAC), cloretos de dimetil amônio,

halogenetos de alquildimetilamônio, cloreto de tricetil metil amônio, brometo de deciltrimetilamônio, brometo de dodeciltrietilamônio, brometo de tetradeciltrimetilamônio, cloreto de metil trioctilamônio (ALIQUAT 336), POLIQUAT 10, brometo de tetrabutilamônio, brometo de benzil trimetilamônio, ésteres de colina (tais como ésteres de colina de ácido graxos), cloreto de benzalcônio, cloreto de estearalcônio de compostos (tais como cloreto de estearíltrimônio e cloreto de Di-estearildimônio), brometo de ou cloreto de cetil piridínio, sais de haletos de polioxietilalquilaminas quaternizadas MIRAPOL e ALKAQUAT (Alkaril Chemical Company), sais de alquil piridínio; aminas, tais como alquilaminas, dialquilaminas, alcanolaminas, polietilenopoliaminas, acrilatos de N,N-dialquilaminoalquila, e vinil piridina, sais de amina, tais como, acetato de lauril amina, acetato de estearil amina, sal de alquilpiridínio e sal de alquilimidazólio, e óxidos de amina; sais de imidazólio; acrilamidas quaternárias protonadas; polímeros quaternários metilados, tais como poli[cloreto de dialil dimetilamônio] e poli-[cloreto de N-metil vinil piridínio]; e guar catiônica.

Tais estabilizadores de superfície catiônicos exemplares e outros estabilizadores de superfície catiônicos usados são descritos em. Cross e E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. e D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); e J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry,* (Marcel Dekker, 1990).

Estabilizadores de superfície não poliméricos são qualquer composto não polimérico, tal como cloreto de benzalcônio, um composto de carbônio, um composto de fosfônio, um composto de oxônio, um composto de halônio, um composto organometálico catiônico, um composto fosforoso quaternário, um composto de piridínio, um composto de anilina, um composto de amônio, um composto de hidroxilamônio, um composto de amônio primário, um composto de amônio secundário, um composto de amônio

terciário e compostos de amônio quaternários da fórmula $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$. Para compostos da fórmula $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$:

(i) nenhum de R_1-R_4 é CH_3;

(ii) um de R_1-R_4 é CH_3;

(iii) três de R_1-R_4 são CH_3;

(iv) todos de R_1-R_4 são CH_3;

(v) dois de R_1-R_4 são CH_3, um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 é uma cadeia de alquila de sete átomos de carbono ou menos;

(vi) dois de R_1-R_4 são CH_3, um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 é uma cadeia de alquila de dezenove átomos de carbono ou mais;

(vii) dois de R_1-R_4 são CH_3 e um de R_1-R_4 é o grupo $C_6H_5(CH_2)n$, onde $n>1$;

(viii) dois de R_1-R_4 são CH_3, um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 compreende pelo menos um heteroátomo;

(ix) dois de R_1-R_4 são CH_3, um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 compreende pelo menos um halogênio;

(x) dois de R_1-R_4 são CH_3, um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 compreende pelo menos um fragmento cíclico;

(xi) dois de R_1-R_4 são CH3 e um de R_1-R_4 é um anel fenila; ou

(xii) dois de R_1-R_4 são CH3 e dois de R_1-R_4 são puramente fragmentos alifáticos.

Tais compostos incluem, mas sem limitações, cloreto de beenalcônio, cloreto de benzetônio, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de beentrimônio, cloreto de lauralcônio, cloreto de cetalcônio, brometo de cetrimônio, cloreto de cetrimônio, hidrofluoreto de cetilamina, cloreto de cloralilmetenamina (Quaternium-15), cloreto de distearildimônio (Quaternium-5), cloreto de dodecil dimetil etilbenzil amônio (Quaternium-14), Quaternium-22, Quaternium-26, Quaternium-18 hectorite, cloridrato de dimetilaminoetilcloreto, cloridrato de cisteína, éter fosfato de dietanolamônio

POE (10) oletila, éter fosfato de dietanolamônio POE (3)oleila, cloreto de alcônio de sebo, dimetil dioctadecilamôniobentonita, cloreto de estearalcônio, brometo de domifen, benzoato de denatônio, cloreto de miristalcônio, cloreto de laurtrimônio, dicloridrato de etilenodiamina, cloridrato de guanidina, piridoxina HCl, cloridrato de iofetamina, cloridrato de meglumina, cloreto de metilbenzetônio, brometo de mirtrimônio, cloreto de oleiltrimônio, poliquaternium-1, procainecloridrato, cocobetaína, estearalcônio de bentonita, estearalcônioectonita, diidrofluorato de estearil triidroxietil propilenodiamina, cloreto de trimônio de sebo e brometo de hexadeciltrimetil amônio.

Os estabilizadores de superfície são comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas na tecnologia. A maioria destes estabilizadores de superfície são excipientes farmacêuticos conhecidos e são descritos em detalhe no *Handbook of Pharmaceutical Excipients,* publicado coletivamente pela American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000), especificamente incorporados pela referência.

3. Outros excipientes farmacêuticos

Composições farmacêuticas de acordo com a invenção também podem compreender um ou mais agentes ligantes, agentes de carga, agentes lubrificantes, agentes de suspensão, adoçantes, agentes flavorizantes, conservantes, tampões, agentes umectantes, desintegrantes, agentes efervescentes, e outros excipientes. Tais excipientes são conhecidos na tecnologia.

Exemplos de agentes de carga são lactose monoidratada, lactose anidra e vários amidos; exemplos de agentes ligantes são várias celuloses e polivinilpirrolidona reticulada, celulose microcristalina, tais como Avicel® PH101 e Avicel® PH102, celulose microcristalina, e celulose microcristalina silicada (ProSolv SMCC).

Lubrificantes adequados, incluindo agentes que agem na

fluidez do pó a ser comprimido, são dióxido de silício coloidal, tal como Aerosil®200, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, e sílica gel.

Exemplos de adoçantes são qualquer adoçante natural ou artificial, tais como sacarose, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartame e acessulfame. Exemplos de agentes flavorizantes são Magnasweet® (nome comercial de MAFCO), sabor de chicletes e sabores de fruta e similares.

Exemplos de conservantes são sorbato de potássio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzóico e seus sais, outros ésteres de ácido paraidroxi benzóico, tal como butilparabeno, álcoois, tais como álcool etílico ou benzílico, compostos fenólicos, tal como fenol, ou compostos quaternários, tal como cloreto de benzalcônio.

Diluentes adequados incluem cargas inertes farmaceuticamente aceitáveis, tais como celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio dibásico, sacarídeos, e/ou misturas de qualquer um dos anteriores. Exemplos de diluentes incluem celulose microcristalina, tais como Avicel® PH101 e Avicel® PH102; lactose, tais como lactose monoidratada, lactose anidra, e Pharmatose® DCL21; fosfato de cálcio dibásico, tal como Emcompress®; manitol; amido; sorbitol; sacarose; e glicose.

Desintegrantes adequados incluem polivinil pirrolidona ligeiramente reticulada, amido de milho, amido de batata, amido maizena, e amidos modificados, croscarmelose sódica, cross-povidona, amido glicolato de sódio, e misturas dos mesmos.

Exemplos de agentes efervescentes são pares efervescentes, tais como um ácido orgânico e um carbonato ou bicarbonato. Ácidos orgânicos adequados incluem, por exemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico e algínico e anidridos e sais ácidos. Carbonatos e bicarbonatos adequados incluem, por exemplo, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio,

carbonato de magnésio, carbonato de glicina de sódio, carbonato de L-lisina e carbonato de arginina. Alternativamente, somente o componente bicarbonato de sódio do par efervescente pode estar presente.

4. Tamanho de partícula do naproxeno nanoparticulado

As composições da invenção compreendem partículas de naproxeno que têm um tamanho de partícula médio eficaz menor que cerca de 2.000 nm (isto é, 2 mícrons), menor que cerca de 1.900 nm, menor que cerca de 1.800 nm, menor que cerca de 1.700 nm, menor que cerca de 1.600 nm, menor que cerca de 1.500 nm, menor que cerca de 1.400 nm, menor que cerca de 1.300 nm, menor que cerca de 1.200 nm, menor que cerca de 1.100 nm, menor que cerca de 1.000 nm, menor que cerca de 900 nm, menor que cerca de 800 nm, menor que cerca de 700 nm, menor que cerca de 600 nm, menor que cerca de 500 nm, menor que cerca de 400 nm, menor que cerca de 300 nm, menor que cerca de 250 nm, menor que cerca de 200 nm, menor que cerca de 150 nm, menor que cerca de 100 nm, menor que cerca de 75 nm, ou menor que cerca de 50 nm, da forma medida pelos métodos de espalhamento de luz, microscopia ou outros métodos apropriados.

Por "um tamanho de partícula médio eficaz menor que cerca de 2.000 nm" entende-se que pelo menos 50% das partículas de naproxeno têm um tamanho de partícula menor que a média eficaz, por peso ou por qualquer outra técnica de medição adequada (por exemplo, volume, número, etc.), isto é, menor que cerca de 2.000 nm, 1.900 nm, 1.800 nm, etc., quando medido pelas técnicas anteriores. Em outras modalidades da invenção, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 99% das partículas de naproxeno têm um tamanho de partícula menor que a média eficaz, isto é, menor que cerca de 2.000 nm, 1.900 nm, 1.800 nm, 1.700 nm, etc.

Na presente invenção, o valor para D50 de uma composição de

naproxeno nanoparticulada é o tamanho de partícula abaixo do qual 50% das partículas de naproxeno caem, em peso. Similarmente, D90 é o tamanho de partícula abaixo do qual 90% das partículas de naproxeno caem, em peso.

5. Concentração de naproxeno e estabilizadores de superfície

As quantidades relativas de naproxeno e um ou mais estabilizadores de superfície podem variar amplamente. A quantidade ideal dos componentes individuais pode depender. por exemplo, do naproxeno particular selecionado, do equilíbrio hidrofílico lipofílico (HLB), do ponto de fusão e da tensão superficial das soluções de água do estabilizador, *etc.*

A concentração de naproxeno pode variar de cerca de 99,5% a cerca de 0,001%, de cerca de 95% a cerca de 0,1%, ou de cerca de 90% a cerca de 0,5%, em peso, com base no peso seco combinado total de naproxeno e pelo menos um estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes.

A concentração de pelo menos um estabilizador de superfície pode variar de cerca de 0,5% a cerca de 99,999%, de cerca de 5,0% a cerca de 99,9%, ou de cerca de 10% a cerca de 99,5%, em peso, com base no peso seco combinado total de naproxeno e pelo menos um estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes.

C. Métodos de preparar composições de naproxeno nanoparticulado

As composições de naproxeno nanoparticulado podem ser preparadas usando, por exemplo, técnicas de moagem, homogeneização, precipitação, congelamento ou emulsão em molde. Métodos exemplares de preparar composições nanoparticuladas são descritas na patente '684. Métodos de preparar composições nanoparticuladas são também descritos na patente U.S. No. 5.518.187 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances", patente U.S. No. 5.718.388 para "Continuous Method of Grinding

Pharmaceutical Substances", patente U.S. No. 5.862.999 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances", patente U.S. No. 5.665.331 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers", patente U.S. No. 5.662.883 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers", patente U.S. No. 5.560.932 para "Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents", patente U.S. No. 5.543.133 para "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions containing Nanoparticles", patente U.S. No. 5.534.270 para "Method of Preparing Stabela Drug Nanoparticles", patente U.S. No. 5.510.118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles;" e Patente U.S. No. 5.470.583 para "Method of Preparing Nanoparticles Compositions Containing Charged Fosfolipides to reduce Aggregation," todas as quais estão especificamente incorporadas pela referência.

As composições ou dispersões de naproxeno nanoparticulado resultantes podem ser utilizadas nas formulações sólidas ou líquidas de dosagem, tais como dispersões líquidas, géis, aerossóis, ungüentos, cremes, formulações de liberação controlada, formulações de fusão rápida, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, formulações de liberação atrasada, formulações de liberação prolongada, formulações de liberação pulsátil, formulações de liberação imediata e de liberação controlada mistas, *etc.*

1. Trituração para obter dispersões de naproxeno nanoparticulado

A trituração de um naproxeno para obter uma dispersão nanoparticulada compreende dispersar as partículas de naproxeno em um meio de dispersão líquido em que o naproxeno é fracamente solúvel, seguido pela aplicação de meios mecânicos na presença de meio de moagem para reduzir o tamanho de partícula do naproxeno ao tamanho de partícula médio

eficaz desejado. O meio de dispersão pode ser, por exemplo, água, óleo de girassol, etanol, t-butanol, glicerina, polietileno glicol (PEG), hexano ou glicol. Um meio de dispersão preferido é água.

