

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

(22) Data de pedido: <b>2003.08.15</b>	(73) Titular(es): <b>EURO-CELTIQUE S.A.</b> <b>2, AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653</b> <b>LUXEMBOURG</b> <b>LU</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.08.15 US 403711 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2008.03.05</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.12.15</b> <b>010/2011</b>	(72) Inventor(es): <b>BENJAMIN OSHLACK</b> <b>US</b> <b>HUA-PIN HUANG</b> <b>US</b> <b>RAMPURNA GULLAPALLI</b> <b>US</b> <b>MEREDITH MACHONIS</b> <b>US</b>
	(74) Mandatário: <b>ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA</b> <b>RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM UM ANTAGONISTA OPIOÍDE**

(57) Resumo:  
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM UM AGENTE TERAPEUTICAMENTE ACTIVO,  
UM REVESTIMENTO BARREIRA DE DIFUSÃO E UM REVESTIMENTO QUE COMPREENDE UM  
MATERIAL HIDRÓFOTO.

RESUMO

**"Composições farmacêuticas que compreendem um antagonista opióide"**

Composições farmacêuticas que contêm um agente terapeuticamente activo, um revestimento barreira de difusão e um revestimento que compreende um material hidrófobo.

## DESCRIÇÃO

### **"Composições farmacêuticas que compreendem um antagonista opióide"**

#### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições de substrato farmacêutico que compreendem um agente terapeuticamente activo, um revestimento barreira de difusão que compreende um polímero aniónico e um revestimento que compreende um material hidrófobo revestido sobre o dito revestimento barreira de difusão.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

É conhecida na arte farmacêutica a forma de preparação de composições que proporcionam uma libertação controlada de substâncias farmacologicamente activas contidas nas composições, após administração oral a humanos e animais. As formulações de libertação controlada conhecidas na arte incluem especialmente peletes revestidos, comprimidos revestidos e cápsulas e resinas de permuta de iões, em que a libertação lenta do medicamento activo é obtida pela desintegração selectiva do revestimento da preparação ou por meio de formulação com uma matriz especial para afectar a libertação de uma droga. Algumas formulações de libertação controlada proporcionam a libertação sequencial relacionada de uma dose singular de um composto activo a períodos pré-determinados após a administração.

Um dos requisitos para uma composição farmacêutica aceitável é que deve ser estável de modo a não exhibir uma decomposição substancial do ingrediente activo durante o tempo entre a manufactura da composição e a utilização pelo paciente.

Em certos casos, verificou-se que certos ingredientes activos podem ter tendência a escapar ou permear através dos revestimentos de certas formas de dosagem durante o processo de manufactura, o que pode resultar na libertação imediata do agente activo na altura da administração quando é desejada

uma libertação controlada do agente activo. Adicionalmente, em certos casos, o escape ou permeação do agente activo pode resultar na libertação substancial do agente activo quando não é desejada nenhuma ou substancialmente nenhuma libertação do agente activo.

A WO 01/58447 revela uma forma de dosagem de libertação controlada que contém um agonista opióide, um antagonista opióide e um material de libertação controlada, a dita forma de dosagem libertando durante um intervalo de dosagem uma quantidade analgésica ou sub-analgésica do agonista opióide em conjunto com uma quantidade do dito antagonista opióide eficaz para atenuar um efeito secundário do dito agonista opióides.

Existe uma necessidade na arte de desenvolver formulações farmacêuticas de libertação controlada em que o ingrediente activo na formulação não migre através do revestimento de libertação controlada durante o processo de manufactura e/ou durante a armazenagem antes da administração da formulação.

#### OBJECTOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É objecto da presente invenção proporcionar uma formulação farmacêutica oral de libertação controlada com uma estabilidade melhorada do agente terapêutico na formulação pela inclusão de um polímero aniónico na formulação.

É ainda objecto de certas concretizações da presente invenção proporcionar uma formulação farmacêutica oral de libertação controlada com uma migração diminuída do agente terapêutico através do revestimento de libertação controlada durante o processo de manufactura e/ou durante a armazenagem antes da administração da formulação.

É ainda objecto de certas concretizações da presente invenção proporcionar uma formulação farmacêutica oral que compreende um substrato que tem um agente terapêutico, um revestimento barreira de difusão que compreende um polímero aniónico revestido sobre o substrato e um revestimento que compreende um material hidrófobo revestido sobre o revestimento barreira de difusão.

Estes objectos e outros são alcançados pela presente invenção que é dirigida em parte a uma formulação farmacêutica que compreende um agente terapêutico, um revestimento barreira de difusão e um revestimento que compreende um material hidrófobo.

A presente invenção é dirigida a uma formulação de substrato tal como definida na reivindicação 1.

Em certas concretizações preferidas, a formulação farmacêutica compreende uma formulação de esferas inertes farmaceuticamente aceitável.

Em certas concretizações, o revestimento que compreende o material hidrófobo proporciona a libertação controlada do agente terapêutico.

Em certas concretizações, o revestimento que compreende o material hidrófobo proporciona a sequestração do agente terapêutico.

O agente terapêutico é um antagonista opióide protonado, e.g., uma droga que está carregada positivamente.

A formulação farmacêutica da presente invenção compreende um substrato que compreende um antagonista opióide, um revestimento barreira de difusão que compreende um polímero aniónico revestido sobre o substrato e um revestimento que compreende um material hidrófobo revestido sobre o dito revestimento barreira de difusão.

Em certas concretizações, a formulação farmacêutica da presente invenção compreende um substrato que compreende um analgésico opióide, um revestimento barreira de difusão que compreende um polímero aniónico revestido sobre o substrato e um revestimento que compreende um material hidrófobo revestido sobre a dita barreira de difusão que proporciona a libertação controlada do analgésico opióide.

Para os fins da presente invenção, o termo "libertação controlada" significa que o agente terapêutico é libertado a partir da formulação a uma velocidade controlada de tal forma

que sejam mantidos níveis sanguíneos terapeuticamente benéficos (mas abaixo de níveis tóxicos) durante um período de tempo prolongado, e.g., proporcionando um efeito terapêutico de 8 a 24 horas.

