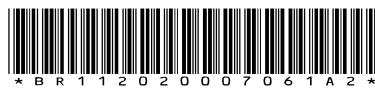




República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020007061-0 A2



(22) Data do Depósito: 08/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 06/10/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES RESINADAS FARMACÊUTICAS E MÉTODOS PARA A SUA FABRICAÇÃO E USO

(51) Int. Cl.: A61K 47/00; A61K 31/00.

(30) Prioridade Unionista: 09/10/2017 US 62/569,813.

(71) Depositante(es): RHODES PHARMACEUTICALS L.P..

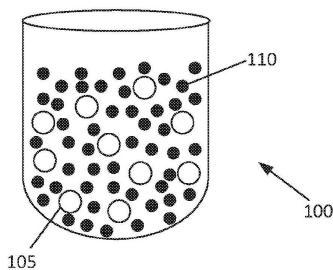
(72) Inventor(es): MOHSEN SADATREZAEI; GERARD P. FRUNZI.

(86) Pedido PCT: PCT US2018054830 de 08/10/2018

(87) Publicação PCT: WO WO/2019/074829 de 18/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 08/04/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que tem uma mistura de pelo menos um agente ativo, uma resina de troca iônica, um aglutinante e um material da matriz, de tal modo que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, supri o paciente com um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas, e métodos relacionados. Também são aqui divulgadas composições farmacêuticas tendo uma mistura de um fármaco suscetível a abuso, um analgésico não opioide e uma resina de troca iônica, a composição inclui ainda pelo menos um agente de gelação e métodos relacionados.



**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COM-
POSIÇÕES RESINADAS FARMACÊUTICAS E MÉTODOS PARA A
SUA FABRICAÇÃO E USO".**

CAMPO

[001] A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas que são resistentes a adulterações e abusos.

ANTECEDENTES

[002] Os produtos farmacêuticos podem estar sujeitos a abuso. Um indivíduo que procura abusar de um produto farmacêutico pode adulterá-lo para extrair o agente ativo nele contido e administrar o agente ativo de uma forma mais potente para abuso. Por exemplo, uma dose de agonista de opioide pode ser mais potente quando administrada por via parenteral em comparação com a mesma dose administrada por via oral. Os métodos de adulteração de produtos farmacêuticos contendo agonistas de opioide destinados à administração oral podem incluir, como exemplos não limitativos, trituração do produto farmacêutico ou imersão em solventes (tal como, por exemplo, etanol) para extrair o agonista de opioide e administrá-lo de uma forma mais potente (tal como, como exemplos não limitativos, um forma para administração nasal ou parenteral).

[003] Tentativas anteriores para reduzir o potencial de abuso associado a produtos farmacêuticos contendo analgésicos opioides foram feitas. Por exemplo, os comprimidos comercialmente disponíveis vendidos sob o nome comercial TALWIN® NX da Sanofi-Winthrop nos Estados Unidos contêm uma combinação de uma quantidade de cloridrato de pentazocina equivalente a 50 mg de base e uma quantidade de cloridrato de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Quando tomada por via oral, a quantidade de naloxona presente nessa combinação possui baixa atividade e interfere minimamente na ação farmacológica da pentazocina. Quando fornecida por via parenteral, no entan-

to, essa quantidade de naloxona possui ação antagônica aos analgésicos narcóticos, tais como a pentazocina. Assim, a inclusão de naloxona pode restringir uma forma de uso indevido de pentazocina que pode ocorrer quando a forma de dosagem oral é solubilizada e injetada (isto é, uso indevido parenteral). Como exemplos adicionais de uma abordagem semelhante, uma terapia de combinação fixa compreendendo o hemi-hidrato de cloridrato de tilidina e o di-hidrato de cloridrato de naloxona está disponível na Alemanha (vendida sob o nome comercial VALORON® N, Goedecke) e uma combinação fixa de buprenorfina e naloxona está disponível na Nova Zelândia (vendida sob o nome comercial TEMGESIC® NX da Reckitt & Colman).

[004] No entanto, continua a existir uma necessidade na técnica com relação às composições farmacêuticas contendo um fármaco suscetível ao abuso que seja resistente a abuso parenteral e nasal. Além disso, no caso de analgésicos opioides, continua a existir uma necessidade de formulações resistentes a adulterações que não dependam apenas da inclusão de um antagonista para impedir o abuso parenteral e nasal.

SUMÁRIO

[005] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica resistente a adulterações compreendendo pelo menos um agente ativo.

[006] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um agente ativo que é menos suscetível ao abuso parenteral do que outras composições farmacêuticas.

[007] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um agente ativo que é menos suscetível ao abuso intranasal do que outras composições farmacêuticas.

[008] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um agente ativo que é menos suscetível à distração do que outras composições farmacêuticas.

[009] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece métodos de tratamento de uma doença ou condição em pacientes humanos, através da administração de uma composição farmacêutica como aqui divulgada a um paciente com sua necessidade.

[0010] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece métodos de tratamento da dor em pacientes humanos mediante a administração a um paciente humano com sua necessidade de uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um analgésico opioide, enquanto reduz o potencial com relação ao seu abuso.

[0011] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece métodos de preparação de uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um agente ativo como divulgado nesta invenção.

[0012] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece o uso de um medicamento (por exemplo, um analgésico opioide) na fabricação de uma composição farmacêutica resistente a adulterações conforme aqui divulgado, para o tratamento de um estado doentio (por exemplo, dor).

[0013] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura que compreende um complexo de pelo menos um agente ativo e uma resina de troca iônica, um aglutinante e um material da matriz em que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, fornece ao paciente um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas, ou pelo menos cerca de 12 horas ou pelo menos cerca de 24 horas.

[0014] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura que compreende (i) uma mistura de pelo menos um agente ativo e uma resina de troca iônica, (ii) um aglutinante e (iii) um material da matriz, em que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, fornece ao paciente um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas, ou pelo menos cerca de 12 horas ou pelo menos cerca de 24 horas.

[0015] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção é direcionada a métodos de tratamento de uma doença ou condição, tais como, como exemplos não limitativos, dor ou transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de um complexo de pelo menos um agente ativo e uma resina de troca iônica, um aglutinante e um material da matriz em que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, fornece ao paciente um efeito terapêutico durante pelo menos pelo menos cerca de 8 horas ou pelo menos cerca de 12 horas ou pelo menos cerca de 24 horas.

[0016] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece métodos de tratamento de uma doença ou condição, tais como, como exemplos não limitativos, dor ou transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), compreendendo a administração a um paciente com sua necessidade de um composição farmacêutica que compreende uma mistura compreendendo (i) uma mistura de pelo menos um agente ativo e uma resina de troca iônica, (ii) um aglutinante e (iii) um material da matriz, em que a composição quando administrada a um paciente com sua necessidade, fornece ao paciente um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas, ou pelo menos cerca de 12 horas ou pelo menos cerca de 24 horas.

[0017] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção é direcionada a métodos para dissuadir o abuso de um fármaco suscetível ao abuso, compreendendo a administração a um paciente com sua necessidade de uma composição farmacêutica que compreende uma mistura compreendendo um complexo de pelo menos um agente ativo e uma resina de troca iônica, um aglutinante e um material da matriz, em que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, fornece ao paciente um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas, ou pelo menos cerca de 12 horas, ou pelo menos cerca de 24 horas.

[0018] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção é direcionada a métodos para dissuadir o abuso de um fármaco suscetível ao abuso, compreendendo a administração a um paciente com sua necessidade de uma composição farmacêutica que compreende uma mistura compreendendo (i) uma mistura de pelo menos um agente ativo e uma resina de troca iônica, (ii) um aglutinante e (iii) um material da matriz, em que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, fornece ao paciente um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas, ou pelo menos cerca de 12 horas ou pelo menos cerca de 24 horas.

[0019] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção é direcionada a métodos de preparação de composições farmacêuticas compreendendo a formação de um complexo de pelo menos um agente ativo e uma resina de troca iônica, combinando o complexo com um ligante e formando uma matriz que compreende o complexo, o aglutinante e um material da matriz, e incorporando o complexo a uma composição farmacêutica, em que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, fornece ao paciente um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas, ou pelo menos cerca de 12 horas ou pelo menos cerca de 24 horas.

[0020] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção é direcionada a métodos de preparação de composições farmacêuticas compreendendo a formação de uma mistura que compreende (i) uma mistura de pelo menos um agente ativo e uma resina de troca iônica, (ii) um aglutinante e (iii) um material da matriz e incorporação do complexo em uma composição farmacêutica, em que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, fornece ao paciente um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas, ou pelo menos cerca de 12 horas ou pelo menos cerca de 24 horas.

DEFINIÇÕES

[0021] Na descrição da presente invenção, os seguintes termos devem ser utilizados como indicado abaixo. Conforme aqui utilizado, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem as referências plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a "um agente ativo" inclui um único agente ativo, assim como uma mistura de dois ou mais agentes ativos diferentes, e a referência a "uma resina" inclui uma única resina, assim como uma mistura de duas ou mais resinas diferentes, e similares.

[0022] Como utilizado nesta invenção, o termo "cerca de" em conexão com uma quantidade medida, refere-se às variações normais nessa quantidade medida, conforme esperado por uma pessoa de habilidade prática na técnica que faz a medição e exerce um nível de cuidado proporcional com o objetivo de medida e a precisão do equipamento de medição. Em certas modalidades, o termo "cerca de" inclui o número recitado $\pm 10\%$, de modo que "cerca de 10" inclua de 9 a 11.

[0023] O termo "pelo menos cerca de" em conexão com uma quantidade medida refere-se às variações normais na quantidade medida, conforme esperado por uma pessoa de habilidade prática na técnica que faz a medição e exerce um nível de cuidado proporcional com

o objetivo de medida e precisões do equipamento de medição e quantidades maiores que isso. Em certas modalidades, o termo "pelo menos cerca de" inclui o número recitado menos 10% e qualquer quantidade que seja maior, de tal modo que "pelo menos cerca de 10" inclua 9 e qualquer coisa maior do que 9. Este termo também pode ser expresso como "cerca de 10 ou mais". Da mesma forma, o termo "menos do que cerca de" tipicamente inclui o número recitado acrescido de 10% e qualquer quantidade que seja menor de tal modo que "menos do que cerca de 10" inclua 11 e algo menos que 11. Esse termo também pode ser expresso como "cerca de 10 ou menos".

[0024] Conforme utilizado nesta invenção, os termos "agente ativo", "ingrediente ativo", "agente farmacêutico" e "fármaco" se referem a qualquer material que se destina a produzir um efeito terapêutico, profilático ou outro pretendido a um paciente com sua necessidade, seja ou não aprovado por uma agência governamental para esse propósito. Esses termos com relação a agentes específicos incluem todas as formas farmaceuticamente ativas do agente, incluindo a forma de base livre do agente, e todos os sais, complexos, estereoisômeros, formas cristalinas, cocristais, éter, ésteres, hidratos, solvatos, e suas misturas farmaceuticamente aceitáveis, em que a forma é farmaceuticamente ativa.

[0025] O termo "mistura", com relação à pelo menos um agente ativo e ao material de troca iônica, significa que os dois materiais são pelo menos parcialmente dispersos entre si na forma de uma mistura física sem interação química.

[0026] O termo "complexo" com relação à pelo menos um agente ativo e ao material de troca iônica, significa um material ou mistura em que pelo menos um agente ativo e o material de troca iônica interagem quimicamente, tal como, como um exemplo não limitativo, por meio de uma ligação química que se forma entre os dois materiais, por exem-

plo, através de ligação covalente, ligação iônica, forças de van der Waals. Em certas modalidades, 25% ou mais, 50% ou mais, 75% ou mais, 85% ou mais ou 95% ou mais da mistura compreende um complexo de pelo menos um agente ativo e a resina de troca iônica.

[0027] Como aqui utilizado, o termo "terapeuticamente eficaz" se refere à quantidade de fármaco ou à taxa de administração de fármaco necessária para produzir um resultado terapêutico desejado em um paciente.

[0028] Como utilizado nesta invenção, o termo "profilaticamente eficaz" refere-se à quantidade de fármaco ou à taxa de administração de fármaco necessária para produzir um resultado profilático desejado.

[0029] Como aqui utilizado, o termo "estereoisômero" é um termo geral para todos os isômeros de moléculas individuais que diferem apenas na orientação de seus átomos no espaço. Inclui enantiômeros e isômeros de compostos com um ou mais centros quirais que não são imagens especulares um do outro (diastereômeros).

[0030] O termo "enantiômero" ou "enantiomérico" refere-se a uma molécula que não é sobreposta em sua imagem especular e, portanto, opticamente ativa, em que o enantiômero gira o plano da luz polarizada em uma direção através de um certo grau, e sua imagem especular gira o plano de luz polarizada através do mesmo grau, mas na direção oposta.

[0031] O termo "centro quiral" refere-se a um átomo de carbono ao qual estão ligados quatro grupos diferentes.

[0032] O termo "racêmico" refere-se a uma mistura de enantiômeros.

[0033] O termo "resolução" refere-se à separação ou concentração ou depleção de uma das duas formas enantioméricas de uma molécula.