As partículas de naproxeno podem ser reduzidas em tamanho na presença de pelo menos um estabilizador de superfície. Alternativamente, partículas de naproxeno podem ser colocadas em contato com um ou mais estabilizadores de superfície depois do atrito. Outros compostos, tal como um diluente, podem ser adicionados à composição de naproxenol estabilizadora de superfície durante o processo de redução de tamanho. Dispersões podem ser fabricadas continuamente ou em lotes.

2. Precipitação para obter composições de naproxeno nanoparticulado

Um outro método de formar a composição de naproxeno nanoparticulada desejada é por microprecipitação. Este é um método de preparar dispersões estáveis de agentes ativos fracamente solúveis na presença de um ou mais estabilizadores de superfície e um ou mais a estabilidade do colóide sem nenhum traço de solventes tóxicos ou impurezas de metal pesado solubilizadas. Um método como este compreende, por exemplo: (1) dissolver o naproxeno em um solvente adequado; (2) adicionar a formulação da etapa (1) em uma solução compreendendo pelo menos um estabilizador de superfície; e (3) precipitar a formulação da etapa (2) usando um não solvente apropriado. O método pode ser seguido pela remoção de qualquer sal formado, se presente, por diálise ou diafiltração e concentração da dispersão por meios convencionais.

3. Homogeneização para obter composições de naproxeno nanoparticulado

Métodos de homogeneização exemplares de preparar composições nanoparticuladas de agente ativo são descritos na patente U.S. No. 5.510.118, para "Process of Preparing Therapeutic Compositions

Containning Nanoparticles." Um método como este compreende dispersar as partículas de um naproxeno em um meio de dispersão líquido, seguido por submeter a dispersão a homogeneização para reduzir o tamanho de partícula de um naproxeno ao tamanho de partícula médio eficaz desejado. As partículas de naproxeno podem ser reduzidas em tamanho na presença de pelo menos um estabilizador de superfície. Alternativamente, as partículas de naproxeno podem ser colocadas em contato com um ou mais estabilizadores de superfície tanto antes quanto depois do atrito. Outros compostos, tal como um diluente, podem ser adicionados à composição de naproxeno/estabilizador de superfície, tanto antes, durante quanto depois do processo de redução do tamanho. Dispersões podem ser fabricadas continuamente ou em lotes.

4. Metodologias criogênicas para obter composições de naproxeno nanoparticulado

Um outro método de formar a composição de naproxeno nanoparticulada desejada é por congelamento a jato em líquido (SFL). Esta tecnologia compreende uma solução orgânica ou organoaquosa de naproxeno com estabilizantes, que é injetada em um líquido criogênico, tal como nitrogênio líquido. As gotículas da solução de naproxeno congelam em uma taxa suficiente para minimizar a cristalização e crescimento de partícula, formulando assim partículas de naproxeno nanoestruturadas. Dependendo da escolha do sistema de solvente e condições de processamento, as partículas de naproxeno nanoparticulado podem ter morfologias de partícula variadas. Na etapa de isolamento, o nitrogênio e solvente são removidos em condições que evitam aglomeração ou amadurecimento das partículas de naproxeno.

Como uma tecnologia complementar ao SFL, o congelamento ultra rápido (URF) também pode ser usado para partículas nanoestruturadas equivalentes criadas de naproxeno com área superficial muito melhor. URF compreende uma solução orgânica ou organoaquosa de naproxeno com estabilizantes em um substrato criogênico.

5. Metodologias de emulsão para obter composições de naproxeno nanoparticulado

Um outro método de formar a composição de naproxeno nanoparticulada desejada é por emulsão padrão. Emulsão padrão cria partículas de naproxeno nanoestruturadas com distribuição de tamanho de partícula controlada e rápido desempenho de dissolução. O método compreende uma emulsão de óleo em água que é preparada, então intumescida com uma solução não aquosa compreendendo o naproxeno e estabilizantes. A distribuição do tamanho de partícula das partículas de naproxeno é um resultado direto do tamanho das gotículas da emulsão antes de carregar com o naproxeno uma propriedade que pode ser controlada e otimizada neste processo. Além disso, pelo uso selecionado de solventes e estabilizantes, a estabilidade da emulsão é alcançada com sem nenhum envelhecimento de Ostwald este suprimido. Subseqüentemente, o solvente e água são removidos, e as partículas nanoestruturadas estabilizadas de naproxeno são recuperadas. Várias morfologias de partículas de naproxeno podem ser obtidas pelo controle apropriado das condições de processamento.

Nos seguintes exemplos todas as porcentagens são em peso, a menos que de outra forma estabelecido. O termo "água purificada" da forma usada em todos os exemplos refere-se a água que foi purificada passando-a através de um sistema de filtração de água. Entende-se que os exemplos são para propósitos ilustrativos somente e não devem ser interpretados como restritivos do espírito e escopo da invenção, da forma definida pelo escopo das reivindicações que se seguem. Todas as referências aqui identificadas, incluindo patentes U.S., estão aqui expressamente incorporadas pela referência.

EXEMPLO 1

O propósito deste exemplo é descrever a preparação de uma composição de liberação modificada multiparticulada compreendendo uma

hidrocodona que pode ser nas composições de combinação da invenção.

Composições de hidrocodona de liberação modificada multiparticuladas de acordo com a presente invenção tendo um componente de liberação imediata e um componente de liberação modificada tendo um revestimento de liberação modificada são preparadas de acordo com as formulações mostradas nas tabelas 1 e 2.

TABELA 1

Soluções de Hidrocodona de Componente de Liberação Imediata

Ingrediente	Quantidade,% (p/p)					
	(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(v)	(vi)
bitartrato de hidrocodona	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
HPMC 2910	1,0	2,0	2,0			1,5
Polietileno Glicol 6000				0,5		
Povidona K30					5,0	
Ácido fumárico		6,0				
Ácido cítrico			6,0			
Dióxido de silício	1,5	1,0	1,0			2,0
Talco	1,5	-	-			
Água purificada	90,0	85,0	85,0	93,5	89,0	90,5

TABELA 2

Soluções de Hidrocodona de Componente de liberação Modificada

Ingrediente	Quantidade,% (p/p)						
	(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(iv)	(vi)	(vii)
Eudragit RS 100	4,1	4,9	5,5	4,4		5,5	7,5
Eudragit RL 100		0,5		1,1			
Eudragit L 100	1,4						
Ethocel					3,0		
Citrato de trietila	1,5	1,6		1,1			1,5
Sebacato de dibutila					0,6	1,0	-
Dióxido de silício	1,0	1,0	1,0	-	2,0	1,0	-
Talco	2,5	2,5	1,0	2,8		1,0	2,5
Acetona	34,0	34,0	15,0	35,6		14,0	33,5
Álcool isopropílico	50,0	50,0	72,5	50,0	94,4	72,5	50,0
Água purificada	5,5	5,5	5,0	5,0		5,0	5,0

Nestas formulações de hidrocodona exemplares, as esferas de açúcar (malha 30/35) são fornecidas como núcleos inertes que agem como um carreador para o ingrediente ativo e outros excipientes presentes na formulação. A qualidade e tamanho selecionados refletem as necessidade para

produzir multiparticulados com um diâmetro médio na faixa de tamanho de 0,5-0,6 mm para facilitar o subseqüente processo de revestimento e encapsulação. Hidroxipropilmetilcelulose (2910) (Methocal E6 Premium LV) é usada para preparar a solução de revestimento de liberação imediata que é revestido nas esferas de açúcar para produzir as contas de IR e age como um agente de ligação. Dióxido de silício (Syloid 244FP) é um antiaderente que é usado na preparação da solução de revestimento IR (Tabela 1) e a suspensão de revestimento de liberação modificada (Tabela 2).

Copolímero metacrilato de amônio tipo B (Eudragit RS 100) é um polímero que controla taxa que confere as propriedades de liberação controlada à formulação e apresenta propriedades de liberação independentes do pH. Talco (Altaic 200) é usado como um antiaderente no processo de revestimento de liberação modificada para fabricar as contas de liberação modificada. Acetona e álcool isopropílico são os dois solventes em que o polímero que controla a taxa é dissolvido para produzir a suspensão de revestimento que é aplicada às contas de IR para formar as contas de liberação modificada. A suspensão de revestimento resultante é aplicada às contas IR para formar as contas de liberação modificada. As contas de liberação modificada são secas em um forno por 10-20 horas a 40-500 °C /30-60% RH para removes solventes residuais e para obter um teor de umidade de cerca de 3 -6%. Procedimentos de processamento adequados são adicionalmente detalhados na patente U.S. No. 6.066.339 que está aqui incorporada pela referência na sua íntegra.

A tabela 3 mostra os perfis de dissolução para duas formulações de liberação modificada multiparticuladas preparadas de acordo com as tabelas 1 e 2. Estes resultados indicam que cerca de 20% da hidrocodona foi liberada na primeira hora e cerca de *80%* da hidrocodona foi liberada durante um período de cerca de 11 horas.

TABELA 3

Dados de Dissolução para Composições Contendo um Componente IR e um Componente de Liberação Modificada

	Formulação	
Tempo (hora)	Ácido fumárico	Ácido não fumárico
0	0	0
1	22	26
2	33	31
4	54	54
6	68	64
8	77	73
12	93	86

Estudo *in vivo*

Um estudo aleatório, de dose única, grupo paralelo, controlado com placebo, comparativo ativo foi realizado para avaliar a segurança, eficácia e PK das formulações de hidrocodona em indivíduos imediatamente depois do estudo bunionectomia. Os tratamentos do estudo foram 10, 20, 30, 40 mg de bitartarato de hidrocodona, igualando ao comparador ativo (10 mg de hidrocodona/APAP) ou igualando ao placebo. Durante o período de confinamento de 24 horas, o sangue foi coletado na linha de base e em até 17 pontos de tempo adicionais, de 115 indivíduos (aprox. 17 a 21 indivíduos por grupo), para determinar as concentrações no plasma de hidrocodona. Os seguintes parâmetros PK foram calculados e são apresentados nas tabelas 4-6.

Tabela 4

		HC ER 10 mg	HC ER 20 mg	HC ER 30 mg	HC ER 40 mg	HC/APAP	Placebo
Parâmetro	estatística	N = 21	N = 19	N = 19	N = 17	N = 18	N = 21
C_{max} (ng/mL)	n	21	19	19	17	18	21
	média	8,9	17,9	31,7	37,5	19,5	0,1
	Desvio padrão	2,11	5,85	8,50	8,82	8,69	0,17
	Mediana	9,1	16,3	30,1	34,1	20,2	0,0
	Min/Max	5/15	10/27	16/46	28/62	9/45	0/1
Tmax (h)	n	21	19	19	17	18	3
	média	6,3	6,0	6,3	6,1	2,7	8,2
	Desvio padrão	1,46	1,80	1,88	1,62	1,66	13,70
	Mediana	6,1	5,2	6,1	6,0	2,1	0,6
	Min/Max	4/9	4/12	4/10	4/10	1/7	0/24
kel (1/h)	n	21	19	19	17	18	NC (a)
	média	0,090	0,095	0,086	0,079	0,138	NC
	Desvio padrão	0,0276	0,0289	0,0229	0,0211	0,0297	NC
	Mediana	0,092	0,089	0,083	0,079	0,147	NC
	Min/Max	0,02/0,13	0,05/0,16	0,05/0,13	0,05/0,13	0,06/0,18	NC

(a) NC = Não calculado

Tabela 5

HC ER 10 mg	HC ER 20 mg	HC ER 30 mg	HC ER 40 mg	HC/APAP	Placebo
Parâmetro	Estatísticas	N=21	N=19	N=19	N = 17	N=18	N=21
t1/2 (h)	n	21	19	19	17	18	NC
	média	9,5	7,9	8,6	9,4	5,3	NC
	Desvio padrão	8,25	2,44	2,32	2,40	1,64	NC
	Mediana	7,6	7,8	8,4	8,8	4,7	NC
	Min/Max	5/45	4/15	5/13	5/14	4/11	NC
$AUC_{última}$ (ng*h/mL)	n	21	19	19	17	18	21
	média	109,0	212,9	392,5	464,6	131,2	0,1
	Desvio padrão	27,25	73,19	117,74	124,01	36,80	0,19
	Mediana	104,2	196,2	367,0	471,0	129,9	0,0
	Min/Max	73/179	130/377	177/671	321/712	80/162	011
AUCinf (ng*h/mL)	n	21	19	19	17	18	NC
	média	136,9	255,6	480,7	596,2	137,6	NC
	Desvio padrão	39,48	88,66	138,70	172,73	39,99	NC
	Mediana	128,1	252,7	459,5	578,0	135,4	NC
	Min/Max	80/217	151/468	226/756	375/992	83/189	NC
	n						