Para os fins da presente invenção, o termo "sequestrado" significa que o agente terapêutico não é libertado ou não é libertado substancialmente quando a forma de dosagem é administrada intacta. Por exemplo, a Publicação PCT No. WO 01/58451, revela uma forma de dosagem oral que compreende um antagonista opióide sequestrado que não é libertado ou libertado substancialmente quando a forma de dosagem é administrada intacta.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção é dirigida ao melhoramento da estabilidade de uma formulação farmacêutica oral de libertação controlada que compreende um agente terapêutico pela inclusão de um polímero aniônico na formulação. A formulação da presente invenção tem, de preferência, três componentes. O primeiro componente é um substrato que compreende um ou mais agentes terapêuticos. O agente terapêutico é de preferência revestido sobre o substrato. O segundo componente é uma camada de polímero aniônico que é revestida sobre o substrato que compreende o agente terapêutico (e.g., revestida sobre o agente terapêutico). O terceiro componente é um revestimento que compreende um material hidrófobo e é revestido sobre o segundo componente. O terceiro componente pode proporcionar a libertação controlada do agente terapêutico ou em alternativa pode proporcionar a sequestração do agente terapêutico. O agente terapêutico é um antagonista opióide protonado (e.g., carregado positivamente) e o polímero aniônico do segundo componente que possui uma afinidade para a molécula de droga protonada liga-se com e previne a difusão do agente terapêutico através do revestimento hidrófobo da formulação durante o processo de manufatura e/ou durante a armazenagem antes da administração. A difusão do agente através do revestimento hidrófobo é especialmente problemática durante o processo de manufatura quando o material hidrófobo é aplicado ao substrato como uma dispersão aquosa. Deste modo,

o revestimento barreira de difusão é útil nessas concretizações para prevenir ou reduzir a migração durante a aplicação da dispersão aquosa de material hidrófobo.

Os agentes terapêuticos para utilização nas formulações da presente invenção são de preferência drogas protonadas (e.g., carregadas positivamente) que tenham afinidade para o polímero aniônico na camada de polímero aniônico. Em certas concretizações, o agente terapêutico da presente invenção é um antagonista dos narcóticos (e.g., naltrexona, naloxona, nalorfona) e/ou um analgésico opiato (e.g., anileridina, buprenorfina, codeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, morfina, meperidina, oxicodona, oximorfona, tramadol). Em certas concretizações alternativas, o agente terapêutico pode ser seleccionado de entre e.g., drogas cardiovasculares (e.g., acebutolol, amiodarona, clonidina, enalapril, guanfacina, hidralazina, mecamilamina, nicardipina, nifenalol, procaínamida, quinidina, sotalol, verapamil), antihistaminas (e.g., antazolina, bromofeniramina, carbinoxamina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, difenidramina, doxilamina, prometazina), drogas respiratórias (e.g., dextrometorfano, pseudoefedrina, albuterol), estimulantes do SNC (e.g., anfetamina, cafeína metilfenidato, sibutramina), drogas antivirais/antibacterianas/antimalária (e.g., amantadina, amicacina, amodiaquina, bacampicilina, cloroquina, primaquina, quinino), antidepressivos (e.g., acepromazina, amitriptilina, bupropiona, desipramina, doxepina, fluoxetina, imipramina, nefazodona, nortriptilina, fenelzina, protriptilina, sertralina, trazodona, trimipramina, venlafaxina), anestésicos (e.g., bupivacaína, cloroprocaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, procaína, tetracaína), depressores do SNC (buspirona, clordiazepóxido, flurazepam, hidroxizina, midazolam, zolpidem), mixtures derivadas, sais derivados e semelhantes. Em certas concretizações, o agente compreende um antagonista opióide. Em certas concretizações, o agente compreende um analgésico opióide e um antagonista opióide. Em concretizações preferidas, a molécula de droga está na forma do sal ácido da molécula de droga.

De preferência, o agente terapêutico é aplicado ao substrato. Os substratos revestidos com o agente terapêutico

podem ser preparados, e.g., por dissolução do agente terapêutico num solvente tal como água e em seguida por pulverização da solução sobre os substratos, e.g. esferas nu pariel 18/20. Um método preferido de aplicação do agente terapêutico ao substrato é através da utilização de um filme polimérico. Um exemplo de um filme polimérico para utilização na presente invenção inclui, por exemplo e sem limitação, hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulose, etilcelulose, misturas destas e semelhantes. O polímero pode ser dissolvido ou disperso num meio aquoso ou orgânico com o agente terapêutico e revestido sobre os substratos. Em adição ao agente terapêutico, o filme polimérico pode conter cargas, pigmentos e corantes adicionais conhecidos na arte.

Podem ser empregues técnicas de revestimento convencionais tais como pulverização ou drageificação, tal como descrito adiante, para aplicar o revestimento que compreende o agente terapêutico ao substrato. A quantidade do agente terapêutico aplicada pode variar dependendo da concentração desejada no produto acabado. De preferência a quantidade do peso do filme aplicado incluindo o agente terapêutico sobre o substrato é desde cerca de 1 a cerca de 50% de ganho de peso, com maior preferência de cerca de 2 a cerca de 30% de ganho de peso.

Os substratos para utilização na presente invenção incluem, por exemplo e sem limitação, esferas, microsferas, núcleos, peletes, esferas de resina de permuta iónica, outros sistemas de multi-partículas e semelhantes. De preferência, os substratos da presente invenção são esferas inertes farmacologicamente aceitáveis. As esferas são feitas tipicamente de um ou de uma mistura de um grupo seleccionado de entre, mas não limitado a, sacarose, manitol, lactose, dextrose, sorbitol, celulose, amido, misturas destes e semelhantes. O tamanho preferido das esferas inertes situa-se no intervalo de desde 0,1 mm a cerca de 2,5 mm. As esferas inertes são de preferência esferas pré-manufacturadas conhecidas na arte (e.g., esferas de açúcar (núcleos "non-pareil") PG). Em certas concretizações, os substratos para utilização na presente invenção podem incluir um sistema de matriz em multi-partículas que pode compreender o agente



terapêutico numa pluralidade de matrizes de libertação imediata ou uma formulação de matriz comprimida (e.g., comprimido de matriz) que compreende o agente terapêutico numa matriz de libertação imediata ou controlada.