[0034] O termo "paciente" significa um indivíduo, particularmente

um ser humano, que apresentou uma manifestação clínica de um sintoma ou sintomas particulares que sugerem a necessidade de tratamento, que é tratado preventiva ou profilaticamente para uma condição ou que foi diagnosticado com uma condição a ser tratada. O termo "indivíduo" é inclusivo da definição do termo "paciente" e não exclui indivíduos que são totalmente normais em todos os aspectos ou com relação a uma condição específica.

[0035] Para os propósitos desta invenção, "sais farmaceuticamente aceitáveis" incluem, mas não são limitados a estes, sais de ácidos inorgânicos, tais como cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato e similares; sais de ácidos orgânicos tais como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartarato e semelhantes; sulfonatos tais como metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e similares; sais de aminoácido tais como arginato, asparaginato, glutamato e similares; sais metálicos tais como sal de sódio, sal de potássio, sal de césio e semelhantes; metais alcalino terrosos, tais como sal de cálcio, sal de magnésio e semelhantes; e sais de amina orgânica, tais como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de discicloexilamina, sal de N,N'-dibenziletilenodiamina, e similares.

[0036] O termo "ppm" conforme aqui utilizado, significa "partes por milhão".

[0037] O termo "em camadas" significa ser completa ou parcialmente revestido em um substrato.

[0038] O termo "biodisponibilidade" significa a medida relevante em que o fármaco (por exemplo, oxicodona) é absorvido das formas de dosagem unitárias/composições farmacêuticas. A biodisponibilidade também se refere à AUC (isto é, área sob a curva de concentração/tempo no plasma).

[0039] O termo "C_{max}" significa a concentração máxima no plasma

obtido durante o intervalo de dosagem.

[0040] O termo " T_{max} " significa o tempo até a concentração máxima no plasma (C_{max}).

[0041] Os termos "população de pacientes", "população de indivíduos" e "população de indivíduos saudáveis" referem-se aos parâmetros farmacocinéticos médios de pelo menos dois pacientes, indivíduos ou indivíduos saudáveis; pelo menos seis pacientes, indivíduos ou indivíduos saudáveis; ou pelo menos doze pacientes, indivíduos ou indivíduos saudáveis.

[0042] O termo "substrato" significa uma substância ou camada de um material. Em pelo menos uma modalidade, o termo "substrato" significa um núcleo inerte. Em pelo menos uma modalidade, o termo "substrato" significa uma partícula ou grânulo, incluindo, como um exemplo não limitativo, uma partícula ou grânulo contendo um agente ativo diferente ou igual ao pelo menos um agente ativo.

[0043] Para os propósitos da presente invenção, as formulações divulgadas nesta invenção podem ser proporcionais à dose. Nas formulações proporcionais à dose, os parâmetros farmacocinéticos (por exemplo, AUC e C_{max}) e/ou a liberação in vitro aumentam linearmente de uma intensidade de dosagem para outra. Portanto, os parâmetros farmacocinéticos e in vitro de uma dose particular podem ser inferidos a partir dos parâmetros de uma dose diferente da mesma formulação.

[0044] Como aqui utilizado, o termo "alto peso molecular" significa um peso molecular aproximado de pelo menos 1.000.000 Da. O peso molecular aproximado se baseia em um método de reologia para obter as propriedades reológicas de um composto. Por exemplo, o óxido de polietileno possui um peso molecular aproximado de 1.000.000 Da quando uma solução aquosa a 2% (em peso) de óxido de polietileno, como medida por um viscosímetro Brookfield Model RVF, eixo No. 1, em 10 rpm, a 25 °C, mostra uma faixa de viscosidade de 400 a 800

mPa•s (cP). O óxido de polietileno possui um peso molecular aproximado de 2.000.000 Da quando uma solução aquosa a 2% (em peso) de óxido de polietileno, como medida por um viscosímetro Brookfield Model RVF, eixo No. 3, em 10 rpm, a 25 °C, mostra uma viscosidade de 2000 a 4000 mPa•s (cP). O óxido de polietileno possui um peso molecular aproximado de 4.000.000 Da quando uma solução aquosa a 1% (em peso) de óxido de polietileno, como medida por um viscosímetro Brookfield Model RVF, eixo No. 2, em 2 rpm, a 25 °C, mostra uma viscosidade de 1650 a 5500 mPa•s (cP). O óxido de polietileno possui um peso molecular aproximado de 5.000.000 Da quando uma solução aquosa a 1% (em peso) de óxido de polietileno, como medida por um viscosímetro Brookfield Model RVF, eixo No. 2, em 2 rpm, a 25 °C, mostra um viscosidade de 5500 a 7500 mPa•s (cP). O óxido de polietileno possui um peso molecular aproximado de 7.000.000 Da quando uma solução aquosa a 1% (em peso) do referido óxido de polietileno, como medida por um viscosímetro Brookfield Model RVF, eixo No. 2, em 2 rpm, a 25 °C, mostra um viscosidade de 7500 a 10.000 mPa•s (cP). O óxido de polietileno possui um peso molecular aproximado de 8.000.000 Da quando uma solução aquosa a 1% (em peso) de óxido de polietileno, como medida por um viscosímetro Brookfield Model RVF, eixo No. 2, em 2 rpm, a 25 °C, mostra um viscosidade de 10.000 a 15.000 mPa•s (cP). Os mesmos métodos de reologia descritos acima ou outros métodos de reologia conhecidos daqueles de habilidade prática na técnica podem ser utilizados para determinar o peso molecular de outros compostos, incluindo, mas não limitado a estes, hidroxipilmetylcelulose de alto peso molecular, hidroxipropilmetylcelulose de alto peso molecular e etilmetylcelulose de alto peso molecular.

[0045] O termo "baixo peso molecular" significa ter, com base nos métodos de reologia descritos acima, um peso molecular aproximado de menos do que 1.000.000 Da. Por exemplo, o óxido de polietileno

possui um peso molecular aproximado de 100.000 Da quando uma solução aquosa a 5% (em peso) de óxido de polietileno, como medida por um viscosímetro Brookfield Model RVT, eixo No. 1, em 50 rpm, a 25 °C, mostra uma faixa de viscosidade de 30 a 50 mPa•s (cP). O óxido de polietileno possui um peso molecular aproximado de 900.000 Da quando uma solução aquosa a 5% (em peso) de óxido de polietileno, como medida por um viscosímetro Brookfield Model RVF, eixo No. 2, em 2 rpm, a 25 °C, mostra uma faixa de viscosidade de 8800 a 17.600 mPa•s (cP). Os mesmos métodos de reologia descritos acima ou outros métodos de reologia conhecidos daqueles de habilidade prática na técnica podem ser utilizados para determinar o peso molecular de outros compostos, incluindo, mas não limitado a estes, hidroxipropilmetilcelulose de baixo peso molecular, hidroxipropilcelulose de baixo peso molecular e etilcelulose de baixo peso molecular.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0046] A Figura 1 é uma representação gráfica de uma composição farmacêutica exemplar compreendendo uma mistura de pelo menos um agente ativo e um material de troca iônica, formada na ausência de um meio aquoso, de acordo com uma modalidade exemplar da presente invenção.

[0047] A Figura 2 é uma representação gráfica de uma composição farmacêutica compreendendo um complexo de pelo menos um agente ativo e um material de troca iônica, formada na presença de um meio aquoso, de acordo com uma modalidade exemplar da presente invenção.

[0048] A Figura 3 é um fluxograma de um método exemplar para preparar uma composição farmacêutica compreendendo um complexo de pelo menos um agente ativo e um material de troca iônica, de acordo com uma modalidade exemplar da presente invenção.

[0049] A Figura 4 é um fluxograma de um método exemplar para

preparar uma composição farmacêutica compreendendo um complexo de pelo menos um agente ativo e um material de troca iônica, de acordo com uma modalidade exemplar da presente invenção.

[0050] A Figura 5 é um gráfico que apresenta o perfil de dissolução de uma composição farmacêutica exemplar compreendendo um complexo de pelo menos um agente ativo e um material de troca iônica de acordo com uma modalidade exemplar da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0051] As formulações farmacêuticas podem ser objeto de abuso. Como um exemplo de um método utilizado para abusar de formulações farmacêuticas, uma composição farmacêutica na forma de dosagem sólida é esmagada para liberar o agente ativo nela contido e administrá-lo, tal como através da administração parenteral ou nasal (absorção através de uma superfície da mucosa), de uma forma mais potente. Como outro exemplo, uma composição farmacêutica é dissolvida (por exemplo, em um solvente aquoso ou não aquoso) para produzir uma solução do agente ativo que pode ser facilmente extraída para uma seringa para administração parenteral.

[0052] As formas de dosagem de liberação controlada desempenham um papel no manejo de condições agudas e crônicas (por exemplo, tratamento da dor com analgésicos opioides). Portanto, as composições farmacêuticas resistentes a adulterações de fármacos suscetíveis ao abuso podem manter um perfil de liberação controlada quando administradas por via oral conforme prescrito.

[0053] Em pelo menos uma modalidade, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um agente ativo, um material de troca iônica, um aglutinante e um material da matriz que fornece uma liberação controlada do pelo menos um agente ativo quando administrado por via oral como prescrito, mas que apresenta uma dissolução diminuída do pelo menos um agente ativo

quando colocado em um meio que não imita o fluido gástrico, por exemplo, um meio aquoso (por exemplo, água) ou um álcool, álcool misto ou um meio misturado de álcool/água. Em tal pelo menos uma modalidade, o pelo menos um agente ativo e o material de troca iônica formam um complexo de tal modo que o complexo libere o pelo menos um agente ativo em taxas diferentes após a exposição a diferentes meios. Em outra tal pelo menos uma modalidade, a composição farmacêutica compreende uma mistura de pelo menos um agente ativo e o material de troca iônica, de tal modo que o pelo menos um agente ativo e o material de troca iônica formam um complexo quando a composição farmacêutica é colocada em um meio que não imita o fluido gástrico. Nas modalidades particulares, as presentes composições apresentam dissolução diminuída de pelo menos um agente ativo em um pH acima de 4,5, acima de 5,5 ou acima de 6,5.

[0054] A presente invenção assim fornece composições farmacêuticas compreendendo um complexo ou uma mistura de pelo menos um agente ativo e um material de troca iônica, em que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, fornece ao paciente um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas ou pelo menos cerca de 12 horas ou pelo menos cerca de 24 horas. Em certas modalidades, a composição libera cerca de 10% a cerca de 45% de agente ativo após 1 hora, cerca de 12,5% a cerca de 55% (em peso) de agente ativo após 2 horas, cerca de 25% a cerca de 65% (em peso) de agente ativo após 4 horas, cerca de 45% a cerca de 85% (em peso) de agente ativo após 6 horas e cerca de 55% a cerca de 95% (em peso) de agente ativo após 8 horas, e opcionalmente cerca de 75% a 100% (em peso) de agente ativo após 12 horas, quando medida através da dissolução *in vitro* em um USP Apparatus 2 (pás) ao redor de 50 rpm em cerca de 900 ml de fluido gástrico simulado a cerca de 37 °C.

[0055] Em outras modalidades, as composições farmacêuticas liberam um ou mais de (i) menos de 10% de agente ativo em 1 hora, (ii) menos de 20% de agente ativo em 2 horas, (iii) menos de 25% de agente ativo em 4 horas, (iv) menos de 30% de agente ativo em 6 horas, (v) menos de 40% de agente ativo em 8 horas e (vi) menos de 50% de agente ativo em 12 horas quando medidas através da dissolução *in vitro* em um USP Apparatus 2 (pás) ao redor de 50 rpm em cerca de 900 ml de fluido gástrico simulado a cerca de 37 °C.

[0056] Quando colocadas em um meio aquoso, no entanto, as composições farmacêuticas aqui divulgadas podem apresentaram uma dissolução diminuída do pelo menos um agente ativo. Por exemplo, de acordo com pelo menos uma modalidade, as composições farmacêuticas aqui divulgadas podem liberar cerca de 20% ou menos, ou cerca de 15% ou menos, ou cerca de 10% ou menos, ou cerca de 5% ou menos, do pelo menos um agente ativo dentro de cerca de 20 minutos, conforme medido através da dissolução *in vitro* em um USP Apparatus 2 (pás) ao redor de 50 rpm em cerca de 900 ml de água a cerca de 37 °C. Em pelo menos uma modalidade, a composição pode liberar cerca de 30% ou menos, ou cerca de 20% ou menos, ou cerca de 15% ou menos do pelo menos um agente ativo dentro de cerca de 45 minutos, conforme medido através da dissolução *in vitro* em um USP Apparatus 2 (pás) ao redor de 50 rpm em cerca de 900 ml de água a cerca de 37 °C. Em pelo menos uma modalidade, a composição libera cerca de 20% ou menos, ou cerca de 15% ou menos, ou cerca de 10% ou menos, ou cerca de 5% ou menos do pelo menos um agente ativo dentro de cerca de 20 minutos, conforme medido através da dissolução *in vitro* em um USP Apparatus 2 (pás) ao redor de 50 rpm em cerca de 900 ml em etanol a 40% em água v/v a cerca de 37 °C. Em pelo menos uma modalidade, a composição libera cerca de 30% ou menos, ou cerca de 20% ou menos, ou cerca de 15% ou menos, ou cerca de 10%

ou menos do pelo menos um agente ativo dentro de cerca de 45 minutos, conforme medido através da dissolução *in vitro* em um USP Apparatus 2 (pás) ao redor de 50 rpm em cerca de 900 ml em etanol a 40% em água v/v a cerca de 37 °C.