Tabela 6

HC ER 10 mg	HC ER 20 mg	HC ER 30 mg	HC ER 40 mg	HC/APAP	Placebo
Razão usando $AUC_{último}$	Estatísticas	N=21	N=19	N=19	N = 17	N=18	N=21
Hidromorfona/hidrocodona	n	21	19	19	17	18	3
	média	0,000	0,001	0,002	0,003	0,001	0,000
	Desvio padrão	0,0009	0,0038	0,0027	0,0050	0,0012	0,0000
	Mediana	0,000	0,000	0,001	0,002	0,000	0,000
	Min/Max	0,00/0,00	0,00/0,02	0,00/0,01	0,00/0,02	0,00/0,00	0,00/0,00
Noridrocodona/Hidrocodona	n	21	19	19	17	18	3
	média	0,366	0,360	0,327	0,362	0,448	0,000
	Desvio padrão	0,1189	0,1215	0,1243	0,1310	0,2144	0,0000
	Mediana	0,368	0,324	0,297	0,334	0,400	0,000
	Min/Max	0,11/0,61	0,17/0,58	0,20/0,76	0,23/0,74	0,22/0,84	0,00/0,00

Simulações de hidrocodona

Estudos de formulações de hidrocodona da presente invenção foram conduzidos para simular os perfis associados à administração de hidrocodona duas vezes ao dia tanto para única dose quanto para estado estacionário. As doses alvo foram 10, 20, 40 e 80 mg, e a concentração mínima alvejada foi 5-40 ng/mL. As formulações do estudo foram formas de dosagem de dois componentes compreendendo um componente de liberação imediata e um componente de liberação modificada em que a hidrocodona foi alocada uniforme (50/50) ou não uniformemente (20/80) ao longo dos dois componentes. Parâmetros não compartimentais foram usados para estimar a

resposta de entrada de unidade e um modelo de um compartimento foi usado para todas as simulações.

Parâmetros não compartimentais seguindo uma dose oral de 10 mg de hidrocodona administrada a cinco machos adultos são reportados da forma apresentada na tabela 7 a seguir.

Tabela 7 – Parâmetros não compartimentais

C_{max}	23,6 ± 5,2 ng/mL
T_{max}	1,3 ± 0,3 horas
$T_{médio}$	3,8 ± 0,3 horas

K10 e V/f foram estimados em 0,18 e 334,29L respectivamente. Para a constante da taxa de absorção k01, vários perfis foram simulados usando diferentes estimativas de k01. As estimativas dos parâmetros secundários foram comparadas para identificar uma ka apropriada apresentada na tabela 8 a seguir.

Tabela 8 – Comparação da Constante da Taxa de Absorção (ka).

ka=1	AUC	166,19
ka=1	KO1-HL	0,69
ka=1	K10-HL	3,85
ka=1	CL/F	60,17
ka=1	Tmax	2,09
ka=1	Cmax	20,53
ka=2	AUC	166,19
ka=2	KO1-HL	0,35
ka=2	K10-HL	3,85
ka=2	CL/F	60,17
ka=2	Tmax	1,32
ka=2	Cmax	23,57
ka=6	AUC	166,19
ka=6	KO 1-HL	0,12
ka=6	K 10-HL	3,85
ka=6	CL/F	60,17
ka=6	Tmax	0,60
ka=6	Cmax	26,84

ka=2 pareceu ser a melhor estimativa da taxa de absorção da hidrocodona de liberação instantânea dado que a concentração máxima

observada e o tempo para a concentração máxima foram comparáveis aos dados apresentados anteriormente.

Na condução destas simulações, três opções foram identificadas. Opções 1 e 2 assumiram uma liberação de primeira ordem e opção 3 uma liberação de ordem zero. Gráficos das concentrações plasmáticas destas simulações são apresentados nas figuras 1 a 16.

EXEMPLO 2

O propósito deste exemplo é descrever preparação de uma composição de naproxeno que pode ser usada nas composições de combinação da invenção.

A 670 g de água deionizada, 30 g de hidroxipropilcelulose (Klucel Type EF; Aqualon) foi dissolvida usando um misturador de laboratório contínuo. 300 g de naproxeno foram dispersos na solução de HPC até que uma suspensão homogênea fosse obtida. Um moinho de escala média de laboratório carregado com meio de moagem polimérico foi usado de uma maneira contínua até que o tamanho de partícula médio fosse aproximadamente 200 nm da forma medida pela técnica de espalhamento de luz, ex. Microtrak UPA.

EXEMPLO 3

O propósito deste exemplo é descrever preparação de uma composição de naproxeno que pode ser usada nas composições de combinação da invenção.

A 575 g de água deionizada foram dissolvidos 25 g de polivinilpirrolidona (K29/32; BASF Corpl) usando um misturador de laboratório contínuo. 400 g de naproxeno foram dispersos na solução de PVP até que uma suspensão homogênea fosse obtida. Ela foi processada através de um moinho de escala média de laboratório carregado com meio de moagem polimérico de uma maneira contínua até que o tamanho de partícula médio fosse aproximadamente 200 nm da forma medida pela técnica de

espalhamento de luz, ex. MicroTrak UPA.

EXEMPLO 4

O propósito deste exemplo é descrever preparação de uma composição de naproxeno que pode ser usada nas composições de combinação da invenção.

Uma dispersão de naproxeno nanoparticulado foi preparada em um moinho de rolo como se segue. Uma jarra de vidro de 250 mL foi carregada com 120 mL de 1,0 mm de contas de óxido de zircônio pré-limpas (Zirbeads XR, disponível da Zircoa Inc., tendo um diâmetro nominal de 1,0 mm), 60 g de uma lama aquosa contendo 3 g de naproxeno *(5%* em peso), comprada da Sigma, St. Louis, Mo., tamanho de partícula 20-30 mícrons, e 1,8 *g (3%* em peso) de Pluronic F-68, comprado da BASF Fine Chemicals, Inc., como o estabilizador de superfície. As contas foram pré-limpas rinsando em H_2SO_4 1 N por toda a noite por várias rinsadas com água deionizada. O lote foi rolado a 92 RPM por um total de 120 horas. A dispersão foi estável quando uma porção foi adicionada a HCl 0,1 N. O tamanho de partícula médio medido por espectroscopia de correlação de fóton foi 240-300 nm.

Fica evidente aos versados na tecnologia que várias modificações e variações podem ser feitas nos métodos e composições da presente invenção sem fugir do seu espírito e escopo. Assim, pretende-se que a presente invenção cubra as modificações e variações da invenção, desde que elas estejam no escopo das reivindicações anexas e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) uma composição de liberação modificada multiparticulada compreendendo hidrocodona ou um sal do mesmo, enantiômero do mesmo, derivado do mesmo, ou uma mistura dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis, e compreendendo:

(i) um primeiro componente compreendendo uma primeira população de partículas compreendendo hidrocodona; e

(ii) pelo menos um componente subseqüente, cada componente subseqüente compreendendo uma subseqüente população de partículas compreendendo hidrocodona, em que pelo menos uma população subseqüente das partículas compreendendo hidrocodona adicionalmente compreende um revestimento de liberação modificada, um material de matriz de liberação modificada, ou uma combinação de um revestimento de liberação modificada e um material de matriz de liberação modificada, de maneira tal que a composição que segue a distribuição oral a um indivíduo distribua pelo menos uma hidrocodona, ou um sal ou derivado do mesmo, de uma maneira bimodal ou multimodal; e

(b) uma composição de naproxeno nanoparticulada compreendendo:

(i) partículas de naproxeno ou um sal ou derivado do mesmo tendo um tamanho de partícula médio eficaz menor que cerca de 2.000 nm; e

(ii) pelo menos um estabilizador de superfície.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição de liberação modificada multiparticulada compreende um primeiro componente e um componente subseqüente.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o primeiro componente é um componente de liberação imediata e o componente subseqüente é um componente de liberação

modificada.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o componente de liberação modificada compreende partículas tendo um revestimento de liberação modificada.

5. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o componente de liberação modificada compreende um material de matriz de liberação modificada.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, a primeira população de partículas compreendendo hidrocodona e pelo menos uma população subseqüente das partículas compreendendo hidrocodona compreende a mesma hidrocodona.

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, a primeira população de partículas compreendendo hidrocodona e pelo menos uma população subseqüente de partículas compreendendo hidrocodona compreende hidrocodonas diferentes.

8. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, a primeira população de partículas compreendendo hidrocodona compreende duas ou mais hidrocodonas.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, pelo menos uma população subseqüente de partículas compreendendo hidrocodona contém duas ou mais hidrocodonas.

10. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, a hidrocodona compreende substancialmente um enantiômero oticamente puro ou uma mistura, racêmica ou de outra forma, de

enantiômeros.

11. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, pelo menos um dos componentes adicionalmente compreende um melhorador.

12. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, a quantidade de hidrocodona compreendida no primeiro componente e componentes subseqüentes é a mesma.

13. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, a quantidade de hidrocodona compreendida no primeiro componente é uma porção menor da hidrocodona compreendida na composição e a quantidade de hidrocodona compreendida nos componentes subseqüentes é uma porção maior da hidrocodona compreendida na composição.

14. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, a primeira população de hidrocodona compreendendo partículas compreende cerca de 10% a cerca de 40% de uma hidrocodona compreendida na composição e as populações subseqüentes de hidrocodona compreendendo partículas compreendem de cerca de 60% a cerca de 90% da hidrocodona compreendida na composição.

15. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, a primeira população de hidrocodona compreendendo partículas compreende cerca de 20% da hidrocodona compreendida na composição e as populações subseqüentes de hidrocodona compreendendo partículas compreendem cerca de 80% da hidrocodona compreendida na

composição.

16. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, a primeira população de partículas e populações subseqüentes compreendendo hidrocodona têm diferentes perfis de liberação.

17. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, o primeiro componente é um componente de liberação imediata e o pelo menos um componente subseqüente é um componente de liberação modificada.

18. Composição de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que:

(a) mediante administração a um paciente, rapidamente libera a hidrocodona da primeira população de hidrocodona compreendendo partículas e libera pelo menos cerca de 80% da hidrocodona de pelo menos uma população subseqüente de hidrocodona compreendendo partículas em cerca de 12 horas; ou

(b) mediante administração a um paciente, rapidamente libera a hidrocodona da primeira população de hidrocodona compreendendo partículas e libera pelo menos cerca de 80% da hidrocodona de pelo menos uma população subseqüente de hidrocodona compreendendo partículas em cerca de 24 horas.

19. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, o perfil de liberação da hidrocodona mediante administração a um paciente imita o perfil de liberação da mesma hidrocodona administrada na forma de duas ou mais doses de formas de liberação imediata da hidrocodona.

20. Composição de acordo com a reivindicação 1,

caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, o perfil de liberação da hidrocodona mediante administração a um paciente imita o perfil de liberação da mesma hidrocodona administrada na forma de duas ou mais doses da hidrocodona em que uma dose tem um perfil de liberação imediato e pelo menos uma dose tem um perfil de liberação modificada.

21. Forma de dosagem oral sólida, caracterizada pelo fato de que compreende a composição como definida na reivindicação 1.

22. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a composição de liberação modificada multiparticulada compreende uma combinação da primeira partícula e partículas subseqüentes compreendendo hidrocodona carregada em cápsulas de gelatina macias e duras.

23. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a composição de liberação modificada multiparticulada compreende o primeiro componente e componentes subseqüentes que são separados e independentemente comprimidos em minicomprimidos e carregados em cápsulas de gelatina duras ou macias.

24. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, o primeiro componente é comprimido na primeira camada de um comprimido de múltiplas camadas e o pelo menos um componente subseqüente é comprimido em uma camada subseqüente do comprimido de múltiplas camadas.

25. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que para a composição de liberação modificada multiparticulada, o primeiro componente e componentes subseqüentes são incorporados em uma forma de dosagem que dissolve rapidamente.

26. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 25,

caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem que dissolve rapidamente é uma forma de dosagem de comprimido de rápida fusão.

27. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a hidrocodona está presente em cerca de 0,1 mg a cerca de 1 g, ou cerca de 10 mg a cerca de 80 mg.

28. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) cerca de 10 mg de hidrocodona e tendo um C_{max} de hidrocodona médio de cerca de 8,9 ng/mL ± 20%

(b) cerca de 10 mg de hidrocodona e tendo um C_{max} de hidrocodona de cerca de 5 a cerca de 15

(c) cerca de 20 mg de hidrocodona e tendo um C_{max} de hidrocodona médio de cerca de 17,9

(d) cerca de 20 mg de hidrocodona e tendo um C_{max} de hidrocodona de cerca de 10 a cerca de 27 ng/mL;

(e) cerca de 30 mg de hidrocodona e tendo um C_{max} de hidrocodona médio de cerca de 31,7 ng/mL ± 20%;

(f) cerca de 30 mg de hidrocodona e tendo um C_{max} de hidrocodona de cerca de 16 a cerca de 46 ng/mL;

(g) cerca de 40 mg de hidrocodona e tendo um C_{max} de hidrocodona médio de cerca de 37,5 ng/mL ± 20%;

(h) cerca de 40 mg de hidrocodona e tendo um C_{max} de hidrocodona de cerca de 28 a cerca de 62 ng/mL;

(i) cerca de 10 mg a cerca de 40 mg de hidrocodona e tendo um C_{max} de hidrocodona médio de cerca de 6 horas ± 20%;

(j) cerca de 10 mg a cerca de 40 mg de hidrocodona e tendo um T_{max} de hidrocodona de cerca de 4 a cerca de 12 horas;

(k) cerca de 10 mg de hidrocodona e tendo um $AUC_{último}$ de hidrocodona médio de cerca de 109 ng*h/mL ± 20%;

(l) cerca de 10 mg de hidrocodona e tendo um $AUC_{último}$ de hidrocodona de cerca de 73 a cerca de 179 ng*h/mL;

(m) cerca de 20 mg de hidrocodona e tendo um $AUC_{último}$ de hidrocodona de cerca de 130 a cerca de 212,9 ng*h/mL ± 20%;

(n) cerca de 20 mg de hidrocodona e tendo um $AUC_{último}$ de hidrocodona de cerca de 10 a cerca de 377 ng*h/mL;

(o) cerca de 30 mg de hidrocodona e tendo um $AUC_{último}$ de hidrocodona de cerca de 392,5 ng*h/mL ± 20%;

(p) cerca de 30 mg de hidrocodona e tendo um $AUC_{último}$ de hidrocodona de cerca de 671 ng*h/mL

(q) cerca de 40 mg de hidrocodona e tendo um $AUC_{último}$ de hidrocodona de cerca de 464,6 ng*h/mL ± 20%

(r) cerca de 40 mg de hidrocodona e tendo um $AUC_{último}$ de hidrocodona de cerca de 321 a cerca de 712 ng*h/mL

29. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a partícula de naproxeno nanoparticulado é selecionada do grupo que consiste em uma fase cristalina, uma fase amorfa, uma fase semicristalina, uma fase semi-amorfa, e misturas dos mesmos.

30. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o tamanho de partícula médio eficaz das partículas de naproxeno é selecionado do grupo que consiste em menor que cerca de 1.900 nm, menor que cerca de 1.800 nm, menor que cerca de 1.700 nm, menor que cerca de 1.600 nm, menor que cerca de 1.500 nm, menor que cerca de 1.400 nm, menor que cerca de 1.300 nm, menor que cerca de 1.200 nm, menor que cerca de 1.100 nm, menor que cerca de 1.000 nm, menor que cerca de 900 nm, menor que cerca de 800 nm, menor que cerca de 700 nm, menor que cerca de 600 nm, menor que cerca de 500 nm, menor que cerca de 400 nm, menor que cerca de 300 nm, menor que cerca de 250 nm, menor que cerca de 200 nm, menor que cerca de 100 nm, menor que cerca de 75 nm, e

menor que cerca de 50 nm.

31. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada:

(a) para administração selecionada do grupo que consiste em injeção parental, administração oral na forma sólida, líquida, ou de aerossol, administração vaginal, nasal, retal, ótica, ocular, local, bucal, intracisternal, intraperitoneal, e tópica;

(b) em uma forma de dosagem selecionada do grupo que consiste em dispersões líquidas, géis, sachês, soluções, aerossóis, ungüentos, comprimidos, cápsulas, cremes e misturas dos mesmos;

(c) em uma forma de dosagem selecionada do grupo que consiste em formulações de liberação controlada, formulações de fusão rápida, formulações liofilizadas, formulações de liberação atrasada, formulações de liberação prolongada, formulações de liberação pulsátil e formulações de liberação imediata e de liberação controlada mista; ou

(d) qualquer combinação dos mesmos.

32. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que:

(a) naproxeno está presente em uma quantidade que consiste em cerca de 99,5% a cerca de 0,001%, de cerca de 95% a cerca de 0,1%, ou de cerca de 90% a cerca de 0,5%, em peso, com base no peso seco combinado total de naproxeno e pelo menos um estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes;

(b) pelo menos um estabilizador de superfície está presente em uma quantidade de cerca de *0,5%* a cerca de 99,999% em peso, de cerca de *5,0%* a cerca de 99.9% em peso, ou de cerca de 10% a cerca de 99,5% em peso, com base no peso seco combinado total de naproxeno e pelo menos um estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes; ou

(c) uma combinação dos mesmos.

33. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o estabilizador de superfície é selecionado do grupo que consiste em um estabilizador de superfície não iônico, um estabilizador de superfície aniônico, um estabilizador de superfície catiônico, um estabilizador de superfície zwiteriônico, e um estabilizador de superfície iônico.

34. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o estabilizador de superfície é selecionado do grupo que consiste em piridínio cloreto de cetila, gelatina, caseína, fosfatídeos, dextrana, glicerol, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool cetostearílico, cera emulsificante de cetomacrogol, sorbitano ésteres, alquil éteres de polioxietileno, derivados de polioxietileno óleo de rícino, polioxietileno ésteres de ácido graxo de sorbitano, polietileno glicóis, brometo de dodecil trimetil amônio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, hidroxipropil celuloses, hipromelose, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hipromelose, celulose nanocristalina, silicato de magnésio e alumínio, trietanolamina, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído, poloxâmeros; poloxaminas, um fosfolipídeo carregado, dioctilsulfosuccinato, dialquilésteres de ácido sódio sulfossuccínico, lauril sulfato de sódio, sulfonatos de alquil aril poliéter, misturas de estearato de sacarose e diestearato de sacarose, p-isononilfenoxipoli-(glicidol), decanoil-N-metilglucamida; n-decil β-D-glicopiranosídeo; n-decil β-D-maltopiranosídeo; n-dodecil β-D-glicopiranosídeo; n-dodecil β-D-D-maltoside; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-β-D-glicopiranosídeo; n-heptil β-D-tioglucosídeo; n-hexil β-D-glicopiranosídeo; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil β-D-glicopiranosídeo;

octanoil-N-metil glucamida; n-octil-β-D-glicopiranosídeo; octil β-D-tioglicopiranosídeo; lizozima, PEG-fosfolipídeo, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, lizozima, copolímeros aleatórios de acetato de vinila e vinil pirrolidona, um composto de polímero catiônico, um biopolímero catiônico, um polissacarídeo catiônico, um celulósico catiônico, um alginato catiônico, um composto não polimérico catiônico, fosfolipídeos catiônicos, lipídeos catiônico, brometo de polimetilmetacrilato timetilamônio, compostos de sulfônio, sulfato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetil metacrilato de dimetila, brometo de hexadeciltrimetil amônio, compostos de fosfônio, compostos de amônio quaternário, brometo de benzil-di(2-cloroetil)etilamônio, cloreto de trimetil amônio de coco, brometo de trimetil amônio de coco, cloreto de metil diidroxietil amônio de coco, brometo de metil diidroxietil amônio de coco, cloreto de decil trietil amônio, cloreto de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto ou brometo de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto de C_{12-15} dimetil hidroxietil amônio, cloreto ou brometo de C_{12-15}dimetil hidroxietil amônio, cloreto de dimetil hidroxietil amônio de coco, brometo de dimetil hidroxietil amônio de coco, sulfato de miristil trimetil amônio metila, cloreto de lauril dimetil benzil amônio, brometo de lauril dimetil benzil amônio, cloreto de lauril dimetil (etenóxi)$_4$ amônio, brometo de lauril dimetil (etenóxi)$_4$ amônio, cloreto de N-alquil (C_{12-18})dimetilbenzil amônio, cloreto de N-alquil (C_{14-18})dimetil-benzil amônio, cloreto monoidratado de N-tetradecilidmetilbenzil amônio, cloreto de dimetil didecil amônio, cloreto de N-alquil e (C_{12-14})dimetil 1-naftilmetil amônio, haleto de timetilamônio, sais de alquil-timetilamônio, sais de dialquil-dimetilamônio, cloreto de lauril trimetil amônio, sal etoxilado de alquilamidoalquildialquilamônio, um sal etoxilado de trialquil amônio, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamônio, cloreto de N-didecildimetil amônio, cloreto monoidratado de N-tetradecildimetilbenzil amônio, cloreto de N-alquil(C_{12-14})dimetil 1-naftilmetil

amônio, cloreto de dodecildimetilbenzil amônio, cloreto de dialquil benzenoalquil amônio, cloreto de lauril trimetil amônio, cloreto de alquilbenzil metil amônio, brometo de alquil benzil dimetil amônio, brometos de C_{17} trimetil amônio, brometos de C_{15} trimetil amônio, brometos de C_{17} trimetil amônio, cloreto de dodecilbenzil trietil amônio, cloreto de poli-dialildimetilamônio (DADMAC), cloretos de dimetil amônio, halogenetos de alquildimetilamônio, cloreto de tricetil metil amônio, brometo de deciltrimetilamônio, brometo de dodeciltrietilamônio, brometo de tetradeciltrimetilamônio, cloreto de metil trioctilamônio, POLIQUAT 10, brometo de tetrabutilamônio, brometo de benzil trimetilamônio, ésteres de colina, cloreto de benzalcônio, cloreto de estearalcônio de compostos, brometo de cetil piridínio, cloreto de cetil piridínio, sais de haletos de polioxietilalquilaminas quaternizadas, MIRAPOL, ALKAQUAT, sais de alquil piridínio; aminas, sais de amina, óxidos de amina, sais de imidazólio, acrilatos quaternários protonados, polímeros quaternários metilados e guar catiônica.

35. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição não produz níveis de absorção de naproxeno significativamente diferentes quando administrada sob condições de estado alimentado comparado ao estado de jejum.

36. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que administração da composição a um indivíduo em um estado de jejum é bioequivalente à administração da dita composição a um indivíduo em um estado alimentado.

37. Composição de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que "bioequivalência" é estabelecida por:

(a) um intervalo de confiança a 90% entre 0,80 e 1,25 tanto para C_{max} quanto AUC; ou

(b) um intervalo de confiança a 90% entre 0,80 e 1,25 para

AUC e um intervalo de confiança a 90% entre 0,70 a 1,43 para C_{max}.

38. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que:

(a) o T_{max} de naproxeno ou um sal ou derivado do mesmo, quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração, é menor que o T_{max} para uma composição não nanoparticulado do mesmo naproxeno, administrada na mesma dosagem;

(b) o C_{max} de naproxeno ou um sal ou derivado do mesmo, quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração, é maior que o C_{max} para uma composição não nanoparticulada do mesmo naproxeno, administrada na mesma dosagem;

(c) o AUC de naproxeno ou um sal ou derivado do mesmo, quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração, é maior que o AUC para uma composição não nanoparticulada do mesmo naproxeno, administrada na mesma dosagem; ou

(d) qualquer combinação dos mesmos.

39. Método para o tratamento de dor, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição como definida na reivindicação 1.