De acordo com a presente invenção, os substratos que compreendem o agente terapêutico são então sobre-revestidos com o revestimento barreira de difusão. Numa concretização preferida, em que o substrato é uma esfera, a formulação compreende uma pluralidade de esferas revestidas com o agente terapêutico as quais são então sobre-revestidas com um revestimento barreira de difusão.

O revestimento barreira de difusão compreende um polímero aniônico e opcionalmente outros excipientes. Exemplos de polímeros aniônicos para utilização na presente invenção incluem por exemplo e sem limitação, polímeros e copolímeros de ácido acrílico, polímeros e copolímeros de ácido metacrílico e polímeros de revestimento entérico não acrílico, misturas destes e semelhantes. São também úteis de acordo com a presente invenção em vez de, ou em adição ao, polímero aniônico, os derivados de celulose (e.g., carboximetilcelulose), amidos (carboximetilamido), gomas (goma xantana), misturas destes e semelhantes, que têm afinidade para o agente terapêutico protonado incluído na formulação.

Exemplos de polímeros e copolímeros de ácido acrílico e de polímeros e copolímeros de ácido metacrílico incluem, por exemplo e sem limitação carboxipolimetileno, poli(ácido acrílico), poliacrilamida, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico e alquilamida, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anidrido de ácido metacrílico), e copolímeros de metacrilato de glicidilo.

Em certas concretizações preferidas, o polímero acrílico é constituído por um ou mais copolímeros de metacrilato de amónio. Os copolímeros de metacrilato de amónio são bem

conhecidos na arte e são descritos em NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico e metacrílico com um baixo teor de grupos amónio quaternário.

Certos polímeros do tipo éster de ácido metacrílico de uma família de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo e outros ésteres metacrílicos neutros, também conhecidos como copolímero de ácido metacrílico ou metacrilatos poliméricos, disponíveis comercialmente como Eudragit<sup>®</sup> de Röhm Tech, Inc podem também ser úteis para os fins da presente invenção. Existem vários tipos diferentes de Eudragit<sup>®</sup>. Por exemplo, Eudragit<sup>®</sup> E é um exemplo de um copolímero de ácido metacrílico que incha e se dissolve em meio ácido. Eudragit<sup>®</sup> L é um copolímero de ácido metacrílico que não incha a cerca de pH < 5,7 e é solúvel a cerca de pH > 6. Eudragit<sup>®</sup> S não incha a cerca de pH < 6,5 e é solúvel a cerca de pH > 7. Eudragit<sup>®</sup> RL e Eudragit<sup>®</sup> RS incham em água e a quantidade de água absorvida por estes polímeros é dependente do pH, no entanto as formas de dosagem revestidas com Eudragit<sup>®</sup> RL e RS são independentes do pH.

O revestimento barreira de difusão pode compreender uma mistura de duas lacas de resina acrílica disponíveis comercialmente de Rohm Pharma sob as designações comerciais Eudragit<sup>®</sup> RL30D e Eudragit<sup>®</sup> RS30D, respectivamente. Eudragit<sup>®</sup> RL30D e Eudragit<sup>®</sup> RS30D são copolímeros de ésteres acrílico e metacrílico com um baixo teor de grupos amónio quaternário, a razão molar de grupos amónio para os ésteres (met)acrílicos neutros remanescentes sendo de 1:20 em Eudragit<sup>®</sup> RL30D e 1:40 em Eudragit<sup>®</sup> RS30D. O peso molecular médio é de cerca de 150000.

Certos polímeros de revestimento entérico não acrílico para utilização no revestimento barreira de difusão da presente invenção incluem, por exemplo, e sem limitação acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetiletilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelato de celulose, acetoftalato de celulose, acetato tereftalato de celulose, ftalato de poli(álcool vinílico), misturas destes e semelhantes.

Outros ingredientes opcionais podem ser incluídos no revestimento barreira de difusão tais como, por exemplo, plastificantes, ligantes, lubrificantes, fluidificantes, cargas, etc., descritos em seguida. Em certas concretizações preferidas, a barreira de difusão inclui um plastificante como descrito em seguida.

O revestimento barreira de difusão é aplicado sobre os substratos que compreendem o agente terapêutico numa quantidade de desde cerca de 0,1 a cerca de 20% em peso, de preferência desde cerca de 1 a cerca de 10 % em peso dos substratos que compreendem o agente terapêutico. Tal como com a aplicação do agente terapêutico aos substratos, o revestimento barreira de difusão pode ser aplicado por pulverização de uma solução ou dispersão adequada que compreenda o polímero aniônico, empregando uma mistura adequada de solventes e utilizando técnicas conhecidas na arte. O revestimento barreira de difusão de preferência previne ou diminui a quantidade de migração do agente terapêutico a partir da forma de dosagem por possuir uma afinidade para o agente terapêutico protonado do substrato.

Após os substratos que compreendem o agente terapêutico serem revestidos com o revestimento barreira de difusão, são então sobre-revestidos com um revestimento que compreende um material hidrófobo. De preferência, o material hidrófobo proporciona a libertação controlada do agente terapêutico ou a sequestração do agente terapêutico.

Certos materiais hidrófobos para inclusão no revestimento incluem, por exemplo e sem limitação, materiais celulósicos e polímeros, polímeros acrílicos, misturas destes e semelhantes.