[0057] Similarmente, as composições farmacêuticas aqui divulgadas podem apresentaram uma dissolução diminuída do pelo menos um agente ativo quando colocadas em um álcool ou meio misturado aquoso/álcool. Por exemplo, as composições farmacêuticas aqui divulgadas podem liberar cerca de 20% ou menos, cerca de 10% ou menos ou cerca de 5% ou menos do pelo menos um agente ativo em cerca de 20 minutos, conforme medido através da dissolução *in vitro* em um USP Apparatus 2 (pás) ao redor de 50 rpm em cerca de 900 ml de álcool ao redor de 40% em água (v/v) a cerca de 37 °C. Em certas modalidades, a composição pode liberar cerca de 30% ou menos, cerca de 20% ou menos, ou cerca de 10% ou menos do agente ativo em cerca de 45 minutos, conforme medido através da dissolução *in vitro* em um USP Apparatus 2 (pás) ao redor de 50 rpm em cerca de 900 ml de álcool ao redor de 40% em água (v/v) a cerca de 37 °C. Um exemplo não limitativo de álcool é o etanol.

[0058] Esta dissolução diminuída do pelo menos um agente ativo nas composições farmacêuticas divulgadas neste documento quando colocadas em meio aquoso pode ser medida em termos de "capacidade de seringa". Para os propósitos da presente invenção, "capacidade de seringa" refere-se à quantidade do pelo menos um agente ativo que pode ser extraído para dentro de uma seringa de um calibre particular (por exemplo, 21G, 23G, 25G, 27G, 28G, 29G, 30G, 31G, etc.) através de uma bola de algodão ou outro material filtrante a partir de uma mistura da composição farmacêutica e um solvente, em relação à quantidade total de pelo menos um agente ativo originalmente presente na composição farmacêutica. Exemplos não limitativos de meios aquosos

que podem ser úteis como solventes para testar a capacidade de seringa incluem etanol a 40% em água, solução salina, água da bica e vinagre, por exemplo. Por exemplo, a composição farmacêutica pode estar intacta, triturada ou moída e dissolvida em uma pequena quantidade de solvente (por exemplo, 1 ml, 5 ml ou 10 ml). A dissolução pode ocorrer com ou sem agitação (por exemplo, agitação vigorosa, aplicação de energia sonora, etc.) durante um período de tempo particular (por exemplo, 1 min, 5 min ou 10 min). O solvente pode estar na temperatura ambiente ou em ebulição, por exemplo. Em pelo menos uma modalidade, a porcentagem do pelo menos um agente ativo extraído em uma seringa a partir de uma mistura de uma composição farmacêutica como aqui divulgada e um solvente aquoso pode ser de cerca de 30% ou menos, em relação à quantidade total do pelo menos um agente ativo presente na composição farmacêutica. Em pelo menos uma modalidade, por exemplo, a porcentagem extraída pode ser de cerca de 29% ou menos, de cerca de 28% ou menos, de cerca de 27% ou menos, de cerca de 26% ou menos, de cerca de 25% ou menos, de cerca de 24% ou menos, de cerca de 23% ou menos, de cerca de 22% ou menos, de cerca de 21% ou menos, de cerca de 20% ou menos, de cerca de 19% ou menos, de cerca de 18% ou menos, de cerca de 17% ou menos, de cerca de 16% ou menos, de cerca de 15% ou menos, de cerca de 14% ou menos, de cerca de 13% ou menos, de cerca de 12% ou menos, de cerca de 11% ou menos, de cerca de 10% ou menos, de cerca de 9% ou menos, de cerca de 8% ou menos, de cerca de 7% ou menos, de cerca de 6% ou menos, de cerca de 5% ou menos, de cerca de 4% ou menos, de cerca de 3% ou menos, de cerca de 2% ou menos ou de cerca de 1% ou menos.

Materiais de Troca Iônica

[0059] Os materiais de troca iônica adequados para as composições farmacêuticas aqui divulgadas são selecionados de materiais de

troca iônica farmaceuticamente aceitáveis capazes de se associar ou interagir quimicamente com pelo menos um agente ativo em solução ou *in situ* para formar um complexo, tal como um resinado, e liberar o pelo menos um agente ativo quando o complexo for exposto a um meio de liberação. Os materiais de troca iônica farmaceuticamente aceitáveis incluem qualquer material de troca iônica que não seja tóxico aos animais, tais como seres humanos, não interfira substancialmente com o efeito medicinal de um agente ativo associado com o material de troca iônica, contenha uma matriz farmacologicamente inerte contendo grupos funcionais que são iônicos ou que sejam ionizáveis sob certas condições de pH, possua um teor de umidade entre 0% e a capacidade de retenção de água do material de troca iônica e seja minimamente solúvel ou insolúvel em água. Em pelo menos uma modalidade, o material de troca iônica, tal como uma resina, pode ser uma resina do tipo macroporosa ou gel. Em geral, os materiais de troca iônica tais como resinas adequadas para uso na cromatografia de troca iônica ou para aplicações tais como desionização de água são materiais adequados de troca iônica nas composições farmacêuticas aqui divulgadas. Exemplos de materiais de troca iônica, incluindo resinas, são descritos em H. F. Walton in "Principles of Ion Exchange" (pp. 312-343) and "Techniques and Applications of ion-Exchange Chromatography" (pp. 344-361) in Chromatography. (E. Heftmarm, editor), Van Nostrand Reinhold Company, New York (1975); Kitagawa, U.S. Pat. No. 6,218,440; Barby, U.S. Pat. No. 4,522,953; Dowex: Ion Exchange Resins. Fundamentals of Ion Exchange (2000); e Hughes, Ion Exchange Resins; Unique Solutions to Formulation Problems, Pharmaceutical Technology: Excipients and Solid Dosage Forms, pages 20-25 (June 2004). Exemplos de materiais de troca iônica diferentes de resinas são descritos em Hollenbeck, Publicação de Patente U.S. No. 2005/0013792. Outros materiais de troca iônica, tais como carboximetil

celulose de sódio reticulada e carbômeros, tais como aqueles vendidos sob o nome comercial CARBOPOL® (Noveon Inc., Cleveland, Ohio), também podem ser utilizados. Exemplos adicionais de materiais de troca iônica diferentes de resinas são divulgados em Hollenbeck, Publicação de Patente U.S. No. 2005/0013792.

[0060] O material de troca iônica ou resina pode estar em uma forma ionizada, uma forma de sal ou uma forma de sal parcial e pode ser catiônico ou aniónico. Tipicamente, um material de troca iônica catiônico é utilizado com um agente ativo positivamente carregado e um material de troca iônica aniónico é utilizado com um agente ativo negativamente carregado. Exemplos não limitativos de resinas de troca aniónica incluem, mas não são limitados a estes, pelo menos uma das resinas de troca aniónica estirênicas fortemente básicas com uma funcionalidade de amina quaternária; resinas de troca aniónica estirênicas fracamente básicas com uma funcionalidade de amina primária, secundária ou terciária; resinas de troca aniónica acrílicas ou metacrílicas fortemente básicas com uma funcionalidade de amina quaternária; resinas de troca aniónica acrílicas ou metacrílicas fracamente básicas com uma funcionalidade de amina primária, secundária ou terciária; e resinas de troca aniónica alílicas e vinílicas fracamente básicas com uma funcionalidade de amina primária, secundária ou terciária.

[0061] Exemplos de resinas de troca catiônica incluem, mas não são limitados a estes, pelo menos uma de resinas de troca catiônica estirênicas fortemente acídicas com funcionalidade de ácido sulfônico ou fosfônico; resinas de troca catiônica estirênicas fracamente acídicas com funcionalidade ácido carboxílico ou fenólico; e resinas de troca catiônica acrílicas ou metacrílicas fracamente acídicas com uma funcionalidade de ácido carboxílico ou fenólico.

[0062] De acordo com pelo menos uma modalidade, a resina de troca iônica pode incluir um copolímero sulfonado de estireno e divinil-

benzeno. Em certas modalidades, uma resina de troca iônica adequada pode ser a resina de troca catiônica de grau farmacêutico vendida sob o nome comercial AMBERLITE™IRP69 da Dow. Exemplos não limitativos adicionais de materiais de troca iônica farmaceuticamente aceitáveis adequados para as composições farmacêuticas aqui divulgadas incluem aqueles vendidos sob os nomes comerciais AMBERLITE™ IRP476, AMBERLITE™ IRP64 e AMBERLITE™ IRP88 da Dow.

[0063] Em pelo menos uma modalidade, o material de troca iônica pode compreender um sal de potássio parcial de um copolímero de ácido metacrílico com divinil benzeno, tal como, por exemplo, polacrilina potássica. Um exemplo não limitativo de polacrilina potássica inclui o produto vendido sob o nome comercial C115KMR da Purolite. Outros exemplos não limitativos de materiais de troca iônica farmaceuticamente aceitáveis adequados para as composições farmacêuticas aqui divulgadas incluem aqueles vendidos sob os nomes comerciais A430MR, C100CaMR, C100MRNS, C108DR e C115HMR da Purolite.

[0064] Em pelo menos uma modalidade aqui divulgada, o material de troca iônica é selecionado de resina polacrilex, sal de polacrilina, poliestireno sulfonato de sódio, resina de colestiramina, e suas misturas.

[0065] Em pelo menos uma modalidade aqui divulgada, o material de troca iônica é selecionado de (i) copolímeros sulfonados de estireno e divinilbenzeno, (ii) copolímeros de ácido metacrílico-divinil benzeno e (iii) resinas de poliestireno tendo grupos laterais de amina e/ou amônio.

Pelo menos Um Agente Ativo

[0066] O pelo menos um agente ativo nas composições farmacêuticas aqui divulgadas pode ser selecionado, mas não limitado a inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), hormônios da adenoipófise, agentes bloqueadores de neurônios adrenérgicos, este-

roides adrenocorticais, inibidores da biossíntese de esteroides adrenocorticais, agonistas alfa-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, agonistas seletivos de alfa-dois-adrenérgicos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatórios, andrógenos, anestésicos locais e gerais, agentes antiaditivos, antiandrógenos, agentes antiarítmicos, agentes antiasmáticos, agentes anticolinérgicos, agentes anticolinesterase, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes anti-diarreicos, antidiuréticos, agentes antieméticos, agentes procinéticos, agentes antiepiléticos, antiestrógenos, agentes antifúngicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antimicrobianos, agentes antienxaqueca, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiparásitários, agentes antiParkinson, agentes plaquetários, antiprogestinas, agentes antiesquizofrenia, agentes antitireoide, antitússicos, agentes antivirais, antidepressivos atípicos, azaspirodecanodionas, barbitúricos, benzodiazepínicos, benzotiadiazidas, agonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas seletivos beta-um-adrenérgicos, agonistas seletivos beta-dois-adrenérgicos, sais biliares, agentes que afetam o volume e a composição de fluidos corporais, butirofenonas, agentes que afetam a calcificação, bloqueadores dos canais de cálcio, fármacos cardiovasculares, cannabinoides, catecolaminas e fármacos simpatomiméticas, agonistas colinérgicos, reativadores da colinesterase, depressores do sistema nervoso central (SNC), estimulantes tais como estimulantes do SNC, agentes contraceptivos, agentes dermatológicos, difenilbutilpiperidinas, diuréticos, alcaloides da moléstia de cereais, estrógenos, agentes bloqueadores ganglionares, agentes estimulantes ganglionares, hidantoínas, agentes para o controle da acidez gástrica e tratamento de úlceras pépticas, agentes hematopoiéticos, histaminas, antagonistas de histamina, hormônios, antagonistas da 5-hidroxitriptamina, fármacos para o tratamento da hiperlipoproteinemia, hipnóticos, sedativos, agentes imunos-

supressores, laxantes, metilxantinas, inibidores da monoamina oxida-se, agentes bloqueadores neuromusculares, nitratos orgânicos, agonistas de opioide, antagonistas de opioide, enzimas pancreáticas, fenotiazinas, progestinas, prostaglandinas, agentes para o tratamento de distúrbios psiquiátricos, psicotrópicos, retinoides, hipnóticos sedativos, bloqueadores dos canais de sódio, agentes para espasticidade e espasmos musculares agudos, succinimidas, testosteronas, tioxantinas, agentes trombolíticos, agentes da tireoide, antidepressivos tricíclicos, inibidores do transporte tubular de compostos orgânicos, tranquilizantes, fármacos que afetam a mobilidade uterina, vasodilatadores, vitaminas, e suas misturas.

[0067] Em pelo menos uma modalidade, o pelo menos um agente ativo é um fármaco suscetível ao abuso, tal como, por exemplo, um analgésico opioide tal como um agonista de opioide. Exemplos não limitativos de agonistas de opioide incluem alfentanila, alilprodina, al-faprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etozeptazina, etilmetylambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanila, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanila, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorpanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeftazidina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanila, tilidina, tramadol, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas.