FIG. 1

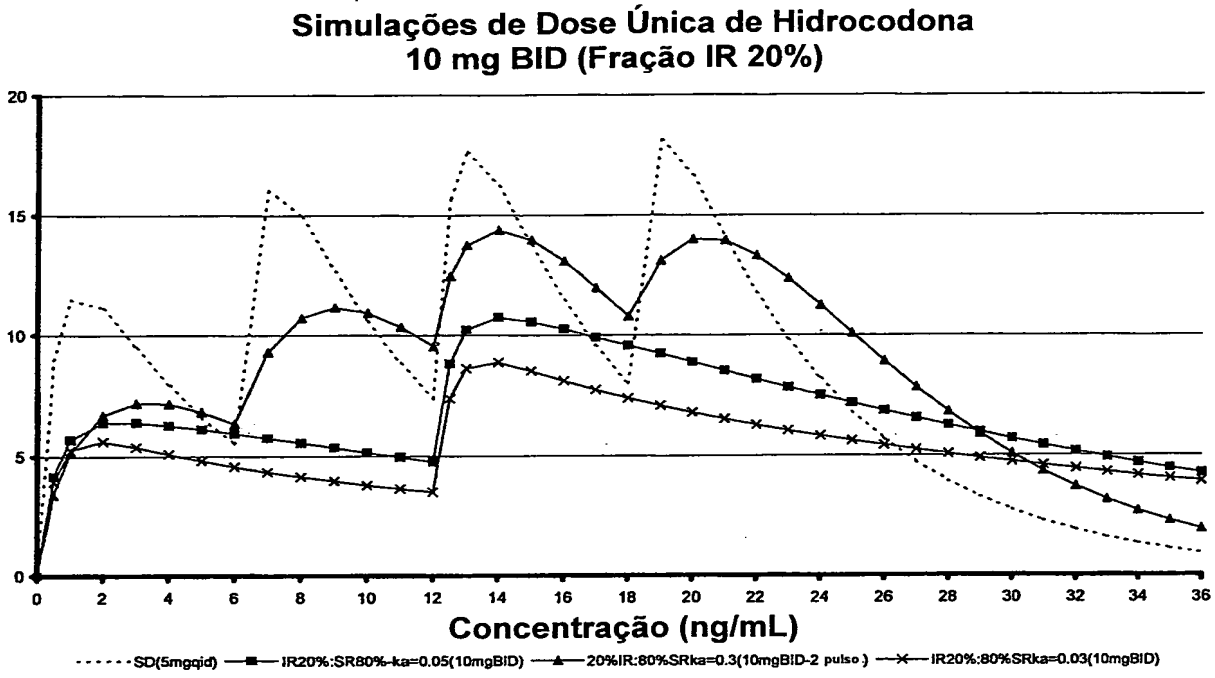

Simulações de Dose Única de Hidrocodona
10 mg BID (Fração IR 20%)
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
Concentração (ng/mL)
SD(5mgqid)
IR20%:SR80%-ka=0.05(10mgBID)
20%IR:80%SRka=0.3(10mgBID-2 pulso)
IR20%:80%SRka=0.03(10mgBID)

FIG. 2

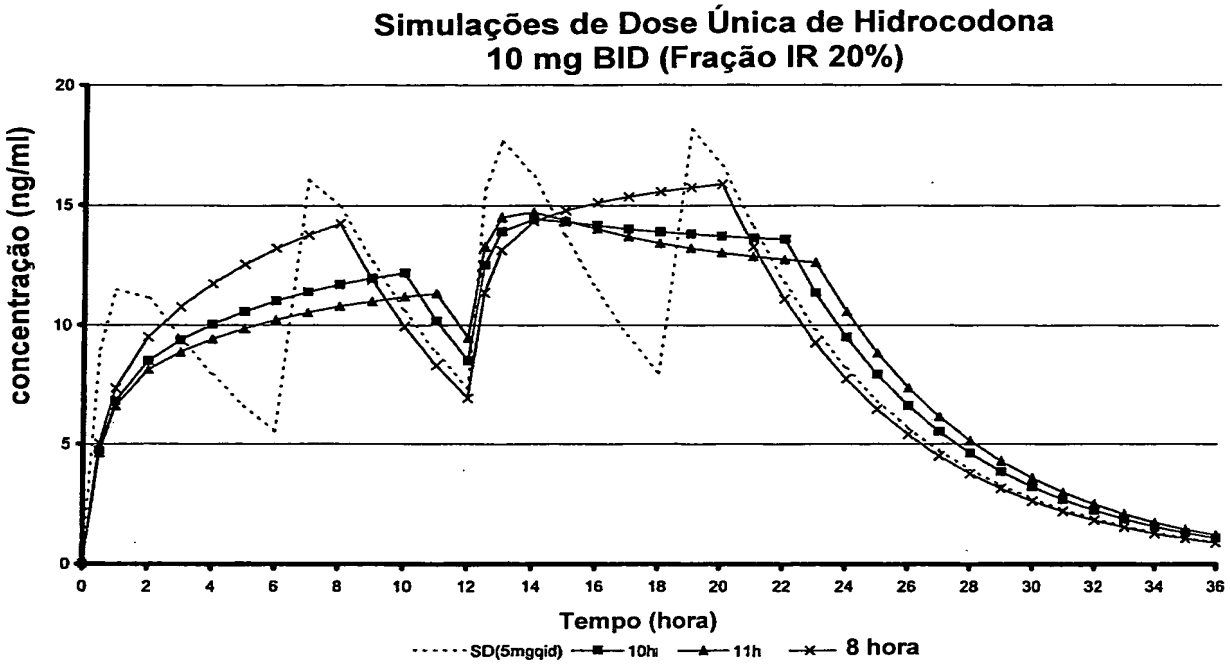

Simulações de Dose Única de Hidrocodona
10 mg BID (Fração IR 20%)
concentração (ng/ml)
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
Tempo (hora)
SD(5mgqid)
10h
11h
8 hora

FIG. 3

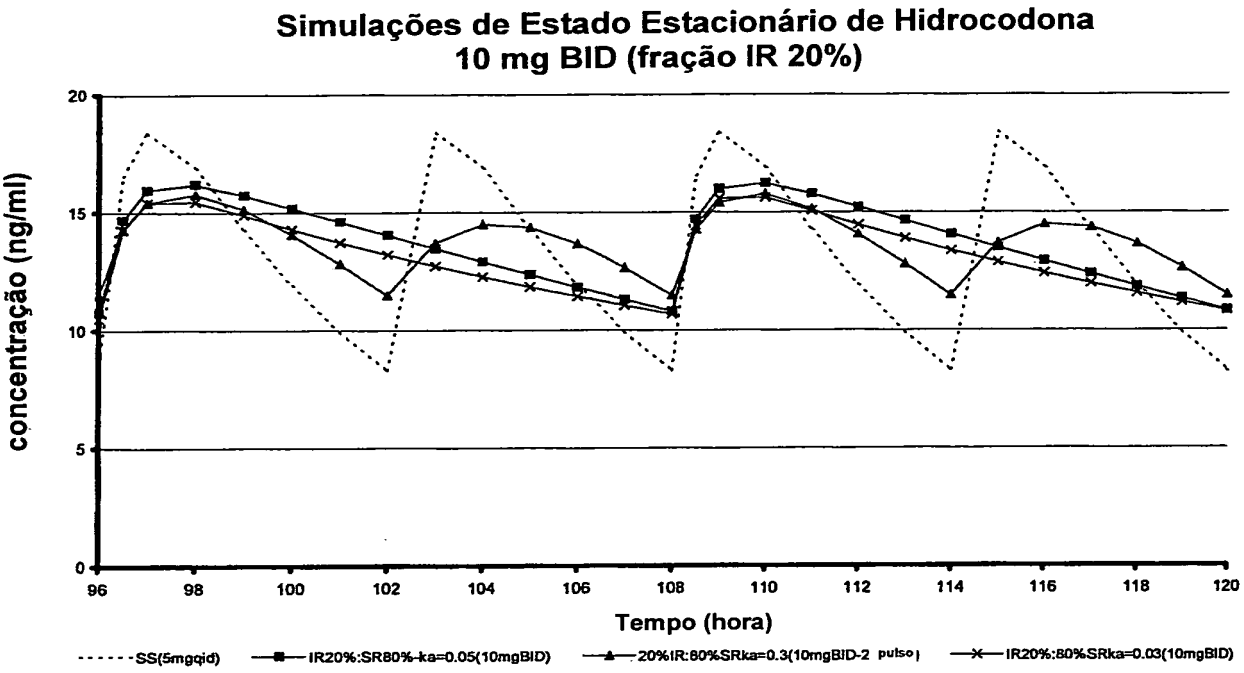

Simulações de Estado Estacionário de Hidrocodona
10 mg BID (fração IR 20%)
concentração (ng/ml)
20
15
10
5
0
96
98
100
102
104
106
108
110
112
114
116
118
120
Tempo (hora)
SS(5mgqid)
IR20%:SR80%-ka=0.05(10mgBID)
20%IR:80%SRka=0.3(10mgBID-2 pulso)
IR20%:80%SRka=0.03(10mgBID)

FIG. 4

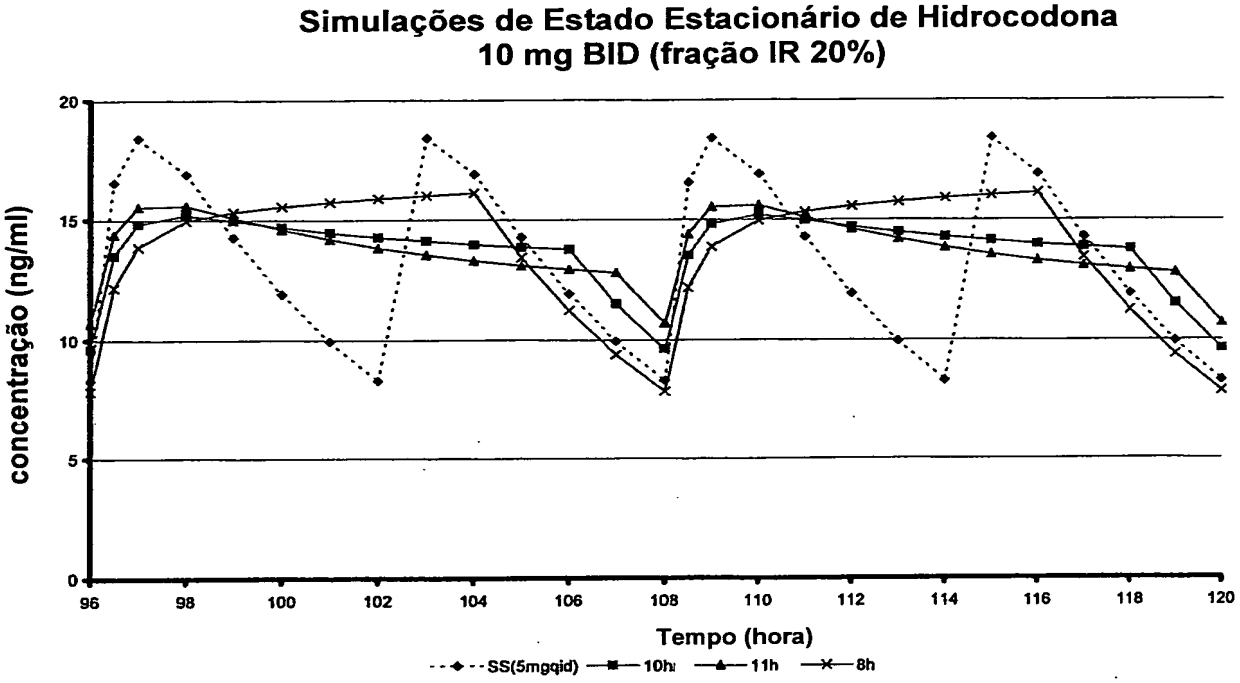

Simulações de Estado Estacionário de Hidrocodona
10 mg BID (fração IR 20%)
concentração (ng/ml)
20
15
10
5
0
96
98
100
102
104
106
108
110
112
114
116
118
120
Tempo (hora)
SS(5mgqid)
10h
11h
8h