Em certas concretizações, o material hidrófobo compreende um material celulósico ou polímeros celulósicos incluindo alquilceluloses. Simplesmente a título de exemplo um polímero alquilcelulósico preferido é etilcelulose, apesar do perito na técnica apreciar que podem ser facilmente empregues outros polímeros de celulose e/ou alquilcelulose singularmente ou em qualquer combinação, como a totalidade ou parte do revestimento hidrófobo de acordo com a invenção.

Uma dispersão aquosa de etilcelulose disponível comercialmente é Aquacoat® (FMC Corp., Filadélfia, Pensilvânia, E.U.A.). A Aquacoat® é preparada por dissolução da etilcelulose num solvente orgânico imiscível em água e em seguida por emulsificação do mesmo em água na presença de um tensioactivo e de um estabilizante. Após homogeneização para gerar gotículas de tamanho sub-mícron, o solvente orgânico é evaporado sob vácuo para formar um pseudolatex. O plastificante não é incorporado no pseudolatex durante a fase de manufactura. Assim, antes da sua utilização como revestimento, é necessário misturar intimamente a Aquacoat® com um plastificante adequado antes da utilização.

Outra dispersão aquosa de etilcelulose está disponível comercialmente como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pensilvânia, E.U.A.). Este produto é preparado por incorporação do plastificante na dispersão durante o processo de manufactura. Prepara-se uma fusão a quente de um polímero, plastificante (sebacato de dibutilo) e estabilizante (ácido oleico) como uma mistura homogénea, a qual é então diluída com uma solução alcalina para obter uma dispersão aquosa que pode ser aplicada directamente sobre substratos.

Em certas concretizações o material hidrófobo compreende um polímero acrílico farmaceuticamente aceitável como desejado acima, incluindo mas não limitado a, copolímeros de ácido acrílico e de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico e alquilamida, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo, poli(acrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anidrido de ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidilo.

Em certas concretizações preferidas, o polímero acrílico é constituído por um ou mais copolímeros de metacrilato de amónio. De modo a obter um perfil de dissolução desejado, pode ser necessário incorporar dois ou mais copolímeros de metacrilato de amónio que tenham propriedades físicas diferentes, tais como razões molares diferentes dos grupos amónio quaternário para os ésteres (met)acrílicos neutros.

Certos polímeros do tipo ácido de éster metacrílico são úteis para a preparação de revestimentos dependentes do pH que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção. Por exemplo, existe uma família de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo e de outros ésteres metacrílicos neutros, também conhecidos como copolímero de ácido metacrílico ou metacrilatos poliméricos, disponíveis comercialmente como Eudragit® de Röhm Tech, Inc. Tal como descrito acima, existem vários tipos diferentes de Eudragit®.

Em certas concretizações preferidas, o revestimento acrílico compreende uma mistura de duas lacas de resina acrílica disponível comercialmente de Rohm Pharma sob as designações comerciais Eudragit® RL30D e Eudragit® RS30D como descrito acima. As designações de código RL (permeabilidade elevada) e RS (permeabilidade reduzida) referem-se às propriedades de permeabilidade destes agentes. As misturas de Eudragit® RL/RS são insolúveis em água e em fluidos digestivos. No entanto, os revestimentos formados a partir delas são entumescíveis e permeáveis em soluções aquosas e fluidos digestivos.

As dispersões de Eudragit® RL/RS da presente invenção podem ser misturadas em conjunto em qualquer proporção desejada com a finalidade de obter uma formulação de libertação controlada que tenha um perfil de dissolução desejável. As formulações de libertação controlada desejáveis podem ser obtidas, por exemplo, a partir de um revestimento retardador derivado de 100% de Eudragit® RL, 50% de Eudragit® RL e 50% de Eudragit® RS, e 10% de Eudragit® RL: 90% de Eudragit® RS. Evidentemente, um perito na arte reconhecerá que podem também ser utilizados outros polímeros acrílicos, tais como por exemplo, Eudragit® L.

Em certas concretizações, em que o revestimento compreende uma dispersão aquosa de um material hidrófobo tal como por exemplo, uma alquilcelulose ou um polímero acrílico, a inclusão de uma quantidade eficaz de um plastificante na dispersão aquosa de material hidrófobo melhorará ainda mais as propriedades físicas do revestimento de libertação controlada. Por exemplo, uma vez que a etilcelulose tem uma

temperatura de transição vítrea relativamente elevada e não forma filmes flexíveis sob condições normais de revestimento, é preferível incorporar um plastificante num revestimento de libertação controlada que contenha um revestimento de etilcelulose, antes de utilizar o mesmo como material de revestimento. Em geral, a quantidade de plastificante está incluída numa solução de revestimento numa quantidade desde cerca de 1 a cerca de 50 por cento em peso do material hidrófobo. A concentração do plastificante, no entanto, apenas pode ser determinada adequadamente após experimentação cuidadosa com a solução de revestimento e método de aplicação particulares.

Exemplos de plastificantes adequados para etilcelulose incluem, mas não estão limitados a, plastificantes insolúveis em água tais como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo e triacetina, apesar de ser possível que sejam utilizados outros plastificantes insolúveis em água (tais como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, óleo de rícino, etc.).

Exemplos de plastificantes adequados para os polímeros acrílicos da presente invenção incluem, mas não estão limitados a ésteres de ácido cítrico tais como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo e possivelmente 1,2-propilenoglicol. Outros plastificantes que provaram ser adequados para aumentar a elasticidade dos filmes formados a partir de filmes acrílicos tais como soluções de laca de Eudragit® RL/RS, incluem polietilenoglicóis, propilenoglicol, ftalato de dietilo, óleo de rícino, e triacetina. O citrato de trietilo é um plastificante especialmente preferido para utilização na presente invenção.