[0068] Em certas modalidades, o agonista opioide pode ser seleci-

onado de codeína, fentanila, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, diidrocodeína, diidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas.

[0069] Em várias modalidades, o agonista de opioide pode ser selecionado de pelo menos um de oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, tramadol, tapentadol, fentanila, seus sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis ou suas misturas. Como exemplos não limitativos, os sais farmaceuticamente aceitáveis de agonistas opioides incluem cloridrato de oxicodona, bitartarato de hidrocodona e cloridrato de hidromorfona.

[0070] Em pelo menos uma modalidade, o pelo menos um agente ativo comprehende um agonista de opioide tal como oxicodona ou seu sal farmaceuticamente aceitável presente em uma quantidade de, por exemplo, cerca de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg ou 30 mg. Em pelo menos uma modalidade, o pelo menos um agente ativo comprehende bitartarato de hidrocodona presente em uma quantidade de, por exemplo, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg e 15 mg.

[0071] Em pelo menos uma modalidade, o pelo menos um agente ativo é cloridrato de oxicodona, e o cloridrato de oxicodona possui um nível de 14-hidroxicodeinona menor do que cerca de 25 ppm, menor do que cerca de 15 ppm, menor do que 5 a cerca de 10 ppm, menor do que cerca de 5 ppm, menor do que cerca de 2 ppm, menor do que cerca de 1 ppm, menor do que cerca de 0,5 ppm ou menor do que cerca de 0,25 ppm. WO 2005/097801 A1, Pat. U.S. No. 7.129.248 B2 e US 2006/0173029 A1, todos os quais são aqui incorporados por referência, descrevem um processo para a preparação de cloridrato de oxicodona tendo baixos níveis de 14-hidroxicodeinona.

[0072] Em pelo menos uma modalidade, o fármaco suscetível ao abuso pode ser selecionado de dronabinol, seus derivados e suas misturas. Como um exemplo não limitativo, as composições farmacêuticas

divulgadas nesta invenção podem compreender delta-9-tetraidrocannabinol natural e sintético ou qualquer sal, isômero, enantiômero, éster, profármaco e/ou derivado deste.

[0073] Em pelo menos uma modalidade, o fármaco suscetível ao abuso pode ser selecionado de pelo menos um estimulante do sistema nervoso central (SNC). Exemplos não limitativos de estimulantes do SNC incluem anfetaminas, fenidatos, depressores do SNC, tranquilizantes, hipnóticos sedativos, benzodiazepínicos, barbitúricos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e suas combinações. Em pelo menos uma modalidade, o pelo menos um agente ativo pode compreender um estimulante do SNC ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável deste ou sua mistura. Em pelo menos uma modalidade, o estimulante do SNC compreende pelo menos uma anfetamina selecionadas, por exemplo, de gama-hidroxibutirato, dextroanfetamina, complexo de resina de dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato, sibutramina, metilenodioximetanfetamina e sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas.

[0074] Em pelo menos uma modalidade, o estimulante do SNC compreende anfetaminas misturadas e sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas. As anfetaminas misturadas podem incluir pelo menos um de sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina, sulfato de dextroanfetamina e sulfato de anfetamina e sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas. Em pelo menos uma modalidade, a anfetamina misturada inclui sais farmaceuticamente aceitáveis de sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina, sulfato de dextroanfetamina e sulfato de anfetamina.

[0075] Em pelo menos uma modalidade, o estimulante do SNC compreende um fenidato, tal como, por exemplo, metilfenidato ou dexmetilfenidato, e sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitá-

veis e suas misturas.

[0076] Exemplos não limitativos de benzodiazepinas úteis como agentes ativos nas composições farmacêuticas aqui divulgadas incluem alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, cetazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, e sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas.

[0077] Exemplos não limitativos de barbitúricos úteis como agentes ativos nas composições farmacêuticas aqui divulgadas incluem amobarbital, aprobarbotal, butabarbital, butalbital, metoxexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital e sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas.

[0078] Em pelo menos uma modalidade, as composições farmacêuticas divulgadas nesta invenção compreendem um segundo agente ativo, tal como um analgésico não opioide. Exemplos não limitativos de analgésicos não opioides incluem acetaminofeno e agentes anti-inflamatórios não esteroides, incluindo, mas não limitados a estes, aspirina, celecoxib, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofênico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpipax, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, seus sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas. Em pelo menos uma modalidade, o segundo agente ativo compreende acetaminofeno na forma de grânulos. Um exemplo não limitativo de grânulos de acetaminofeno adequados para uso nas composi-

ções farmacêuticas aqui divulgadas são aquelas comercializadas sob o nome comercial COMPRESSO PAP 90 CPF da Granules India.

[0079] Alternativamente, o segundo agente ativo pode ser um antagonista para o agente ativo, tal como, por exemplo, naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfano, buprenorfina, seus sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas. Em pelo menos uma modalidade, o antagonista pode ser um antagonista de opioide, exemplos não limitativos dos quais incluem amifenazol, naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorfina, dinicotinato de nalorfina, nalmefeno, nadida, levalorfano, ciclozocina, seus sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas (por exemplo, cloridrato de naltrexona, cloridrato de naloxona, etc.). Em pelo menos uma modalidade, o antagonista pode ser combinado com o pelo menos um agente ativo e o material de troca iônica de tal modo que o antagonista forme um complexo com o material de troca iônica, além do complexo do pelo menos um agente ativo e do material de troca iônica.

[0080] Nas composições farmacêuticas tendo (1) pelo menos um agente ativo misturado ou complexado com o material de troca iônica e (2) um segundo agente ativo (tal como, por exemplo, composições farmacêuticas nas quais a mistura ou complexo contendo o pelo menos um agente ativo é misturado ou revestido em um substrato compreendendo o segundo agente ativo), o primeiro agente ativo pode ser um agonista de opioide e o segundo agente ativo pode ser um analgésico não opioide. Em pelo menos uma dessas modalidades, o analgésico não opioide é selecionado de, por exemplo, acetaminofeno e agentes anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, acetaminofeno, ibuprofeno, aspirina ou diclofenac conforme aqui descrito) e o agonista opioide é selecionado, por exemplo, de oxicodona, hidrocodona ou seus sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis (tais

como cloridrato de oxicodona ou bitartarato de hidrocodona).

Aglutinante

[0081] O pelo menos um aglutinante nas composições farmacêuticas aqui divulgadas pode ser selecionado, mas não limitado a um polímero celulósico, tal como hidroxipropilmetylcelulose, hidroxipropilcelulose ou hidroxietilcelulose. O aglutinante pode ser, por exemplo, uma hidroxipropilmetylcelulose de baixo peso molecular, uma hidroxipropilcelulose de baixo peso molecular ou uma hidroxietilcelulose de baixo peso molecular. Outros aglutinantes incluem, mas não são limitados a estes, polietileno glicol, um polímero acrílico, um copolímero acrílico, um copolímero enxertado de álcool polivinílico e polietileno glicol, um álcool polivinílico, ácido algínico, alginato de sódio, amido, amido pré-gelatinizado, sacarose, goma de guar, seus sais, seus derivados e suas combinações. Em certas modalidades, a composição farmacêutica pode incluir grânulos compreendendo um complexo de pelo menos um agente ativo e a resina de troca iônica, o aglutinante (por exemplo, uma hidroxipropilmetylcelulose de baixo peso molecular) e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável (por exemplo, uma mistura de mono-hidrato de lactose e celulose microcristalina), em que os grânulos são dispersos em um material da matriz (por exemplo, uma hidroxipropilmetylcelulose de alto peso molecular). De acordo com as várias modalidades, o aglutinante (por exemplo, hidroxipropilmetylcelulose) pode ter um peso molecular de cerca de 100 Da a menos de 1.000.000 Da, ou de cerca de 1.000 Da a cerca de 750.000 Da, ou de cerca de 5.000 Da a cerca de 500.000 Da, ou de cerca de 10.000 Da a cerca de 100.000 Da, ou de cerca de 12.000 Da a cerca de 50.000, ou de cerca de 16.000 Da a cerca de 20.000 Da, ou ao redor de 12.000 Da, ou ao redor de 14.000 Da, ou ao redor de 14.000 Da, ou ao redor de 16.000 Da, ou ao redor de 16.000 Da, ou ao redor de 20.000 Da, ou ao redor de 25.000 Da.

[0082] Os materiais aglutinantes adicionais incluem, mas não são limitados a estes, ceras naturais ou sintéticas, álcoois graxos (por exemplo, álcool laurílico, miristílico, estearílico, cetílico ou cetostearílico), ácidos graxos (incluindo, mas não limitados a estes, ésteres de ácidos graxos e glicerídeos de ácidos graxos, por exemplo, mono-, di- e tri-glicerídeos), gorduras hidrogenadas, hidrocarbonetos, ácido estearílico, materiais hidrofóbicos e hidrofílicos tendo cadeias principais de hidrocarboneto, acácia, tragacanto, sacarose, gelatina, glicose, materiais de celulose (por exemplo, hidroxipropilmetylcelulose de baixo peso molecular, metilcelulose e carboximetylcelulose de sódio (por exemplo, Tylose™)), silicato de magnésio alumínio, ácidos polissacarídicos, bentonitas, polivinilpirrolidona (povidona), polimetacrilatos e amido pré-gelatinizado (tal como National™ 1511 e Starch 1500) e suas combinações. As ceras adequadas incluem, por exemplo, cera de abelha, cera de glicose, cera de mamona, cera de carnaúba e outras substâncias semelhantes à cera. Uma substância "semelhante à cera" é definida como qualquer material que é normalmente sólido na temperatura ambiente e que possui um ponto de fusão de cerca de 30 °C a cerca de 100 °C. As composições farmacêuticas de acordo com a divulgação podem incluir um ou mais agentes de ligação e/ou adesivos na faixa de cerca de 0,5% a cerca de 25%, ou cerca de 0,75% a cerca de 15%, ou cerca de 1% a cerca de 10%, do peso total da formulação. Em certas modalidades da composição farmacêutica, uma hidroxipropilmetylcelulose de baixo peso molecular é utilizada como o aglutinante. O aglutinante (por exemplo, uma hidroxipropilmetylcelulose de baixo peso molecular) pode estar presente em uma faixa de cerca de 0,5% a cerca de 10%, ou cerca de 1% a cerca de 8% ou cerca de 2% a cerca de 4% do peso total da formulação.

[0083] Exemplos adicionais de aglutinantes que podem ser utilizados incluem, mas não são limitados a estes, hidrocarbonetos digerí-

veis de cadeia longa (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀) substituídos ou não substituídos, tais como ácidos graxos, álcoois graxos, ésteres glicerílicos de ácidos graxos, óleos minerais e vegetais, ceras naturais e sintéticas e polialquíleno glicóis. Em certas modalidades, hidrocarbonetos tendo um ponto de fusão que varia de cerca de 25 °C a cerca de 90 °C podem ser incluídos. Dos materiais aglutinantes de hidrocarboneto de cadeia longa, os álcoois graxos (alifáticos) podem ser incorporados na mistura de acordo com certas modalidades. Em outras modalidades, a mistura ou composição farmacêutica pode conter até 80% (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto digerível de cadeia longa.

Excipiente Farmaceuticamente Aceitável

[0084] A composição farmacêutica de acordo com a divulgação pode ainda incluir um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Exemplos de possíveis excipientes farmaceuticamente aceitáveis são descritos no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, 8th, Ed. (2017), que é aqui incorporado por referência. Os excipientes adequados incluem, mas não são limitados a estes, plastificantes, corantes, lubrificantes, lubrificantes térmicos, antioxidantes, agentes tamponantes, desintegrantes ou agentes de granulação, agentes de ligação, diluentes, deslizantes, antiaderentes, adoçantes, agentes quelantes, agentes de granulação, agentes de volume, aromatizantes, tensoativos, solubilizantes, estabilizantes, polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos, ceras, materiais lipofílicos, intensificadores de absorção, conservantes, absorventes, agentes de reticulação, polímeros bioadesivos, formadores de poros, agentes osmóticos, ácidos policarboxílicos ou suas combinações.

[0085] Exemplos de desintegrantes adequados incluem, mas não são limitados a estes, amido glicolato de sódio, argilas (tais como Veegum™ HV), celuloses (tais como celulose purificada, metilcelulose,

carboximetilcelulose de sódio e carboximetilcelulose), carboximetilcelulose de sódio reticulada, amido, polivinilpirrolidona reticulada (por exemplo, crospovidona), alginatos, amidos de milho, amidos de milho pré-gelatinizados (tais como National™ 1551 e National™ 1550), gomas (tais como ágar, guar, alfarroba, pectina e tragacanto) e suas misturas. Os desintegrantes podem ser adicionados em qualquer etapa adequada durante a preparação das composições farmacêuticas, tal como antes da granulação ou durante uma etapa de lubrificação antes da compressão ou encapsulação. As composições farmacêuticas como aqui descritas podem incluir um ou mais desintegrantes na faixa de cerca de 0,5% a cerca de 30%, ou cerca de 1% a cerca de 10% ou cerca de 2% a cerca de 6%, do peso total da formulação.