FIG. 5

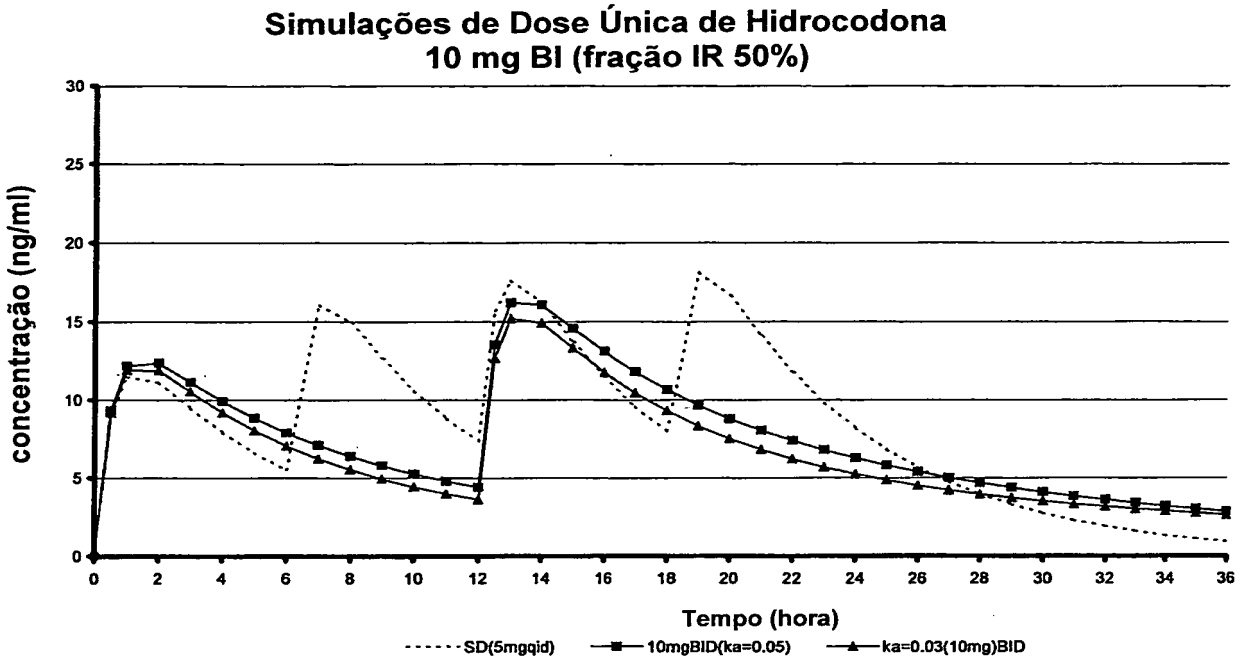

Simulações de Dose Única de Hidrocodona
10 mg BI (fração IR 50%)
concentração (ng/ml)
30
25
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
Tempo (hora)
SD(5mgqid)
10mgBID(ka=0.05)
ka=0.03(10mg)BID

FIG. 6

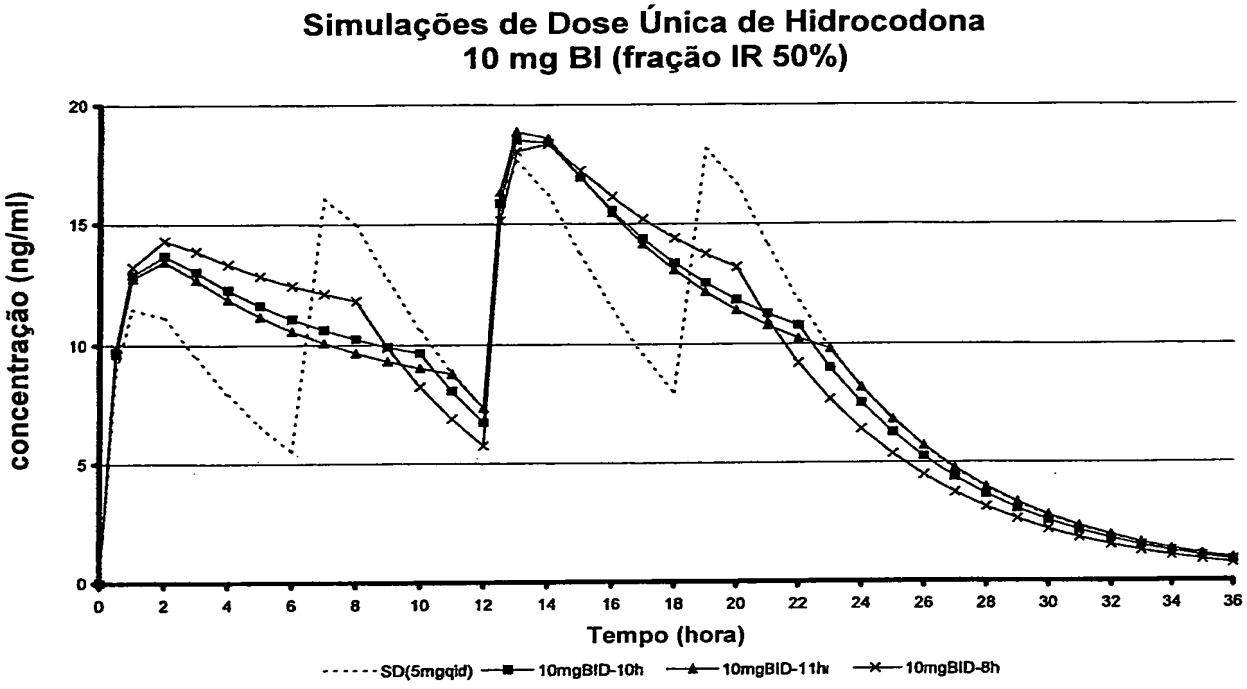

Simulações de Dose Única de Hidrocodona
10 mg BI (fração IR 50%)
concentração (ng/ml)
20
15
10
5
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
Tempo (hora)
SD(5mgqid)
10mgBID-10h
10mgBID-11h
10mgBID-8h

FIG. 7

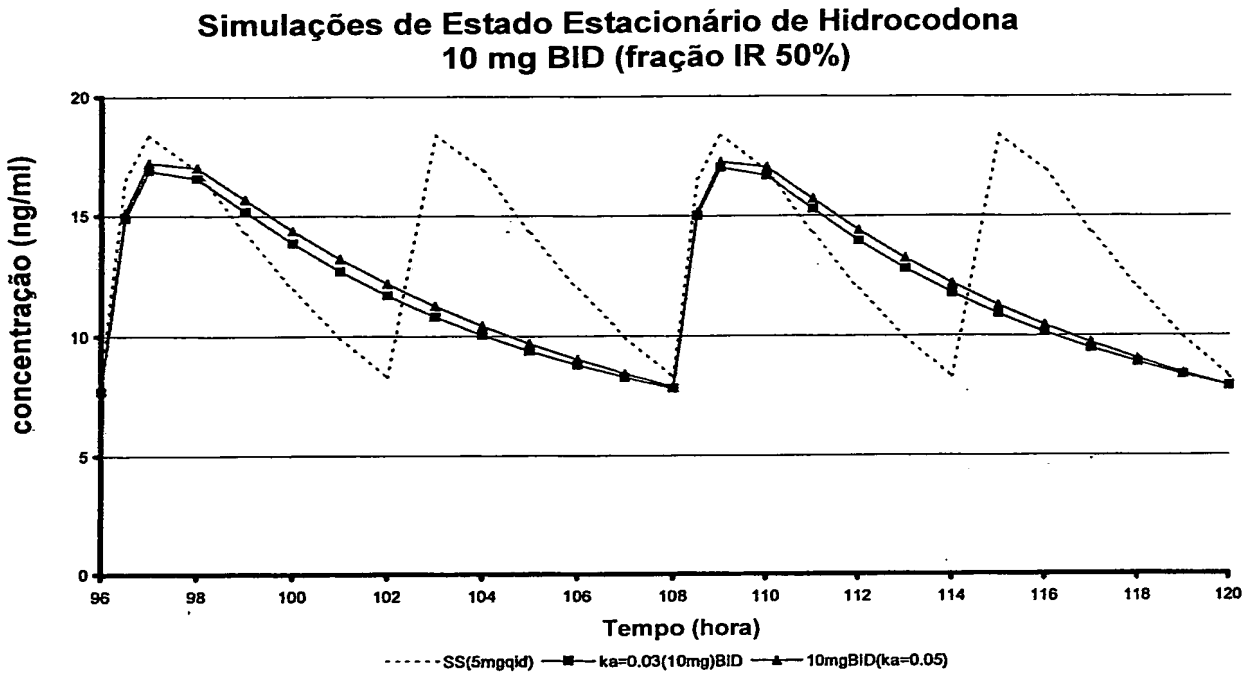

Simulações de Estado Estacionário de Hidrocodona
10 mg BID (fração IR 50%)
concentração (ng/ml)
20
15
10
5
0
96
98
100
102
104
106
108
110
112
114
116
118
120
Tempo (hora)
SS(5mgqid)
ka=0.03(10mg)BID
10mgBID(ka=0.05)

FIG. 8

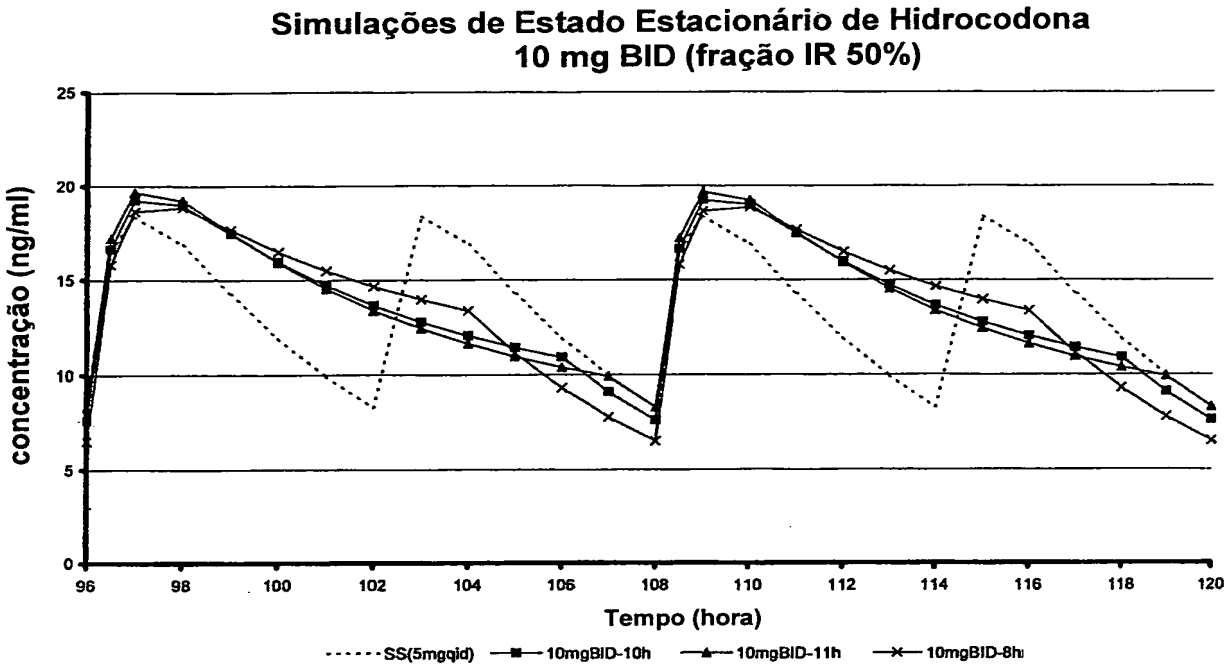

Simulações de Estado Estacionário de Hidrocodona
10 mg BID (fração IR 50%)
concentração (ng/ml)
25
20
15
10
5
0
96
98
100
102
104
106
108
110
112
114
116
118
120
Tempo (hora)
SS(5mgqid)
10mgBID-10h
10mgBID-11h
10mgBID-8h

Fig. 9

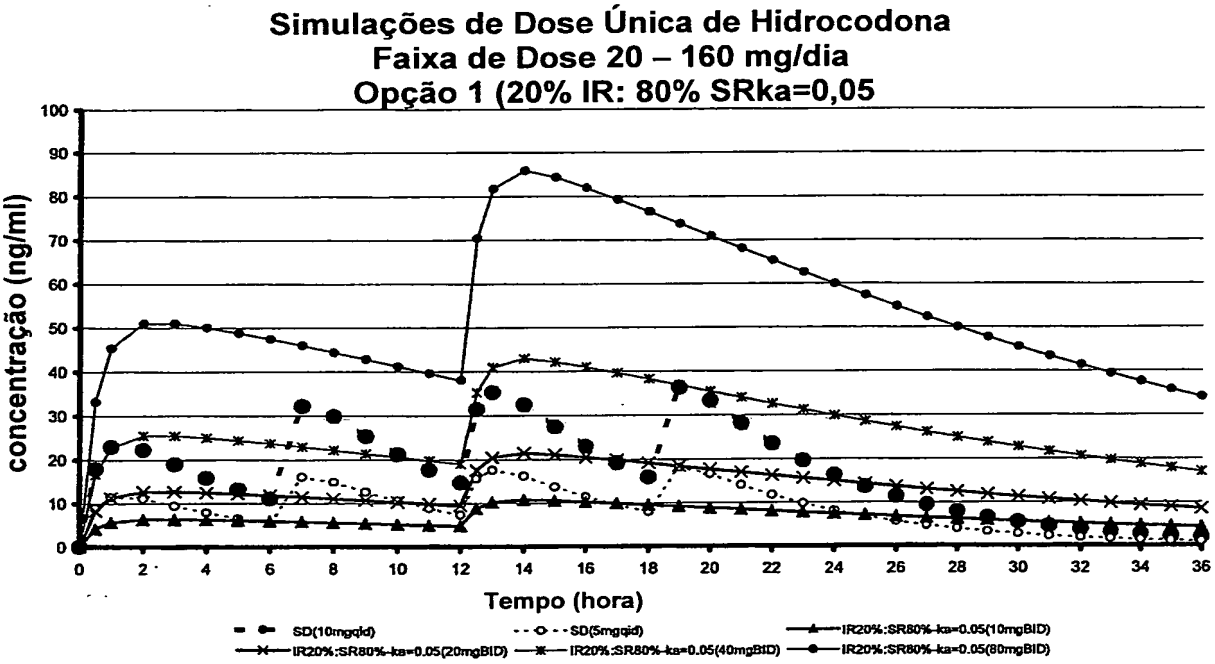

Simulações de Dose Única de Hidrocodona
Faixa de Dose 20 – 160 mg/dia
Opção 1 (20% IR: 80% SRka=0,05
concentração (ng/ml)
Tempo (hora)
SD(10mgqid)
SD(5mgqid)
IR20%:SR80%-ka=0.05(10mgBID)
IR20%:SR80%-ka=0.05(20mgBID)
IR20%:SR80%-ka=0.05(40mgBID)
IR20%:SR80%-ka=0.05(80mgBID)