Em certas concretizações em que uma dispersão aquosa de um polímero hidrófobo tal como uma alquilcelulose é aplicada ao substrato, o substrato revestido é curado a uma temperatura acima da temperatura de transição vítrea do polímero plastificado e a uma humidade relativa acima das condições ambiente, até ser alcançado um ponto final no qual a formulação revestida atinge um perfil de dissolução que não é afectado substancialmente pela exposição a condições de

armazenagem, e.g., de temperatura e/ou humidade elevada. Em geral, nessas formulações, o tempo de cura é de cerca de 24 horas ou mais e as condições de cura podem ser, por exemplo, cerca de 60°C e 85% de humidade relativa. Uma informação detalhada relativamente à estabilização dessas formulações é descrita nas Patentes dos E.U.A. Nos. 5 273 760; 5 681 585; e 5 472 712.

Nas formulações em que um revestimento de libertação controlada que compreende uma dispersão aquosa de um polímero acrílico é aplicado ao substrato, é preferido que o substrato revestido de libertação controlada seja curado a uma temperatura acima da temperatura de transição vítrea do polímero plastificado, até ser alcançado um ponto final no qual a formulação revestida de libertação controlada atinja um perfil de dissolução que não seja afectado substancialmente pela exposição a condições de armazenagem, e.g., de temperatura e/ou humidade elevadas. Em geral, o tempo de cura é de cerca de 24 horas ou mais e a temperatura de cura pode ser, por exemplo cerca de 45°C. Uma informação detalhada relativamente à estabilização dessas formulações é descrita nas Patentes dos E.U.A. Nos. 5 286 493; 5 580 578; e 5 639 476.

O perfil de libertação controlada das formulações revestidas da invenção pode ser alterado, por exemplo, por variação da quantidade de sobre-revestimento com a dispersão aquosa de material hidrófobo, por alteração da maneira como o plastificante é adicionado à dispersão aquosa de material hidrófobo, por variação da quantidade de plastificante em relação ao material hidrófobo, pela inclusão de ingredientes ou excipientes adicionais, por alteração do método de manufactura, por combinações destes e semelhantes.

As soluções de revestimento da presente invenção contêm de preferência, em adição ao plastificante e sistema solvente (e.g., água) um corante para proporcionar elegância e distinção ao produto. A cor pode ser adicionada, por exemplo, à dispersão aquosa de material hidrófobo. Por exemplo, a cor pode ser adicionada a Aquacoat por meio da utilização de dispersões com cor à base de álcool ou de propilenoglicol, lacas de alumínio triturado e opacificantes tais como dióxido

de titânio por adição de cor com cisalhamento à solução de polímero solúvel em água e utilizando depois baixo cisalhamento para o Aquacoat plastificado. Em alternativa, pode ser utilizado qualquer método adequado para proporcionar cor às formulações da presente invenção. Os ingredientes adequados para proporcionar cor à formulação quando é utilizada uma dispersão aquosa de um polímero acrílico incluem dióxido de titânio e pigmentos corados tais como pigmentos de óxido de ferro. A incorporação dos pigmentos pode, no entanto, aumentar o efeito retardador do revestimento de libertação controlada.

A dispersão aquosa plastificada (e.g., solução ou suspensão) de material hidrófobo pode ser aplicada sobre o substrato que compreende o agente terapêutico por pulverização utilizando qualquer equipamento de pulverização adequado conhecido na arte. A dispersão pode ser aplicada aos substratos revestidos com barreira de difusão que compreendem o agente terapêutico numa panela de revestimento convencional ou, em alternativa, utilizando um sistema automatizado tal como um granulador CF, por exemplo um granulador FREUND CF, um processador de leite fluidizado GLATT, um AEROMATIC, um ACCELA-COTA modificado ou qualquer outro equipamento de revestimento de esferas adequadamente automatizado.

De preferência, são aplicados 2-25 ml da solução/suspensão por revestimento por quilograma de substrato. Num sistema automatizado, a quantidade total de solução/suspensão aplicada ao substrato é a mesma que a aplicada numa panela de revestimento convencional, com a excepção da solução/suspensão ser aplicada continuamente.

De preferência quando é utilizada uma panela de revestimento, o revestimento é aplicado a uma velocidade de 20-30 revestimentos entre cada passo de secagem, até todos os revestimentos terem sido aplicados. Entre as aplicações, os substratos podem ser secos durante mais do que 12 horas a uma temperatura de  $50^{\circ}\text{C} \approx 60^{\circ}\text{C}$ , muito adequadamente  $55^{\circ}\text{C}$ .

Num sistema de revestimento automatizado, a velocidade de aplicação da solução/suspensão pode ser de 0,5-10 g/kg de substrato/min.



Num método preferido, é utilizado um sistema de leito fluidizado Wurster no qual um jacto de ar, injectado pela parte de baixo, fluidiza o substrato e efectua a secagem enquanto o revestimento de polímero acrílico é pulverizado sobre ele. Em certas concretizações, é aplicada uma quantidade suficiente da dispersão aquosa do material hidrófobo ao substrato revestido com revestimento barreira de difusão que compreende o agente terapêutico, para se obter uma libertação controlada pré-determinada do agente terapêutico (i.e., droga) quando o substrato revestido é exposto a soluções aquosas, e.g., fluido gástrico.

Em certas concretizações, um outro sobre-revestimento de um formador de filme tal como Opadry®, é aplicado opcionalmente aos substratos após o revestimento dos substratos com o revestimento hidrófobo. Este sobre-revestimento é proporcionado, se o for de todo, de preferência para reduzir substancialmente a aglomeração das esferas.

Depois de os substratos revestidos com barreira de difusão (e.g., esferas) serem sobre-revestidos com o revestimento hidrófobo, os substratos sobre-revestidos (e.g., esferas de libertação controlada) que são formados podem ser incorporados em cápsulas de gelatina dura ou macia. Em alternativa, os substratos sobre-revestidos podem ser comprimidos para formar comprimidos utilizando um agente ligante e/ou endurecedor comumente empregue na formulação de comprimidos tal como, por exemplo e sem limitação, celulose microcristalina vendida sob a designação comercial "AVICEL" ou um pó cocrystalizado de dextrinas altamente modificadas (3% em peso) e sacarose vendida sob a designação comercial "DI-PAC", de tal forma que a velocidade de dissolução específica dos substratos de libertação controlada (e.g., esferas) seja mantida.