[0086] Os agentes de volume adequados incluem, mas não são limitados a estes, amidos (por exemplo, amido de milho), celulose microcristalina, lactose (por exemplo, mono-hidrato de lactose), sacarose, dextrose, manitol, fosfato de cálcio e fosfato de dicálcio.

[0087] De acordo com certas modalidades, as composições farmacêuticas podem incluir um plastificante. Os plastificantes podem interagir com materiais hidrofóbicos, resultando em uma viscosidade mais baixa da mistura em comparação com a mistura sem o plastificante quando medida nas mesmas condições. Certos plastificantes podem diminuir a temperatura de transição vítreia (T_g) dos materiais hidrofóbicos. Os plastificantes adequados incluem, mas não são limitados a estes, polímeros de baixo peso molecular, oligômeros, copolímeros, óleos, pequenas moléculas orgânicas, polióis de baixo peso molecular tendo hidroxilas alifáticas, plastificantes do tipo éster, éteres de glicol, poli(propileno glicol), polímeros de múltiplos blocos, polímeros de único bloco, poli(etileno glicol) de baixo peso molecular, plastificantes do tipo éster de citrato, triacetina, propileno glicol e glicerina. Tais plastificantes podem incluir etileno glicol, 1,2-butileno glicol, 2,3-

butileno glicol, estireno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol, tetraetileno glicol e outros compostos de poli(etileno glicol), éter monoisopropílico de monopropileno glicol, éter monoetílico de propileno glicol, éter monoetílico de etileno glicol, éter monoetílico de dietileno glicol, lactato de sorbitol, lactato de etila, lactato de butila, glicolato de etila, sebacato de dibutila, citrato de acetiltributila, citrato de trietila, citrato de acetil trietila, citrato de tributila e glicolato de alila. Em certas modalidades, o plastificante pode estar em uma quantidade de cerca de 5% ou menos, ou de cerca de 4% ou menos, ou de cerca de 2% ou menos, ou 0% (isto é, livre de plastificante), em relação ao peso total da composição.

[0088] Em pelo menos uma modalidade, a composição farmacêutica inclui um deslizante. Um deslizante é um excipiente que melhora as características de fluxo de um pó compressível, tal como ingredientes ou grânulos de comprimido. Os deslizantes adequados incluem, mas não são limitados a estes, dióxido de silício, dióxido de silício coloidal, e semelhantes.

[0089] Os diluentes adequados úteis nas composições farmacêuticas como aqui descritos incluem, mas não são limitados a estes, lactose (por exemplo, lactose (anidra), lactose (secada por pulverização), mono-hidrato de lactose), amido (por exemplo, amido diretamente compressível), manitol, sorbitol, mono-hidrato de dextrose, celulose microcristalina, di-hidrato de fosfato de cálcio dibásico, diluentes à base de sacarose, açúcar de confeiteiro, mono-hidrato de sulfato de cálcio monobásico, diidratado de sulfato de cálcio, tri-hidrato de lactato de cálcio granulado, dextratos (por exemplo, EmdexTM), dextrose (por exemplo, CereloseTM), inositol, sólidos de cereais hidrolisados tais como MaltronsTM e Mor-RexTM, amilose, celulose em pó (por exemplo, ElcemaTM), carbonato de cálcio, glicina, bentonita, polivinilpirrolidona, e similares. Em certas modalidades, as composições farmacêuticas descritas nesta invenção podem incluir os diluentes na faixa de cerca de

5% a cerca de 99%, ou de cerca de 25% a cerca de 90%, ou de cerca de 40% a cerca de 80%, do peso total da formulação. A lactose possui um ponto de fusão ao redor de 202 °C. A celulose microcristalina possui um ponto de queima de mais de 200 °C antes de alcançar um ponto de fusão e, portanto, também é adequada, pois não possui um baixo ponto de fusão.

[0090] Lubrificantes adequados incluem, mas não são limitados a estes, beenato de glicerila (Compritol™ 888), estearatos metálicos (por exemplo, estearatos de magnésio, cálcio e sódio), ácido esteárico, óleos vegetais hidrogenados (por exemplo, Sterotex™), talco, ceras tais como cera de abelha e carnaúba, sílica, sílica fumigada, sílica coloidal, estearato de cálcio, álcoois graxos de cadeia longa, ácido bórico, benzoato de sódio e acetato de sódio, cloreto de sódio, DL-leucina, polietileno glicóis (por exemplo, Carbowax™ 4000 e Carbowax™ 6000), oleato de sódio, benzoato de sódio, acetato de sódio, lauril sulfato de sódio, estearil fumarato de sódio (Pruv™), lauril sulfato de magnésio, ácido esteárico, álcool estearílico, óleo mineral, parafina, celulose microcristalina, glicerina, propileno glicol e suas combinações. Em certas modalidades, as composições farmacêuticas podem incluir um ou mais lubrificantes em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 10%, ou de cerca de 0,2% a cerca de 8%, ou de cerca de 0,25% a cerca de 5% do peso total da formulação. O estearato de magnésio é um lubrificante adequado para uso em certas modalidades das composições farmacêuticas. O estearato de magnésio possui um ponto de fusão ao redor de 90 °C. Embora o estearato de magnésio tenha um baixo ponto de fusão, ele pode ser utilizado em pequenas quantidades (por exemplo, ao redor de 0,5%) como lubrificante, sem afetar significativamente a estabilidade das formulações opioides periféricas da presente invenção.

[0091] Os antiaderentes adequados incluem, mas não são limita-

dos a estes, talco, amido de milho, dióxido de silicone coloidal (Cab-O-Sil™), DL-leucina, lauril sulfato de sódio e estearatos metálicos. Em certas modalidades, as composições farmacêuticas podem incluir um antiaderente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 15%, ou de cerca de 0,25% a cerca de 10%, ou de cerca de 0,5% a cerca de 5%, do peso total da formulação. O dióxido de silício coloidal é um agente antiaderente adequado para uso em algumas modalidades das composições farmacêuticas em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 10%, ou de cerca de 0,25% a cerca de 5%, ou de cerca de 0,5% a cerca de 2%, do peso total da formulação. O dióxido de silício coloidal possui um ponto de fusão ao redor de 1700 °C.

[0092] Outros excipientes (tais como corantes, aromas e adoçantes) podem ser utilizados nas modalidades das composições farmacêuticas, onde eles conferem pouco ou nenhum efeito deletério sobre a estabilidade da composição farmacêutica.

[0093] Em certas modalidades, a composição farmacêutica pode incluir um revestimento de película. O revestimento de película pode incluir, mas não é limitado a estes, hidroxipropilmetylcelulose, polietilenoglicol, álcool polivinílico ou uma mistura de dois ou mais destes. De acordo com certas modalidades, o revestimento de película pode fornecer um ganho de peso ao comprimido de cerca de 5% ou menos, ou cerca de 4% ou menos, ou cerca de 2% ou menos.

[0094] Em certas modalidades, a composição farmacêutica pode ainda compreender materiais adicionais para dissuadir o abuso, tal como agentes de gelação, agentes de amargura e/ou irritativos. Como exemplos não limitativos, o agente de gelação pode ser selecionado de açúcares, álcoois derivados de açúcar, amido, derivados de amido, tais como amido pré-gelatinizado, derivados de celulose, atapulgitas, bentonitas, dextrinas, alginatos, carragenina, gomas, pectinas, gelatina, caulim, lecitina, silicato de magnésio alumínio, carbômeros, car-

bopóis, polivinilpirrolidona, polietileno glicol, óxido de polietileno, álcool polivinílico, dióxido de silício, curdlana, furcelleran, clara de ovo em pó, lacto albumina, proteína de soja, quitosana, tensoativos tais como, mas não limitados a laurel sulfato de sódio, emulsificantes, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e suas misturas. Um exemplo não limitativo de amido pré-gelatinizado adequado para uso nas composições farmacêuticas aqui divulgadas é o produto vendido sob o nome comercial SWELSTAR MX-1 por Asahi Kasei. Um exemplo não limitativo de uma goma adequada para uso nas composições farmacêuticas aqui divulgadas é a goma xantana, tal como, por exemplo, o produto vendido sob o nome comercial XANTURAL 180 da CP Kelco. Como exemplos não limitativos, o agente de amargura pode ser selecionado de óleos aromatizantes, aromáticos flavorizantes, resinas oleosas, extratos vegetais, extratos de folhas, extratos de flores, extratos de frutas, derivados de sacarose, derivados de clorossacarose, sulfato de quinina, benzoato de denatônio, e suas misturas. Como exemplos não limitativos, o irritativo pode ser selecionado de tensoativos, capsaicina, análogos de capsaicina, e suas misturas.

Material da Matriz

[0095] Em várias modalidades, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode incluir pelo menos um material da matriz. Materiais da matriz adequados podem incluir, mas não são limitados a estes, polímeros hidrofílicos ou hidrofóbicos, tais como, por exemplo, gomas, éteres de celulose, ésteres de celulose, resinas acrílicas, materiais à base de proteínas, náilon, cloreto de polivinila, amido e/ou polivinil pirrolidona. Polímeros solúveis em água adequados incluem, mas não são limitados a estes, polivinil pirrolidona, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetyl celulose, hidroxietil celulose, hidroximetil celulose, poli(álcoois vinílicos), alginatos, polidextrose, carboximetileno, hidroxialquil celulose hidrogenada e/ou éter de hidroxipropilmetyl

celulose. Os polímeros insolúveis em água ou parcialmente insolúveis em água adequados incluem, mas não são limitados a estes, cloreto de polivinila, etil celulose, metil celulose, carboximetil celulose, acetatos de celulose, acetato ftalatos de celulose, álcool etileno vinílico, ácido algínico e/ou seus derivados, copolímeros de ácido acrílico e/ou ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metila, copolímeros de metacrilato de etóxi etila, metacrilatos de cianoetila, copolímeros de metacrilato de aminoalquila, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímeros de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilatos de metila), poli(anidridos metacrílicos), metacrilatos de metila, polimetacrilatos, copolímero de poli(metacrilato de metila), poliacrilamidas, copolímeros de metacrilato de aminoalquila e/ou copolímeros de metacrilato de glicidila.

[0096] Outros materiais da matriz adequados incluem, mas não são limitados a estes, hidrocarbonetos digestíveis, substituídos ou não substituídos de cadeia longa (C₈-C₅₀, em particular C₁₂-C₄₀) tais como, por exemplo, ácidos graxos, álcoois graxos (álcool laurílico, miristílico, estearílico, cetoestearílico, cerílico ou cetílico), ésteres de glicerol de ácidos graxos (Witepsol, monoestearato de glicerol), óleos minerais e vegetais (óleo de rícino hidrogenado) e/ou ceras (ceras de parafina, ceras de silicone, ceras de abelha, ceras de mamona, ceras de carnaúba e/ou ceras Glyco).

[0097] De acordo com certas modalidades, as composições farmacêuticas como aqui descritas podem incluir uma hidroxipropilmetilcelulose de alto peso molecular, um óxido de polietileno de alto peso molecular, uma hidroxietilcelulose de alto peso molecular, uma hidroxipropilcelulose de alto peso molecular, uma metilcelulose de alto peso molecular, um alginato, um carbopol (ácido poliacrílico), um polimetacrilato, uma cera, cera de carnaúba, cera de abelha, alginato de glicerina (Gelucire®), glicerídio poliglicolizado e suas combinações. De

acordo com as várias modalidades das composições farmacêuticas aqui descritas, os componentes de alto peso molecular podem ter um peso molecular de pelo menos 1.000.000 Da, ou pelo menos 2.000.000 Da, ou pelo menos 5.000.000 Da, ou pelo menos 7.500.000 Da ou pelo menos 10.000.000 Da, ou cerca de 1.000.000 Da a cerca de 10.000.000 Da, ou cerca de 2.000.000 Da a cerca de 7.500.000 Da, ou cerca de 3.000.000 Da a cerca de 5.000.000 Da. As composições farmacêuticas como aqui descritas podem conter cerca de 1% a cerca de 90% (por cento em peso) de um ou mais dos polímeros hidrofílicos ou hidrofóbicos como um material da matriz.

Formas de Dosagem

[0098] As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem estar na forma de dosagem oral sólida, tal como um comprimido ou cápsula farmaceuticamente aceitável. Tipicamente, as misturas ou combinações de partículas ou grânulos secos contendo, por exemplo, (1) a mistura ou complexo do pelo menos um agente ativo e do material de troca iônica, (2) o aglutinante, (3) o material da matriz e (4) opcionalmente, excipientes, são prensados em comprimidos ou encapsulados em cápsulas farmaceuticamente aceitáveis. Alternativamente, as misturas ou combinações de partículas ou grânulos secos podem compreender (1) um revestimento da mistura ou complexo e um aglutinante em (2) um substrato, que pode ou não compreender o mesmo ou um agente ativo diferente como a mistura ou complexo, (3) um material da matriz em que os substratos estão dispersos no material da matriz e (4) opcionalmente, excipientes, que podem depois ser prensados em comprimidos ou encapsulados em cápsulas farmaceuticamente aceitáveis.

[0099] As composições farmacêuticas aqui divulgadas podem compreender formas de dosagem de liberação controlada preparadas utilizando qualquer método adequado conhecido na técnica.