FIG. 10

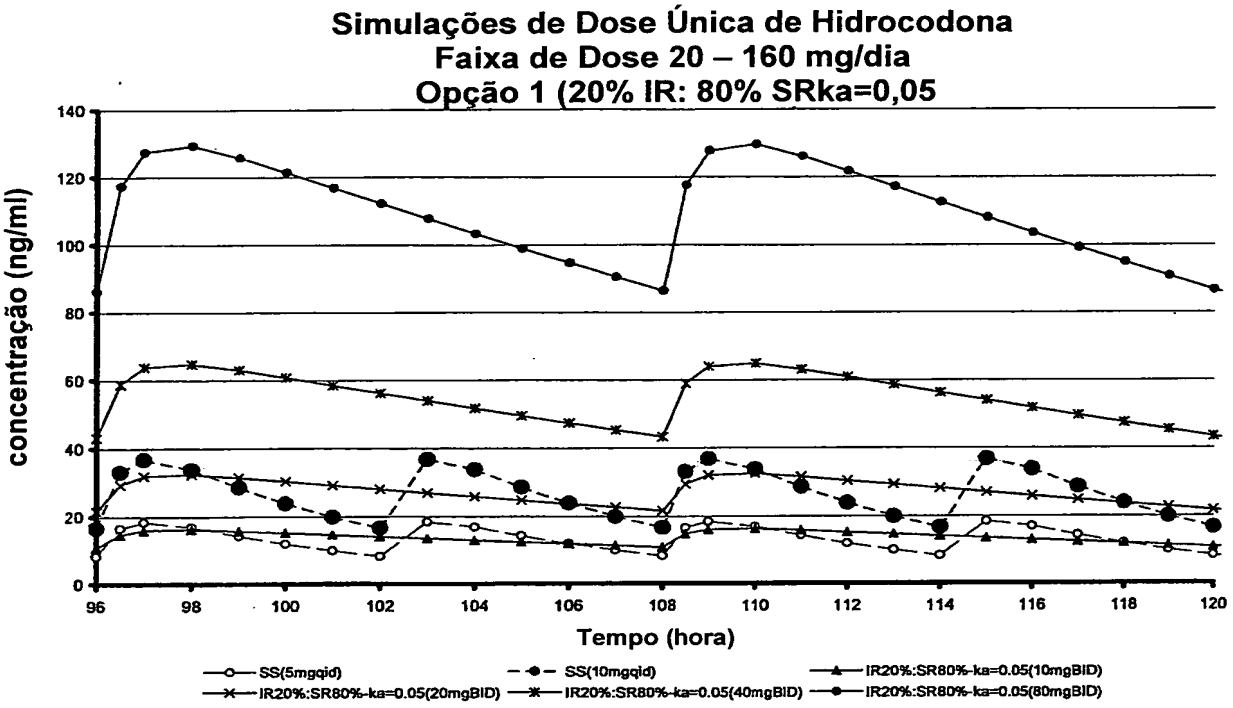

Simulações de Dose Única de Hidrocodona
Faixa de Dose 20 – 160 mg/dia
Opção 1 (20% IR: 80% SRka=0,05
concentração (ng/ml)
140
120
100
80
60
40
20
0
96
98
100
102
104
106
108
110
112
114
116
118
120
Tempo (hora)
SS(5mgqid)
SS(10mgqid)
IR20%:SR80%-ka=0.05(10mgBID)
IR20%:SR80%-ka=0.05(20mgBID)
IR20%:SR80%-ka=0.05(40mgBID)
IR20%:SR80%-ka=0.05(80mgBID)

FIG. 11

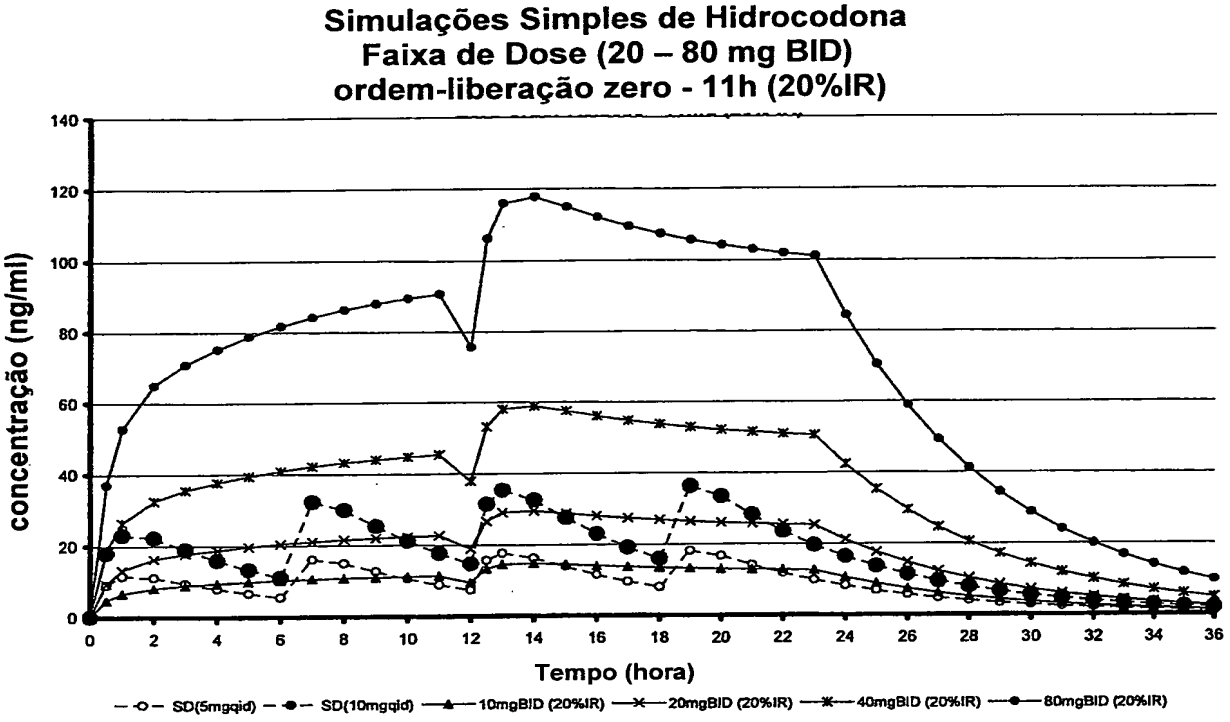

Simulações Simples de Hidrocodona
Faixa de Dose (20 – 80 mg BID)
ordem-liberação zero - 11h (20%IR)
concentração (ng/ml)
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
Tempo (hora)
SD(5mgqid)
SD(10mgqid)
10mgBID (20%IR)
20mgBID (20%IR)
40mgBID (20%IR)
80mgBID (20%IR)

FIG. 12

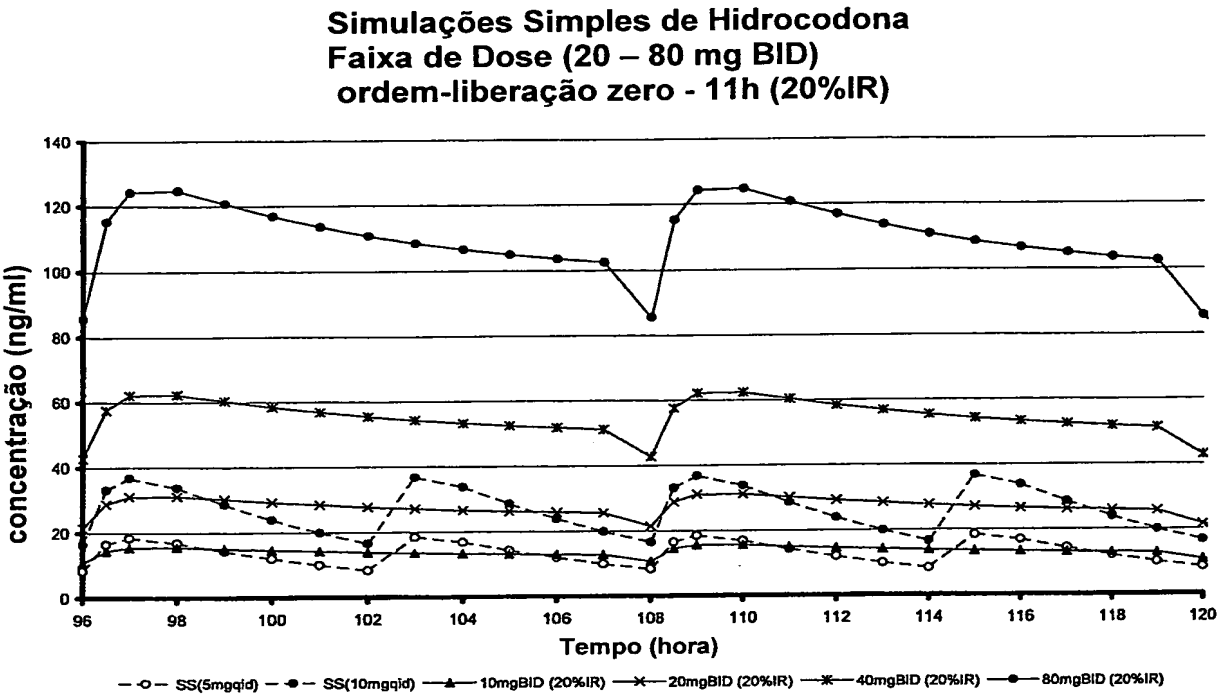

Simulações Simples de Hidrocodona
Faixa de Dose (20 – 80 mg BID)
ordem-liberação zero - 11h (20%IR)
concentração (ng/ml)
140
120
100
80
60
40
20
0
96
98
100
102
104
106
108
110
112
114
116
118
120
Tempo (hora)
SS(5mgqid)
SS(10mgqid)
10mgBID (20%IR)
20mgBID (20%IR)
40mgBID (20%IR)
80mgBID (20%IR)