Após a formação da mistura num comprimido, pode ser desejável aplicar um revestimento muito fino à superfície externa do comprimido. A função do revestimento, quando aplicado, é aumentar a capacidade do comprimido permanecer intacto. O revestimento pode compreender um polímero, tal como poli(álcool vinílico) ou um polivinilpirrolidol, que

mantém o comprimido intacto mas não inibe a absorção por capilaridade pelo comprimido uma vez colocado no ambiente aquoso de utilização, (e.g., sistema gastrointestinal), apesar do tempo de dissolução poder ser ligeiramente aumentado quando é aplicado um revestimento ao comprimido.

Em certas concretizações, as formulações da presente invenção podem ainda incluir um lubrificante que pode ser misturado com qualquer um dos revestimentos antes da aplicação. Os lubrificantes adequados incluem por exemplo talco, estearato de magnésio, estearato de sódio, ácido esteárico, estearato de cálcio, oleato de magnésio, ácido oleico, oleato de potássio, ácido caprílico, fumarato de estearilo e sódio e palmitato de magnésio, misturas destes e semelhantes. Em geral, quando está presente um lubrificante, a quantidade de lubrificante será desde cerca de 0,1% a cerca de 10%, de preferência cerca de 0,1% a cerca de 5%.

Em certas concretizações, as formulações da presente invenção podem ainda incluir um ligante. O ligante pode ser qualquer ligante farmacêuticamente aceitável conhecido dos peritos na arte. Esses ligantes incluem, por exemplo, polivinilpirrolidona, gomas naturais e sintéticas, incluindo goma arábica, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose, metilcelulose, pululana, dextrina, amido, misturas destes e semelhantes. O ligante pode ser misturado com qualquer um dos revestimentos antes da aplicação ou pode ser dissolvido ou disperso numa solução aquosa ou orgânica ou numa mistura de ambas. As soluções ou dispersões aquosas de ligante são especialmente preferidas. Os agentes ligantes adequados que são geralmente considerados como sendo solúveis em água incluem polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, e amido de milho. Muitos outros agentes ligantes solúveis em água que serão adequados para utilização em conjunção com a presente invenção são conhecidos dos peritos na arte.

Em certas concretizações, as composições da presente invenção compreendem ainda um veículo farmacêuticamente aceitável. Em geral, os veículos a serem utilizados aqui são por exemplo e sem limitação, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, lactose, dextrose, sacarose, amido,

sorbitol, manitol, misturas destes e semelhantes. Outros exemplos de veículos e excipientes farmacologicamente aceitáveis que podem ser utilizados para formular formas de dosagem oral estão descritos no Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Outros ingredientes opcionais que podem ser incluídos nas formulações da presente invenção incluem fluidificantes tais como talco, dióxido de titânio, estearato de magnésio, dióxido de silício, sebacato de dibutilo, hidróxido de amónio, ácido oleico, sílica coloidal, misturas destes e semelhantes, que podem ser misturados com qualquer um dos revestimentos antes da aplicação e/ou dissolvidos ou dispersos num solvente aquoso e/ou orgânico antes da aplicação.

Em certas concretizações, as formulações da presente invenção incluem ainda um agente modificador da libertação. Os agentes modificadores da libertação que actuam como formadores de poros podem ser orgânicos ou inorgânicos e incluem materiais que podem ser dissolvidos, extraídos ou lixiviados do revestimento de libertação controlada no ambiente de utilização. Os formadores de poros podem compreender um ou mais materiais hidrófilos tais como hidroxipropilmetilcelulose. Em certas concretizações preferidas, o agente de modificação da libertação é seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulose, lactose, estearatos metálicos, e misturas de quaisquer dos anteriores.

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

Os revestimentos de libertação controlada da presente invenção podem também incluir materiais úteis para a formação de lâminas microporosas no ambiente de utilização, tais como policarbonatos constituídos por poliésteres lineares de ácido carbónico em que há recorrência de grupos carbonato na cadeia do polímero.

Os revestimentos de libertação controlada da presente invenção podem também incluir um meio de saída que compreende

pelo menos uma via de passagem, orifício ou semelhante. A via de passagem pode ser formada por métodos tais como os revelados nas Patentes dos E.U.A Nos. 3 845 770; 3 916 889; 4 063 064; e 4 088 864. A via de passagem pode ter qualquer forma, tal como redonda, triangular, quadrada, elíptica, irregular, etc.

Em certas concretizações pode ser necessário incluir um estabilizante na formulação da presente invenção para prevenir a degradação do agente terapêutico. Por exemplo, um produto de degradação de cloridrato de naltrexona inclui por exemplo e sem limitação 10-hidroxinaltrexona; 10-cetonaltrexona; 2,2'-bisnaltrexona (pseudonaltrexona); óxidos de 2,2'-bisnaltrexona; dióxidos de 2,2'-bisnaltrexona; aducto aldol de naltrexona e 10-hidroxinaltrexona; aducto aldol de naltrexona e 10-cetonaltrexona; naltrexona-N-óxido; 10-hidroxinaltrexona-N-óxido; 10-cetonaltrexona-N-óxido; semiquinonas de naltrexona; peróxidos de radicais livres de naltrexona; aducto aldol de naltrexona; aductos aldol de naltrexona acoplados na posição 7,6; aductos aldol de naltrexona acoplados na posição 6,5; aducto de naltrexona ligado por meio de éter; aducto ligado por meio de éter de naltrexona e 10-hidroxinaltrexona; aducto ligado por meio de éter de naltrexona e 10-cetonaltrexona; naltrexona desidrogenada; hidroxinaltrexona; cetonalaltrexona; sais derivados e misturas derivadas; e semelhantes.