Métodos de Fabricação

[00100] A presente invenção também fornece métodos de preparação da composição farmacêutica aqui divulgada, compreendendo (i) combinar pelo menos um agente ativo e um material de troca iônica para formar uma mistura ou um complexo do pelo menos um agente ativo e o material de troca iônica, (ii) combinar a mistura ou complexo com um aglutinante; (iii) opcionalmente formar grânulos da mistura ou complexo e do aglutinante; (iv) dispersar a mistura ou complexo e o aglutinante (por exemplo, como grânulos) em um material da matriz e (iv) incorporar a matriz resultante em uma composição farmacêutica, em que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, fornece ao paciente um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas, ou pelo menos cerca de 12 horas, ou pelo menos cerca de 24 horas.

[00101] Referindo-se às Figuras 1 e 2, de acordo com várias modalidades, a presente invenção fornece composições farmacêuticas, tais como comprimidos e cápsulas, em que (a) uma mistura 100 de pelo menos um agente ativo 105 e resina de troca iônica 110 é formada na ausência de um meio aquoso ou (b) um complexo 200 de pelo menos um agente ativo 205 e resina de troca iônica 215 é formado na presença de um meio aquoso 210.

[00102] Como tal, em pelo menos uma modalidade, os métodos de preparação das composições farmacêuticas aqui divulgadas compreendem (i) preparar uma mistura aquosa mediante a combinação do pelo menos um agente ativo, do material de troca iônica, de um aglutinante e de um meio aquoso; e (ii) secar a mistura aquosa. O pelo menos um agente ativo, o material de troca iônica, o aglutinante e o meio aquoso podem ser combinados em qualquer ordem. Em certas modalidades, no entanto, a preparação da mistura aquosa compreende (i) preparar uma solução do agente ativo no meio aquoso, (ii) adicionar o

material de troca iônica à solução e (iii) adicionar o aglutinante à solução.

[00103] Em pelo menos uma modalidade, o pelo menos um agente ativo é adicionado ao meio aquoso em uma quantidade tal que eles formam uma solução tendo uma concentração do pelo menos um agente ativo no meio aquoso que varia, como exemplos não limitativos, de cerca de 10 mg/ml a cerca de 100 mg/ml, de cerca de 20 mg/ml a cerca de 90 mg/ml, de cerca de 30 mg/ml a cerca de 80 mg/ml, de cerca de 40 mg/ml a cerca de 70 mg/ml ou de cerca de 50 mg/ml a cerca de 60 mg/ml (etapa 305). Em pelo menos uma modalidade, a concentração do pelo menos um agente ativo no meio aquoso é de cerca de 50 mg/ml.

[00104] Em pelo menos uma modalidade, o material de troca iônica é adicionado ao pelo menos um agente ativo em uma quantidade tal que a relação em peso do material de troca iônica para o pelo menos um agente ativo na mistura (com ou sem um meio aquoso) varia, como exemplos não limitativos, de cerca de 1:1 a cerca de 20:1 ou de cerca de 1:1 a cerca de 10:1, tal como de cerca de 4:1 a cerca de 6:1 ou de cerca de 3:1 a cerca de 5:1. Em pelo menos uma modalidade, o material de troca iônica e o pelo menos um agente ativo são combinados em uma relação em peso selecionada de cerca de 2:1, de cerca de 3:1, de cerca de 4:1, de cerca de 5:1, de cerca de 6:1, de cerca de 7:1, de cerca de 8:1, de cerca de 9:1, de cerca de 10:1, de cerca de 11:1, de cerca de 12:1, de cerca de 13:1, de cerca de 14:1, de cerca de 15:1, de cerca de 16:1, de cerca de 17:1, de cerca de 18:1, de cerca de 19:1 e de cerca de 20:1. Em pelo menos uma modalidade, a relação em peso do material de troca iônica para o pelo menos um agente ativo é de cerca de 5:1 quando o material de troca iônica e o pelo menos um agente ativo são misturados.

[00105] Em pelo menos uma modalidade, o método compreende

deixar a mistura aquosa do pelo menos um agente ativo, do material de troca iônica e de um meio aquoso repousar durante um período de cerca de 24 horas ou menos, cerca de 12 horas ou menos, cerca de 8 horas ou menos, cerca de 4 horas ou menos, cerca de 2 horas ou menos, cerca de 1,5 hora ou menos, cerca de 1 hora ou menos, cerca de 50 minutos ou menos, cerca de 45 minutos ou menos, cerca de 45 minutos ou menos, cerca de 30 minutos ou menos. Em pelo menos uma modalidade, a mistura aquosa em repouso é agitada, por exemplo, através de agitação ou sacudidela, durante pelo menos uma parte do tempo e, em pelo menos algumas modalidades, o tempo todo, antes da secagem. Em conformidade, em pelo menos uma modalidade, a mistura aquosa é deixada repousar, enquanto se mistura, durante cerca de 2 horas. Em pelo menos uma modalidade, no entanto, não é necessário deixar a mistura aquosa repousar antes da secagem.

[00106] Em pelo menos uma modalidade, depois de combinar o pelo menos um agente ativo, o material de troca iônica e o meio aquoso, a mistura aquosa resultante é secada, como exemplos não limitativos, por meio de secagem por pulverização, secagem superior ou secagem de ar forçado tal como em um secador de leito fluido ou em um forno, ou qualquer outro método de secagem adequado conhecido na técnica durante um período de tempo que varia, por exemplo, de cerca de 15 minutos a cerca de 12 horas, de cerca de 1 hora a cerca de 4 horas ou de cerca de 1 hora a 2 horas. Em pelo menos uma modalidade, a mistura aquosa resultante é secada em um secador de leito fluido durante cerca de 1 hora.

[00107] Em pelo menos uma modalidade, após a combinação do pelo menos um agente ativo, do material de troca iônica, do aglutinante e do meio aquoso, a mistura aquosa resultante é secada, como exemplos não limitativos, por meio de granulação por pulverização, secagem por pulverização, secagem superior ou secagem por ar for-

çado tal como em um secador de leito fluido ou em um forno, ou qualquer outro método de secagem adequado conhecido na técnica. A mistura aquosa pode ser secada durante um período de tempo que varia, por exemplo, de cerca de 15 minutos a cerca de 12 horas, de cerca de 1 hora a cerca de 4 horas ou de cerca de 1 hora a cerca de 2 horas. Em pelo menos uma modalidade, a mistura aquosa resultante é secada em um secador de leito fluido durante cerca de 1 hora.

[00108] Um ou mais substratos podem ser incorporados. Em pelo menos um exemplo não limitativo, o substrato compreende esferas ou partículas de açúcar, e uma mistura do complexo de pelo menos um agente ativo e do material de troca iônica e do aglutinante, é misturada com as esferas ou partículas de açúcar, formando assim uma granulação de substrato-complexo ou uma composição de complexo- substrato. Em pelo menos uma outra modalidade, o substrato pode compreender um segundo agente ativo, tal como, por exemplo, acetaminofeno na forma granular, de tal modo que a mistura resulte em uma granulação ou composição de complexo-substrato compreendendo pelo menos dois agentes ativos.

[00109] Em pelo menos uma modalidade, a granulação ou composição do complexo-substrato é incorporada na composição farmacêutica sem lavagem ou enxágue. No entanto, a lavagem e o enxágue não são excluídos do escopo da divulgação.

[00110] A Figura 3 é um fluxograma de um método exemplar 300 para a preparação de uma composição farmacêutica compreendendo um complexo de um agente ativo e um material de troca iônica de acordo com uma modalidade exemplar da presente invenção. Como mostrado na Figura 3, o método 300 pode incluir a combinação de pelo menos um agente ativo (tal como, por exemplo, cloridrato de oxicodeona) e um meio aquoso (tal como, por exemplo, água) para formar uma mistura (etapa 305) tendo, por exemplo, uma concentração do

pelo menos um agente ativo no meio aquoso de cerca de 10 mg/ml a cerca de 200 mg/ml, ou de cerca de 50 mg/ml a cerca de 150 mg/ml, de cerca de 75 mg/ml a cerca de 110 mg/ml, ou ao redor de 110 mg/ml. O método 300 também pode incluir a adição de um material de troca iônica (tal como, por exemplo, AMBERLITE® IRP69) à mistura enquanto se agita para formar uma pasta fluida ou suspensão (etapa 310). O método 300 pode ainda incluir a adição de um aglutinante à pasta fluida ou suspensão (etapa 315). O método 300 pode ainda incluir a secagem da pasta fluida ou suspensão, por exemplo, durante um processo de granulação por pulverização ou em um secador de leito fluido durante um período de tempo que varia, por exemplo, de cerca de 15 minutos a cerca de 12 horas, tal como ao redor de 2 horas (etapa 320). Opcionalmente, o método 300 pode incluir a combinação da pasta fluida ou suspensão tendo o aglutinante com pelo menos um excipiente (etapa 325), por exemplo, durante um processo de granulação por pulverização para formar grânulos. O método 300 pode ainda incluir a dispersão da pasta fluida ou suspensão contendo o aglutinante e, opcionalmente, pelo menos um excipiente (por exemplo, como grânulos), em um material da matriz (etapa 330). O método 300 pode incluir a compressão da mistura seca resultante em comprimidos ou o encapsulamento da mistura seca resultante em cápsulas (etapa 335).

[00111] A Figura 4 é um fluxograma de um método exemplar 400 para a preparação de uma composição farmacêutica compreendendo um complexo de pelo menos um agente ativo e um material de troca iônica, de acordo com uma modalidade exemplar da presente invenção. Como mostrado na Figura 4, o método 400 pode incluir a combinação de pelo menos um agente ativo (tal como, por exemplo, cloridrato de oxicodona) e um meio aquoso (tal como, por exemplo, água) para formar uma mistura (etapa 405) tendo, por exemplo, uma concentração de pelo menos um agente ativo no meio aquoso de cerca de 10

mg/ml a cerca de 100 mg/ml, ou ao redor de 50 mg/ml. O método 400 também pode incluir a adição de um material de troca iônica (tal como, por exemplo, AMBERLITE® IRP69) à mistura enquanto se agita para formar uma pasta fluida ou suspensão (etapa 410). O método 400 pode ainda incluir a adição de um aglutinante à pasta fluida (etapa 415). O método 400 pode ainda incluir a combinação da pasta fluida ou suspensão tendo o aglutinante com um substrato (tal como, por exemplo, partículas ou grânulos de um segundo agente ativo, esferas de açúcar, ou qualquer outro substrato adequado conhecido na técnica) e secagem (etapa 420). Em pelo menos uma modalidade, a etapa 420 pode compreender a combinação da pasta fluida ou da suspensão e o substrato através da granulação por pulverização, secagem por pulverização ou pulverização superior da pasta fluida ou suspensão no substrato utilizando um secador de leito fluido durante um período de tempo adequado para formar uma granulação ou composição de complexo-substrato seca, em que o período de tempo adequado pode variar, por exemplo, de cerca de 15 minutos a cerca de 12 horas, de cerca de 1 hora a cerca de 4 horas ou de cerca de 1 hora a cerca de 2 horas. Em pelo menos uma modalidade da etapa 420, a pasta fluida ou suspensão é misturada com o substrato e secada em um secador de leito fluido durante cerca de 1 hora para formar uma composição de complexo-substrato. O método 400 pode opcionalmente incluir a adição de pelo menos um excipiente à composição de complexo-substrato (etapa 425) e a compressão da mistura resultante em comprimidos ou encapsulamento da mistura resultante em cápsulas (etapa 430).

[00112] Em pelo menos uma modalidade, os métodos de preparação das composições farmacêuticas aqui divulgadas compreendem a combinação de pelo menos um agente ativo e o material de troca iônica para formar uma mistura. Em tal pelo menos uma modalidade, o método compreende a mistura do pelo menos um agente ativo, do ma-

terial de troca iônica, do aglutinante e do material da matriz na ausência de um meio aquoso e a formação de uma composição farmacêutica através, como exemplos não limitativos, da granulação da mistura seca resultante para formar grânulos e da compressão dos grânulos em comprimidos ou do carregamento das cápsulas com os grânulos utilizando qualquer técnica adequada conhecida na especialidade. Em pelo menos uma modalidade opcional, a mistura do pelo menos um agente ativo e do material de troca iônica pode ser combinada com (1) um substrato compreendendo um agente ativo que é igual ou diferente do pelo menos um agente ativo e (2) excipientes opcionais como aqui divulgados para formar uma mistura seca que pode ser granulada antes da compressão em comprimidos ou encapsulamento em cápsulas utilizando qualquer técnica adequada conhecida na especialidade.

Métodos de Uso

[00113] A presente invenção refere-se aos métodos de tratamento da dor, compreendendo a administração a um paciente com sua necessidade de uma composição farmacêutica divulgada nesta invenção, tal como, por exemplo, uma composição farmacêutica compreendendo um analgésico opioide ou um analgésico opioide juntamente com acetaminofeno ou outro não anti-inflamatório esteroide, em que o analgésico opioide forma uma mistura ou um complexo com um material de troca iônica como aqui descrito.