FIG. 13

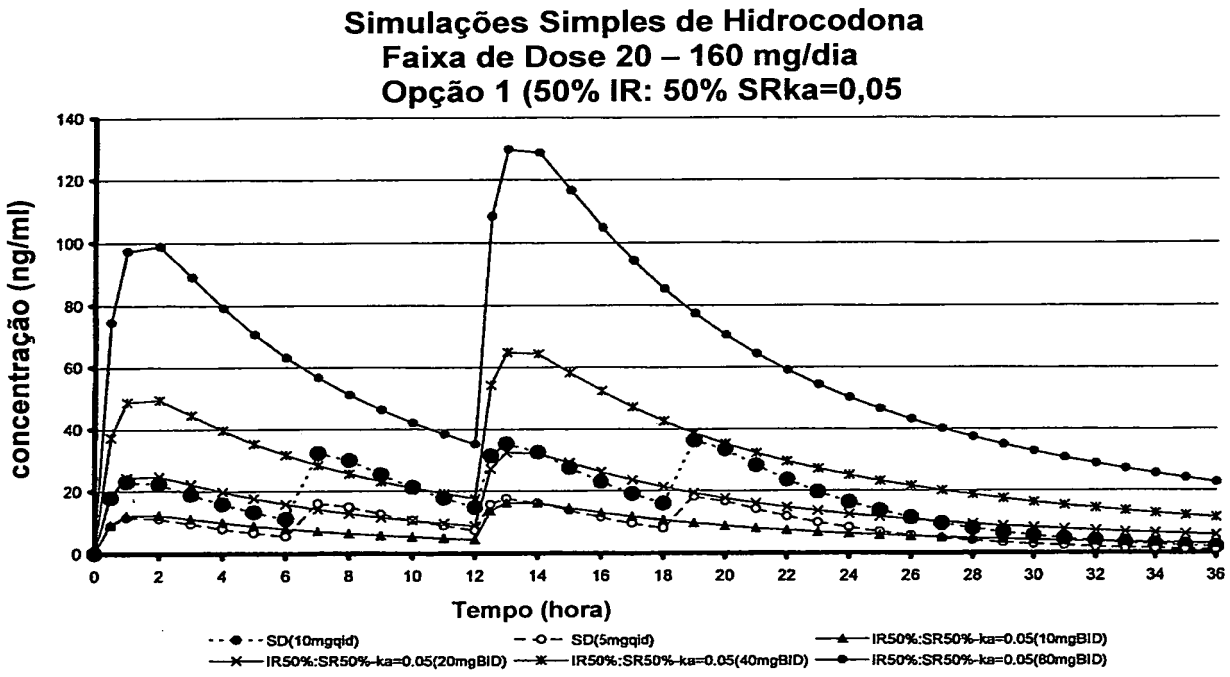

Simulações Simples de Hidrocodona
Faixa de Dose 20 – 160 mg/dia
Opção 1 (50% IR: 50% SRka=0,05
concentração (ng/ml)
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
Tempo (hora)
SD(10mgqid)
SD(5mgqid)
IR50%:SR50%-ka=0.05(10mgBID)
IR50%:SR50%-ka=0.05(20mgBID)
IR50%:SR50%-ka=0.05(40mgBID)
IR50%:SR50%-ka=0.05(80mgBID)

FIG. 14

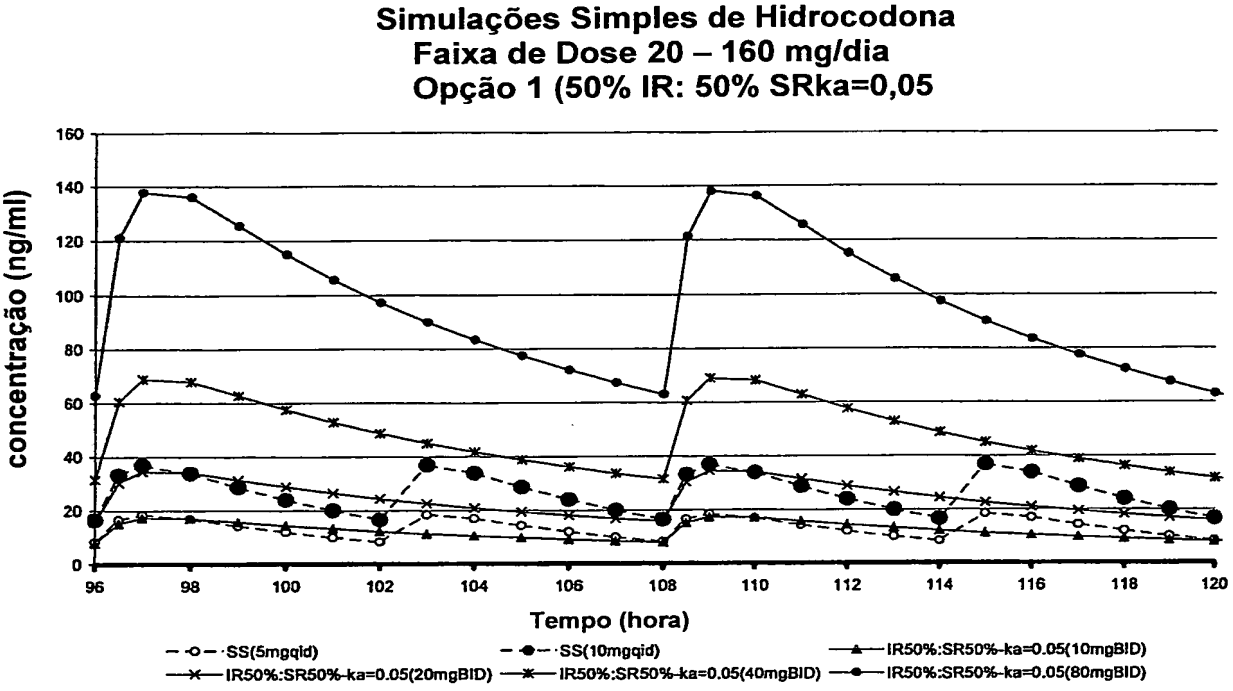

Simulações Simples de Hidrocodona
Faixa de Dose 20 – 160 mg/dia
Opção 1 (50% IR: 50% SRka=0,05
concentração (ng/ml)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
96
98
100
102
104
106
108
110
112
114
116
118
120
Tempo (hora)
SS(5mgqid)
SS(10mgqid)
IR50%:SR50%-ka=0.05(10mgBID)
IR50%:SR50%-ka=0.05(20mgBID)
IR50%:SR50%-ka=0.05(40mgBID)
IR50%:SR50%-ka=0.05(80mgBID)

Fig. 15

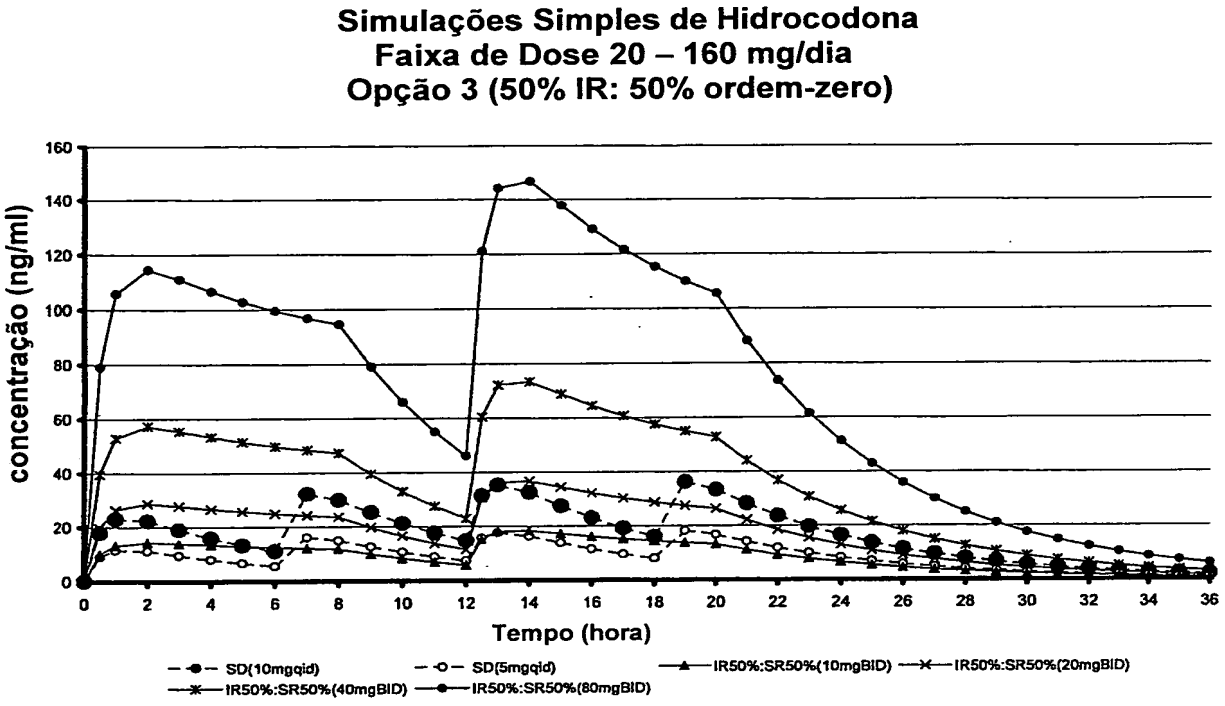
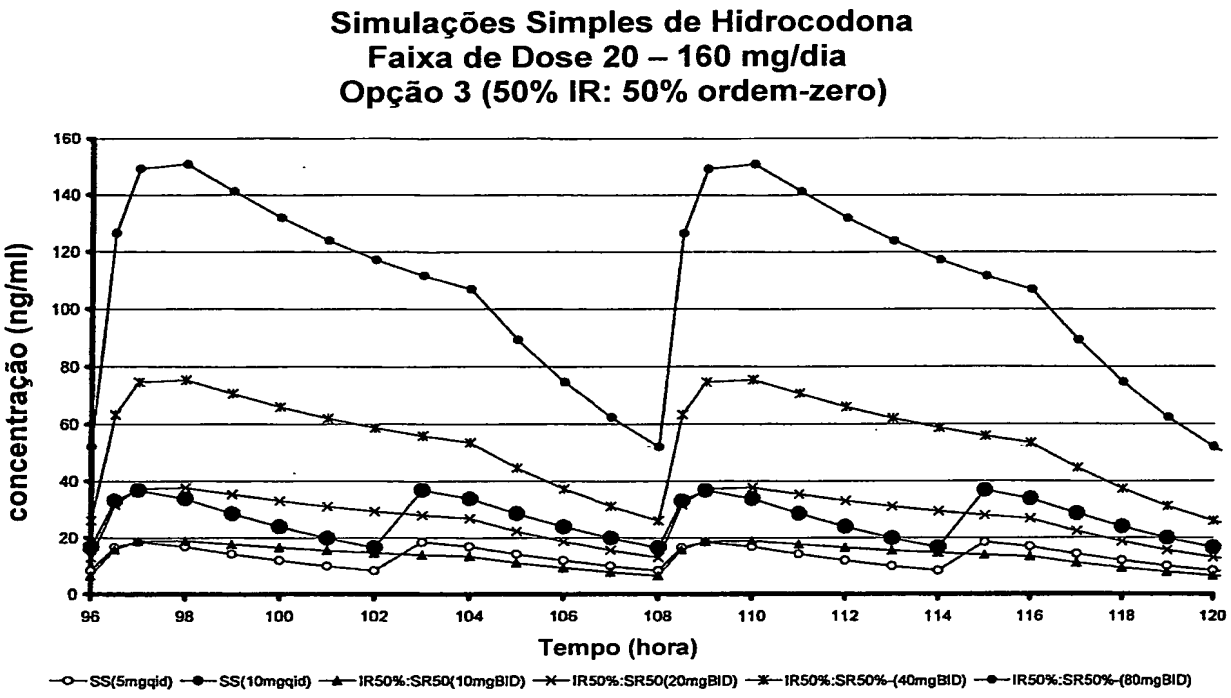

Simulações Simples de Hidrocodona
Faixa de Dose 20 – 160 mg/dia
Opção 3 (50% IR: 50% ordem-zero)
concentração (ng/ml)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
Tempo (hora)
SD(10mgqid)
SD(5mgqid)
IR50%:SR50%(10mgBID)
IR50%:SR50%(20mgBID)
IR50%:SR50%(40mgBID)
IR50%:SR50%(80mgBID)

Fig. 16


Simulações Simples de Hidrocodona
Faixa de Dose 20 – 160 mg/dia
Opção 3 (50% IR: 50% ordem-zero)
concentração (ng/ml)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
96
98
100
102
104
106
108
110
112
114
116
118
120
Tempo (hora)
SS(5mgqid)
SS(10mgqid)
IR50%:SR50(10mgBID)
IR50%:SR50(20mgBID)
IR50%:SR50%-(40mgBID)
IR50%:SR50%-(80mgBID)

RESUMO

"COMPOSIÇÃO, FORMA DE DOSAGEM ORAL SÓLIDA, E, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE DOR"

A invenção diz respeito a composições compreendendo uma composição de naproxeno nanoparticulada em combinação com uma composição de hidrocodona de liberação modificada multiparticulada que, mediante administração a um paciente, distribui uma hidrocodona de uma maneira bimodal ou multimodal. A composição de liberação modificada multiparticulada compreende um primeiro componente e pelo menos um componente subseqüente, o primeiro componente compreendendo uma primeira população de partículas compreendendo hidrocodona e o pelo menos um componente subseqüente compreendendo uma segunda população de partículas compreendendo hidrocodona, em que a combinação dos componentes apresenta um perfil de liberação bimodal ou multimodal. A invenção também diz respeito a uma forma de dosagem oral sólida compreendendo uma composição de combinação como esta.