Os estabilizantes de utilização nesta invenção para prevenir a degradação de e.g., cloridrato de naltrexona incluem por exemplo e sem limitação, ácidos orgânicos, ácidos carboxílicos, sais ácidos de aminoácidos (e.g., cisteína, L-cisteína, cloridrato de cisteína, cloridrato de glicina ou cloridrato de cistina), metabissulfito de sódio, ácido ascórbico e seus derivados, ácido málico, ácido isoascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido palmítico, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de cálcio, hidrogenofosfato de cálcio, dióxido de enxofre, sulfito de sódio, bissulfato de sódio, tocoferol, assim como os seus derivados solúveis em água e em gorduras tais como, e.g., tocofersolano ou acetato de tocoferol, sulfitos, bissulfitos e hidrogenossulfitos ou metais alcalinos, metais alcalino-terrosos e outros metais, ésteres

PHB, galhatos, hidroxianisol butilado (BHA) ou hidroxitolueno butilado (BHT), e 2,6-di-t-butil-.alfa.-dimetilamino-p-cresol, t-butil-hidroquinona, di-t-amil-hidroquinona, di-t-butil-hidroquinona, butil-hidroxitolueno, butil-hidroxianisole, pirocatecol, pirogalhol, galhato de propilo, e ácido nordihidroguaiarético, assim como ácidos gordos inferiores, ácidos de frutos, ácidos fosfóricos, ácidos sórbico e benzóico, assim como os seus sais, ésteres, derivados e compostos isoméricos, palmitato de ascorbilo, lecitinas, derivados de benzeno mono- e polihidroxilados, ácido etilenodiaminatetraacético e seus sais, ácido citracónico, conidendrina, carbonato de dietilo, metilenodioxifenóis, cefalinas, ácido  $\beta,\beta'$ -ditiopropiónico, bifenilo e outros derivados de fenilo, sais farmaceuticamente aceitáveis seus derivados e suas misturas. Em certas concretizações preferidas, o estabilizante é BHT. Noutras concretizações preferidas, o estabilizante é ácido ascórbico. A totalidade ou parte do ácido ascórbico pode ser substituído por um ascorbato de metal ou de amónio e.g., ascorbato(s) de sódio, potássio e/ou iodo. O ascorbato de sódio é preferido.

Em adição aos ingredientes acima, as composições da presente invenção podem também conter quantidades adequadas de outros materiais, e.g., auxiliares de granulação, corantes e aromatizantes que são convencionais na arte farmacêutica. As quantidades destes materiais adicionais serão suficientes para proporcionar o efeito desejado para a composição desejada.

Em certas concretizações da presente invenção, o agente terapêutico pode também estar incluído num revestimento de libertação imediata na formulação. O revestimento de libertação imediata do agente terapêutico é incluído numa quantidade que é eficaz para reduzir o tempo até à concentração máxima do agente terapêutico no sangue (e.g., plasma). Em certas concretizações, a camada de libertação imediata é revestida sobre o revestimento de libertação controlada. Por outro lado, a camada de libertação imediata pode ser revestida sobre a superfície de comprimidos ou cápsulas da formulação final. Um perito na arte reconhecerá ainda outras maneiras alternativas de incorporação de uma forma de libertação imediata do agente terapêutico na

formulação. Em certas concretizações alternativas, uma camada de libertação imediata compreendendo um agente terapêutico diferente do agente terapêutico do substrato de libertação controlada pode ser revestida sobre o revestimento de libertação controlada que compreende o polímero hidrófobo.

A presente invenção é ainda dirigida a um processo para a preparação das formulações farmacêuticas orais aqui descritas e tal como definido na reivindicação 14.

Numa concretização preferida, o agente terapêutico é aplicado sobre o substrato. Em seguida, o revestimento barreira de difusão é aplicado sobre o dito substrato sobre o agente terapêutico. De preferência, o revestimento barreira de difusão é aplicado até ser alcançado um ganho de peso que varia desde cerca de 0,1 a 30%, de preferência desde cerca de 1 a 20%. Em seguida, o revestimento hidrófobo é sobre-revestido sobre o revestimento barreira de difusão.

Os revestimentos, incluindo o revestimento com o agente terapêutico, são aplicados de preferência por meio de um processo de revestimento de filme, quer num dispositivo de leito fluidizado quer numa panela de revestimento, quer num processo de atomização ou em alternativa num processo de revestimento por prensagem.

Em certas concretizações preferidas, as camadas de revestimento são aplicadas sobre o substrato por meio de um processo de revestimento de filme, por pulverização de uma dispersão polimérica aquosa ou de uma dispersão polimérica orgânica ou hidro-orgânica com um teor de sólidos que varia entre 1 e 50% m/m, de preferência que varia entre 1 e 25%.

Podem também ser preparados esferóides compreendendo o agente terapêutico, por exemplo, por adição de um agente esferonizante às composições de substrato descritas acima antes ou após o revestimento dos substratos com o revestimento de libertação controlada.

As formulações da presente invenção compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente terapêutico. Em certas concretizações preferidas da presente invenção, as

formulações compreendem uma pluralidade dos substratos de libertação controlada resultantes para proporcionar uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente terapêutico. Em certas concretizações preferidas, o agente terapêutico encontra-se numa quantidade suficiente para proporcionar uma dose de libertação controlada eficaz quando ingerida e contactada por um fluido ambiental, e.g., fluido gástrico ou meio de dissolução.

A forma final das preparações farmacêuticas preparadas de acordo com a invenção pode variar grandemente. Assim são contemplados comprimidos, comprimidos revestidos ("caplet") , cápsulas, saquetas e semelhantes. Os comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas são preferidos.

A presente invenção será agora mais completamente descrita com referência aos exemplos que a acompanham.