[00114] A presente invenção também se refere aos métodos de tratamento de transtorno do déficit de atenção (TDAH) compreendendo a administração a um paciente com sua necessidade de uma composição farmacêutica aqui divulgada, tal como, por exemplo, uma composição farmacêutica que compreende uma mistura ou um complexo de um estimulante do sistema nervoso central e um material de troca iônica como aqui descrito.

[00115] A presente invenção refere-se ainda aos métodos para dis-

suadir o abuso de um fármaco suscetível ao abuso (tal como, por exemplo, agonistas de opioide) compreendendo a preparação de uma composição farmacêutica divulgada nesta invenção, tal como, por exemplo, uma composição farmacêutica que compreende uma mistura ou um complexo de um agonista de opioide e um material de troca iônica como aqui descrito.

[00116] Os seguintes exemplos ilustram as várias modalidades da presente invenção. Eles não se destinam a ser interpretados para limitar as reivindicações de qualquer maneira seja qual for.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Método Exemplar para a Fabricação de Comprimidos Resinados de HCl de Oxicodona

[00117] As composições de comprimido compreendendo a formulação apresentada na Tabela 1 foram preparadas de acordo com o procedimento geral apresentado abaixo.

Tabela 1

item #	Ingredientes	Função	mg/Tab	%/Tab	g/batelada
1	HCl de Oxicodona	API	60,00	8,00	84,00
2	Amberlite IRP69	Resina de Troca Catiônica	176,50	23,53	247,10
3	Água Purificada	Solvente	0,00	0,00	755,00
4	Pharmacoat 603	Aglutinante	12,00	1,60	16,80
5	Mono-hidrato de Lactose	Carga	150,00	20,00	210,00
6	MCC101	Carga	150,00	20,00	210,00
7	Methocel K4M	Polímero de controle da taxa (Material da Matriz)	192,00	25,60	268,80
8	Estearato de Mg	Lubrificante	9,50	1,27	13,30
Total			750,00	100,00	1875,00

1. Dissolver cloridrato de oxicodona em água (por exemplo, água purificada) para formar, por exemplo, uma solução de 60 mg/ml de cloridrato de oxicodona/água.
2. Formar uma pasta fluida através da adição da resina AMBERLITE® IRP69 à solução de cloridrato de oxicodona/água, enquanto se agita, em uma quantidade tal que a relação em peso da resina de troca iônica para o agente ativo na pasta fluida resultante seja ao redor de 3:1. Continue a agitação da pasta fluida durante pelo menos 2 horas.
3. Combinar a pasta fluida com um aglutinante (por exemplo, um HPMC de baixo peso molecular).
4. Granular através da pulverização superior da pasta fluida (granulação por pulverização) sobre uma mistura de mono-hidrato de lactose e celulose microcristalina utilizando um secador de leito fluido para formar uma granulação ou composição de complexo-substrato seca contendo grânulos do complexo de HCl de oxicodona/resina, HPMC de baixo peso molecular, mono-hidrato de lactose e celulose microcristalina.
5. Combinar os grânulos da etapa 4 com HPMC de alto peso molecular e subsequentemente misturar com estearato de magnésio utilizando um misturador de estrutura dupla em balança de laboratório.
6. Comprimir a mistura resultante para formar comprimidos ovais utilizando uma prensa rotativa de comprimido para formar comprimidos tendo uma forma oval de 0,3040 x 0,7380 pol, cada comprimido tendo um peso total de 750 mg, 60 mg de HCl de oxicodona e uma dureza de cerca de 7 kP a cerca de 12 kP.

Exemplo 2

Capacidade de Seringa de Cloridrato de Oxicodona de Comprimidos Resinados de 60 mg de HCl de Oxicodona em Solventes Aquosos

[00118] Os comprimidos resinados de acordo com as composições

farmacêuticas e métodos aqui descritos contendo 60 mg de cloridrato de oxicodona foram testados quanto à capacidade de seringa de HCl de oxicodona em água da bica e solução salina sob condições tanto de temperatura ambiente (ou seja, ao redor de 20 °C a 25 °C, ou ao redor de 21 °C) quanto de temperatura elevada (ou seja, 95 °C). Para testar quanto a capacidade de seringa de HCl de oxicodona na água da bica, um comprimido foi esmagado utilizando um almofariz e pilão e depois colocado em um recipiente. Dez ml de água da bica na temperatura ambiente foram adicionados ao frasco de cintilação de 20 ml e os conteúdos misturados por agitação vigorosa durante cerca de 2 minutos. Uma seringa tendo uma agulha de calibre 21 foi então inserida na mistura resultante com uma bola de algodão sendo utilizada como um filtro e o êmbolo puxado manualmente durante um período de tempo que não excedeu 5 minutos. Os conteúdos dentro da seringa foram então medidos e analisados utilizando a cromatografia em fase líquida de alta eficiência (HPLC).

[00119] Este procedimento foi repetido utilizando solução salina como solvente no lugar da água da bica. Além disso, para cada solvente, o procedimento foi repetido com a etapa adicional de aumentar a temperatura dos conteúdos do recipiente de 10 ml da temperatura ambiente até a ebulição (por exemplo, 95 °C) antes de inserir a seringa.

[00120] Os resultados dos estudos de capacidade de seringa são apresentados na Tabela 2. A coluna de "Quant. Aspirada" lista o volume do conteúdo total da mistura aspirado ou extraído na seringa. A coluna de "% de HCl de Oxicodona Extraído" apresenta a quantidade de HCl de oxicodona presente na seringa (por exemplo, como medido por HPLC) em relação à quantidade total de HCl de oxicodona originalmente no comprimido.

TABELA 2

Solvente	Ensaio	Quant. Aspirada (ml)	% de HCl de Oxicodona Extraído
Água da bica (temperatura ambiente)	1	0	0
Água da bica (95 °C)	1	0	0
Solução Salina (temperatura ambiente)	1	0	0
Solução Salina (95 °C)	1	< 0,5	1,62
	2	< 0,5	2,37
	3	< 0,5	1,06

Exemplo 3**Extração de Alto Volume de Solvente de Cloridrato de Oxicodona de Comprimidos Resinados de 60 Mg de HCl de Oxicodona em Água**

[00121] Os comprimidos resinados de acordo com as composições farmacêuticas e métodos aqui descritos contendo 60 mg de cloridrato de oxicodona foram testados com relação à extração de solvente. Neste estudo de extração de solvente, os comprimidos resinados foram moídos e colocados em um recipiente. Cem ml de água da bica na temperatura ambiente ou 95 °C foram adicionados ao recipiente. Os conteúdos do recipiente foram misturados utilizando um agitador em velocidade média durante 5 min, 10, min, 20 min, 60 min e 360 min. Os conteúdos dentro do recipiente foram então medidos e analisados utilizando a HPLC.

[00122] Os resultados do estudo de extração de alto volume de solvente são apresentados na TABELA 3. A coluna "Quantidade %" lista a porcentagem de HCl de oxicodona que pode ser recuperada do comprimido contendo 60 mg de HCl de oxicodona.

TABELA 3

Amostra	Tempo de extração na RT (min)	Quantidade %	Tempo de extração a 95 °C (Min)	Quantidade %
Comprimido de HCl de oxicodona ER, 60 mg	5	11,72%	5	11,51%
	10	16,58%	10	17,13%
	20	20,23%	20	11,48%
	60	20,23%	60	12,18%
	360	13,01%	360	16,00%

Exemplo 4**Perfil de Dissolução dos Comprimidos Resinados contendo HCl de Oxicodona de 60 mg**

[00123] O teste de dissolução dos comprimidos resinados de HCl de oxicodona de 60 mg de liberação prolongada, preparados conforme apresentado no Exemplo 1, foi conduzido utilizando um USP Apparatus 1 equipado com uma mola horizontal na parte superior de cada cesto para evitar a adesão do comprimido, operando a 100 RPM, onde os comprimidos são dissolvidos em 900 ml de fluido gástrico simulado (0,1 N HCl) sem enzimas. Os dados de dissolução para os comprimidos são apresentados na TABELA 4 e o perfil de dissolução é mostrado na FIG. 5.

TABELA 4

Descrição da Amostra	% de HCl de Oxicodona Dissolvido						
	0	60	120	240	360	480	720
Rep1	0	5,35	8,37	13,23	17,31	21,24	28,85
Rep2	0	5,05	7,85	12,32	16,27	20,03	27,32
Rep3	0	5,03	7,74	12,18	16,13	19,84	27,06
Rep4	0	5,00	7,66	12,04	15,99	19,68	26,91
Rep5	0	5,26	8,03	12,59	16,6	20,58	27,99
Rep6	0	5,17	7,89	12,47	16,43	20,17	27,44

Descrição da Amostra	% de HCl de Oxicodona Dissolvido						
	0	60	120	240	360	480	720
Min	0	5	8	13	17	21	29
Max	0	5	8	12	16	20	27
Média	0	5	8	12	16	20	28
Desvio Pad. Rel.	n/a	2,7	3,2	3,4	2,9	2,8	2,6

Exemplo 5 (Profilático)

Perfil de Dissolução de Comprimidos Resinados contendo HCl de Oxicodona

[00124] Os comprimidos resinados de HCl de oxicodona de 60 mg de liberação prolongada podem ser preparados substancialmente como apresentado no Exemplo 1, exceto com menos Methocel K4M, ou um material da matriz tendo um peso molecular mais baixo do que o Methocel K4M e/ou com carboximetil celulose de sódio como um material da matriz. O teste de dissolução pode ser realizado utilizando um USP Apparatus 1 equipado com uma mola horizontal que atravessa a parte superior de cada cesto para evitar a aderência do comprimido, operando em 100 RPM, onde os comprimidos são dissolvidos em 900 ml de fluido gástrico simulado (HCl 0,1 N) sem enzimas. Os parâmetros acima podem ser otimizados para liberar cerca de 10% a cerca de 45% de agente ativo após 1 hora, cerca de 12,5% a cerca de 55% (em peso) de agente ativo após 2 horas, cerca de 25% a cerca de 65% (em peso) de ativo agente após 4 horas, cerca de 45% a cerca de 85% (em peso) de agente ativo após 6 horas e cerca de 55% a cerca de 95% (em peso) de agente ativo após 8 horas e, opcionalmente, ao redor de 75% a 100% (em peso) de agente ativo após 12 horas, quando medido pela dissolução *in vitro* em um USP Apparatus 2 (pás) ao redor de 50 rpm em cerca de 900 ml de fluido gástrico simulado em torno de 37 °C.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

uma mistura compreendendo:

pelo menos um agente ativo;

uma resina de troca iônica;

um aglutinante; e

um material de matriz,

sendo que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, supre o paciente com um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que libera:

cerca de 10% a cerca de 45% de agente ativo após 1 hora,

de cerca de 12,5% a cerca de 55% (em peso) de agente ativo após 2 horas,

de cerca de 25% a cerca de 65% (em peso) de agente ativo após 4 horas,

de cerca de 45% a cerca de 85% (em peso) de agente ativo após 6 horas, e

de cerca de 55% a cerca de 95% (em peso) de agente ativo após 8 horas;

e, opcionalmente, cerca de 75% a 100% (em peso) de agente ativo após 12 horas, quando medida através da dissolução *in vitro* em um Aparelho USP 2 (pás) a cerca de 50 rpm em cerca de 900 mL de fluido gástrico simulado em cerca de 37 °C.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que libera cerca de 10% ou menos do pelo menos um agente ativo dentro de cerca de 20 minutos,

conforme medido pela dissolução *in vitro* em um Aparelho USP 2 (pás) a cerca de 50 rpm em cerca de 900 mL de água em torno de 37 °C.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que libera cerca de 20% ou menos do pelo menos um agente ativo dentro de cerca de 45 minutos, conforme medido através da dissolução *in vitro* em um Aparelho USP 2 (pás) a cerca de 50 rpm e, cerca de 900 mL de água em torno de 37 °C.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que libera cerca de 10% ou menos do pelo menos um agente ativo dentro de cerca de 20 minutos, conforme medido pela dissolução *in vitro* em um Aparelho USP 2 (pás) a cerca de 50 rpm em cerca de 900 mL de etanol a 40% em água v/v em torno de 37 °C.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que libera cerca de 20% ou menos do pelo menos um agente ativo dentro de cerca de 45 minutos, conforme medido através da dissolução *in vitro* em um Aparelho USP 2 (pás) a cerca de 50 rpm em cerca de 900 mL em etanol a 40% em água v/v em torno de 37 °C.

7. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente ativo compreende um fármaco suscetível a abuso.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o fármaco suscetível a abuso é selecionado do grupo que consiste em dronabinol, seus derivados e suas misturas.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o fármaco suscetível a abuso compreende um agonista de opioide.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o agonista de opioide é selecionado do grupo que consiste em oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, tramadol, tapentadol, fentanila, e seus sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis, e suas misturas.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o agonista de opioide é selecionado do grupo que consiste em cloridrato de oxicodona, bitartarato de hidrocodona e cloridrato de hidromorfona.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que ainda compreende pelo menos um segundo agente ativo.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um segundo agente ativo compreende um analgésico não opioide.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o analgésico não opioide é selecionado entre agentes anti-inflamatórios não esteroides e acetaminofeno.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um segundo agente ativo compreende um antagonista do agente ativo.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o antagonista é selecionado do grupo que consiste em naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfano, buprenorfina, seus sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis, e suas misturas.

17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que o antagonista é selecionado do

grupo que consiste em naltrexona, naloxona, seus sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis, e suas misturas.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que o antagonista é cloridrato de naltrexona ou cloridrato de naloxona.

19. Uso de pelo menos um agente ativo compreende um fármaco suscetível a abuso, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de uma composição farmacêutica para tratamento da dor.

20. Método para preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreende:

formar uma mistura compreendendo:

pelo menos um agente ativo,

uma resina de troca iônica, e

um aglutinante; e

formar uma matriz compreendendo a mistura e um material da matriz,

sendo que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, supri o paciente com um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas.

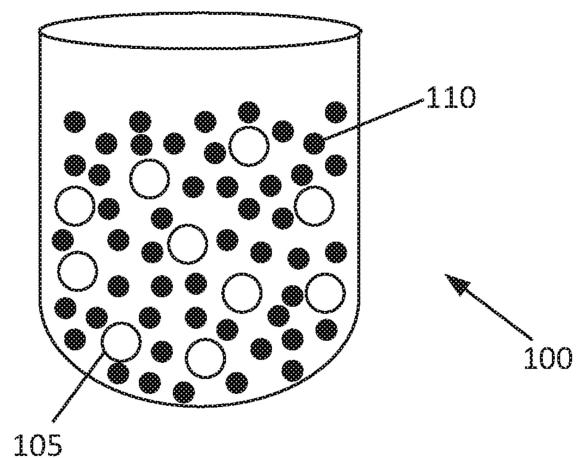


FIG. 1

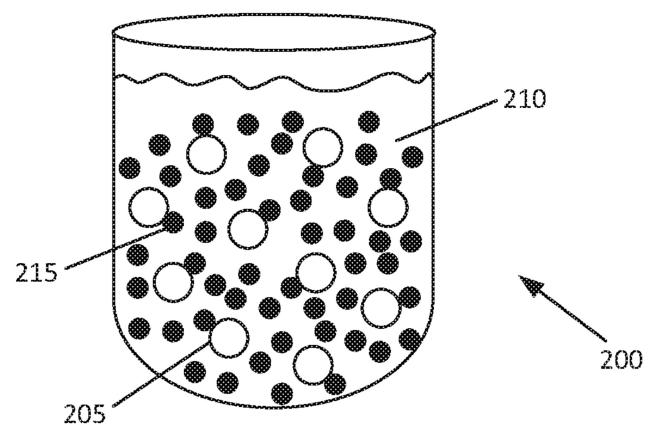


FIG. 2

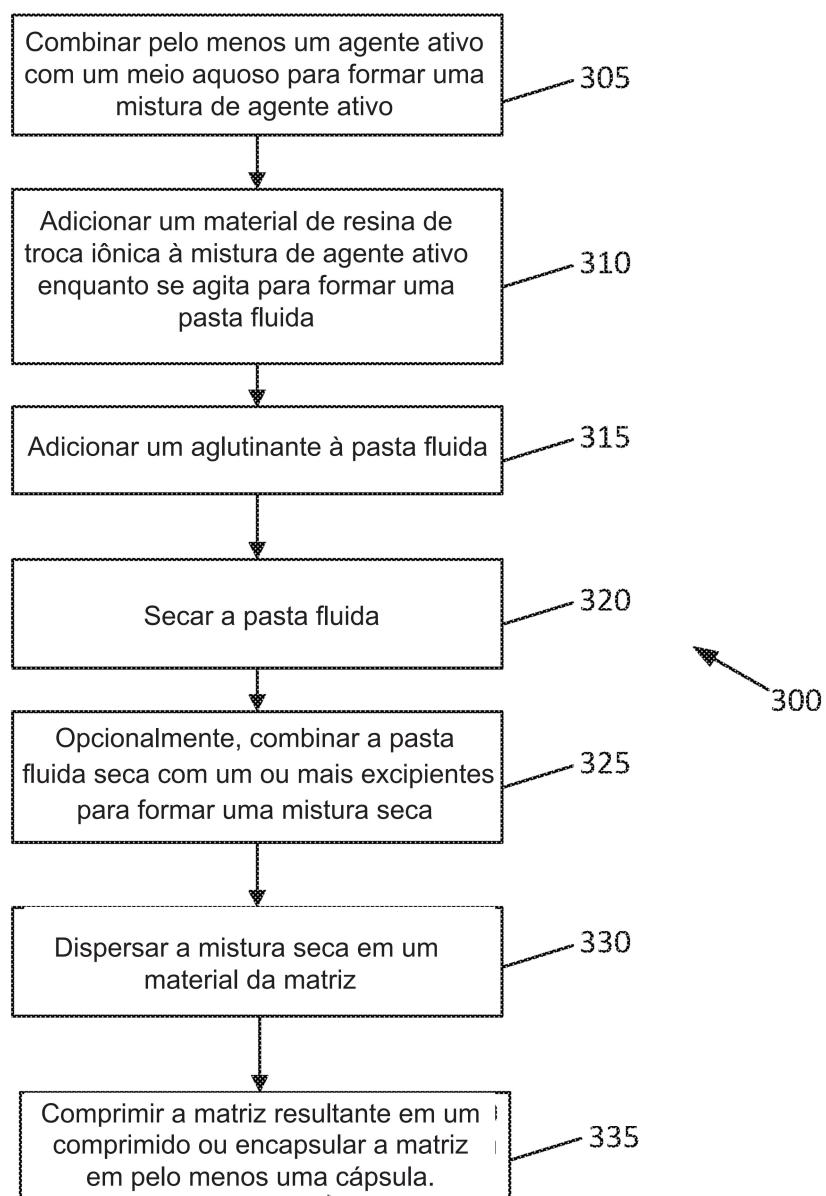


FIG. 3

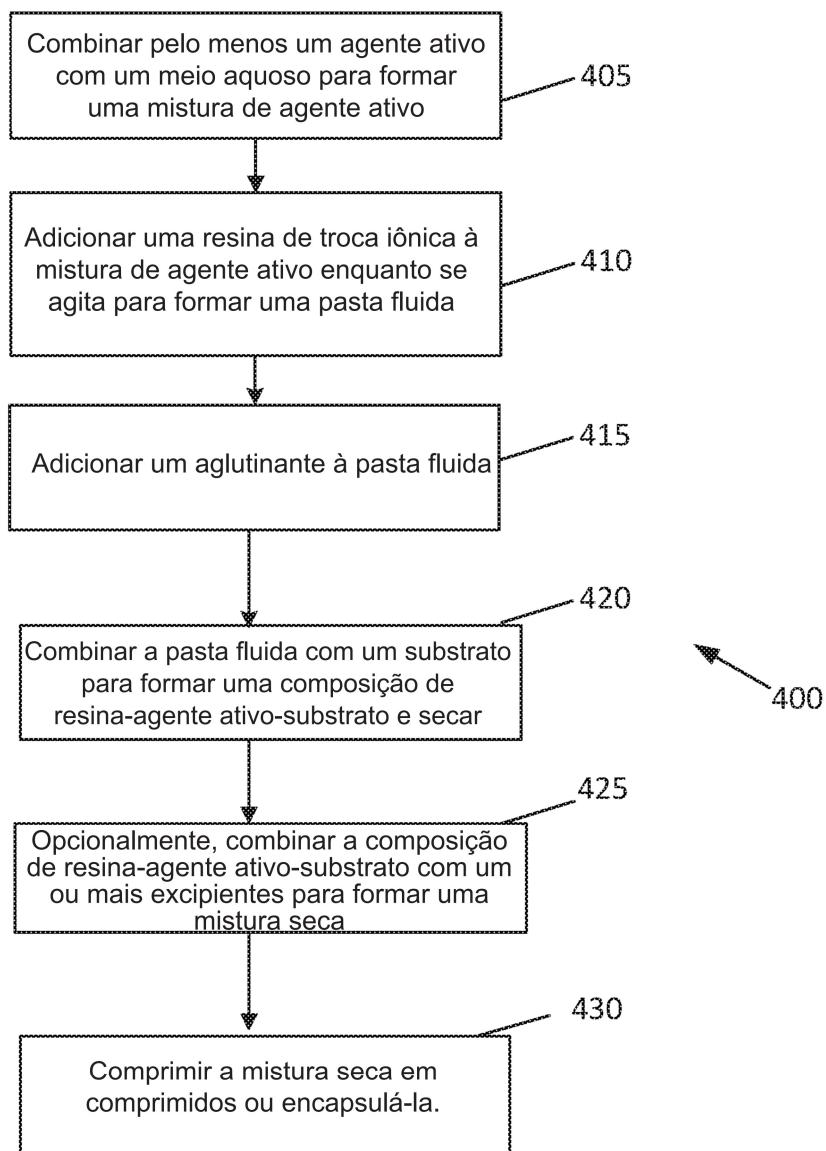
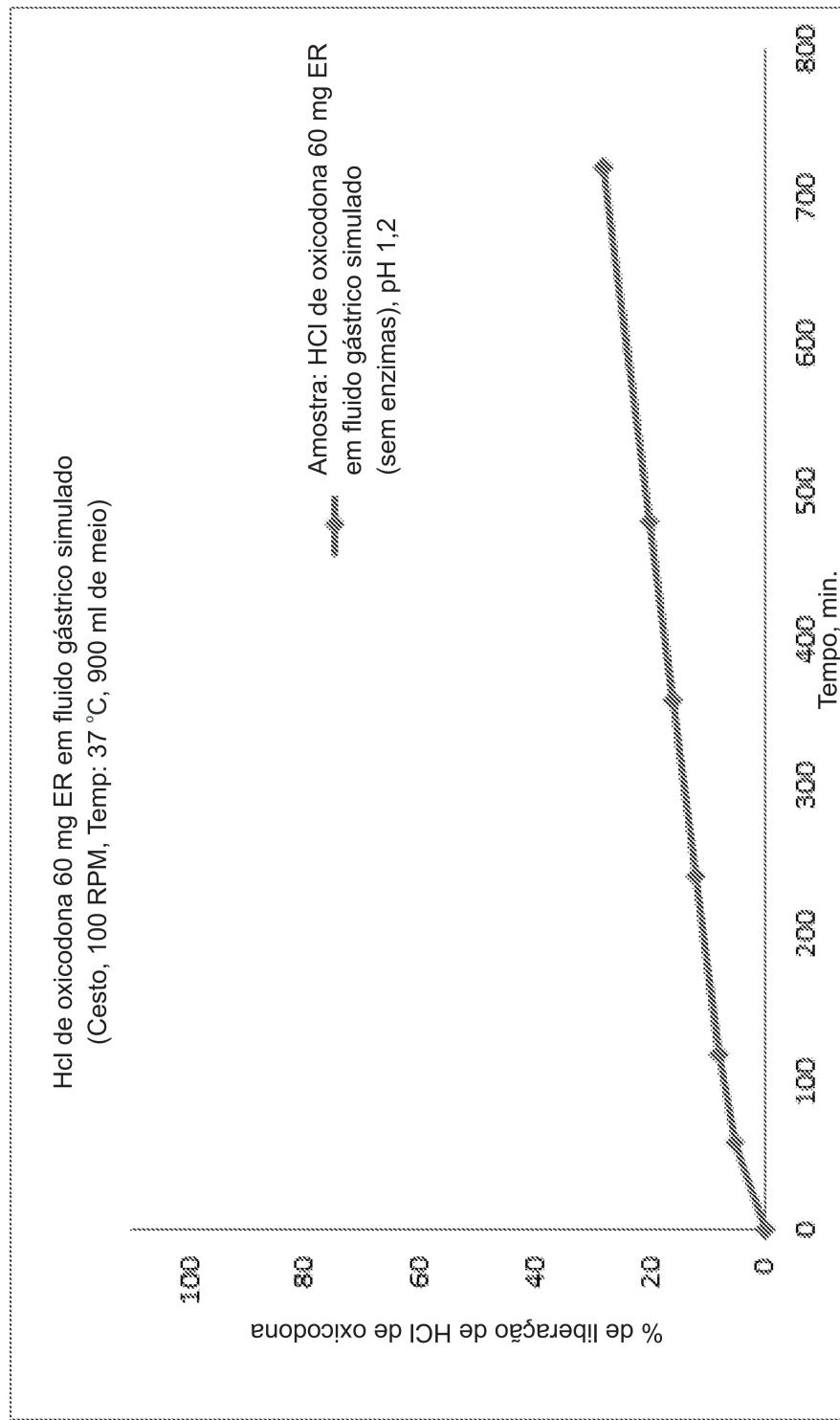


FIG. 4

FIG. 5



RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES RESINADAS FARMACÊUTICAS E MÉTODOS PARA A SUA FABRICAÇÃO E USO**".

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que tem uma mistura de pelo menos um agente ativo, uma resina de troca iônica, um aglutinante e um material da matriz, de tal modo que a composição, quando administrada a um paciente com sua necessidade, supri o paciente com um efeito terapêutico durante pelo menos cerca de 8 horas, e métodos relacionados. Também são aqui divulgadas composições farmacêuticas tendo uma mistura de um fármaco suscetível a abuso, um analgésico não opioide e uma resina de troca iônica, a composição inclui ainda pelo menos um agente de gelação e métodos relacionados.