EXEMPLO 1 (comparativo)

No Exemplo 1, foram preparadas esferas de naltrexona HCl com a composição listada na Tabela 1:

TABELA 1

	Ingredientes	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (g)
Passo 1. Formação da camada de droga	Naltrexona HCl anidra	0,658	12,15
	Esferas de açúcar (30/35 mesh)	79,788	1473,0
	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulose)	0,775	14,73
Passo 2. Revestimento de polímero aniônico	Eudragit L30D (seco)	3,023	55,8
	Citrato de Trietilo	0,756	13,95
	Monoestearato de Glicerilo	0,284	5,25
Passo 3. Revestimento de libertação controlada	Eudragit RS30D (seco)	32,5	600,0
	Citrato de Trietilo	6,5	120,0
	Cab-o-sil	1,625	30,0
Passo 4. Revestimento de selagem	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulose)	4,062	75,0
Total (em base seca)		130	2400

Processo de Manufatura das Esferas

1. Dissolver a naltrexona HCl e Opadry Clear em água. Pulverizar a solução de droga sobre as esferas de açúcar num dispositivo de revestimento de leito fluidizado com tubo Wurster.
2. Dispersar Eudragit L30D, citrato de trietilo, e monoestearato de glicerilo em água. Pulverizar a dispersão sobre as esferas carregadas com a droga no dispositivo de revestimento de leito fluidizado.
3. Dispersar Eudragit RS30D, citrato de trietilo e cabosil em água. Pulverizar a dispersão sobre as esferas no dispositivo de revestimento de leito fluidizado.



4. Dissolver Opadry Clear em água. Pulverizar a solução sobre as esferas no dispositivo de leito fluidizado
5. Curar as esferas a 40°C durante 24 horas.

#### EXEMPLO 2 (comparativo)

No Exemplo 2, foram preparadas esferas de Naltrexona HCl tal como no Exemplo 1 (foi adicionado BHT (dissolvido) no passo 1), com a composição listada na Tabela 2 abaixo:

TABELA 2

	Ingredientes	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (g)
Passo 1. Formação da camada de droga	Naltrexona HCl anidra	0,658	12,15
	Esferas de açúcar (30/35 mesh)	79,788	1473,0
	Opadry Clear (Hidroxipropimetilcelulose)	0,775	14,31
	BHT	0,029	0,54
Passo 2. Revestimento de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023	55,8
	Citrato de Trietilo	0,756	13,95
	Monoestearato de Glicerilo	0,284	5,25
Passo 3, Revestimento de libertação controlada	Eudragit RS30D (seco)	32,5	600,0
	Citrato de trietilo	6,5	120,0
	Cabosil	1,625	30,0
Passo 4. Revestimento de selagem	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulose)	4,062	75,0
Total (em base seca)		130,0	2400,0

#### EXEMPLO 3 (comparativo)

No Exemplo 3, foram preparadas esferas de Naltrexona HCl tal como no Exemplo 1 (foi adicionado ácido ascórbico (dissolvido) no Passo 1), com a composição listada na Tabela 3:

TABELA 3

	Ingredientes	Quant./unidade (mg)
Passo 1. Formação da camada de droga	Naltrexona HCl anidra	0,584
	Esferas de açúcar (30/35 mesh)	80,26
	Opadry Clear (Hidroxipropimetilcelulose)	0,341
	Ácido ascórbico	0,065
Passo 2. Revestimento de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023
	Citrato de trietilo	0,756
	Monoestearato de glicerilo	0,284
Passo 3. Revestimento de libertação controlada	Eudragit RS30D (seco)	32,5
	Citrato de trietilo	6,5
	Cabosil	1,625
Passo 4. Revestimento de selagem	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulose)	3,532
	Cab-o-sil	0,531
Total (em base seca)		130,0

EXEMPLO 4

No Exemplo 4, foram preparadas esferas de Naltrexona HCl tal como no Exemplo 1 (foram adicionados ácido ascórbico e ascorbato de sódio (dissolvidos) no passo 1), com a composição listada na Tabela 4 abaixo:

TABELA 4

	Ingredientes	Quant./unidade (mg)
Passo 1. Revestimento com droga	Naltrexona HCl anidra	2,00
	Esferas de açúcar (30/35 mesh)	39,08
	Opadry Clear (Hidroxipropimetilcelulose)	2,00
	Ascorbato de sódio	0,067
	Ácido ascórbico	0,133
Passo 2. Revestimento barreira de difusão	Eudragit L 55	2,164
	Citrato de trietilo	0,433
	Cab-O-Sil	0,108
Passo 3. Revestimento de libertação controlada	Eudragit RS	17,475
	Citrato de trietilo	3,495
	Cab-O-Sil	0,874
Passo 4. Revestimento de Selagem	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulose)	1,899
	Cab-O-Sil	0,271
Total		69,998

EXEMPLO 5

No Exemplo 5, foi preparada uma formulação tal como no Exemplo 4 (foi utilizado monoestearato de glicerol em vez de cabosil), com a composição listada na Tabela 5 abaixo:

TABELA 5

	Ingredientes	Quant./unidade (mg)
Passo 1. Revestimento com a droga	Naltrexona HCl anidra	2,00
	Esferas de açúcar (30/35 mesh)	38,98
	Opadry Clear (Hidroxipropimetilcelulose)	2,00
	Ascorbato de sódio	0,067
	Ácido ascórbico	0,133
Passo 2. Revestimento barreira de difusão	Eudragit L 55	2,159
	Citrato de trietilo	0,432
	Monoestearato de glicerilo	0,216
Passo 3. Revestimento de libertação controlada	Eudragit RS	17,475
	Citrato de trietilo	3,495
	Cab-O-Sil	0,874
Passo 4. Revestimento de selagem	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulose)	1,899
	Cab-O-Sil	0,271
Total		70,001

EXEMPLO 6

Preparam-se esferas de libertação controlada de Oxycodona de acordo com a fórmula e processo seguintes:

Tabela 6**Fórmula esferas de Oxycodona HCl**

	Ingredientes	Quant./unidade* (mg)
Passo 1. Formação da camada de droga	Oxycodona HCl	10,5
	Esferas de açúcar (30/35 mesh)	45,349
	Opadry Clear	2,5
Passo 2. Revestimento de libertação controlada	Eudragit RS30D (seco)	7,206
	Eudragit RL30D (seco)	0,379
	Citrato de trietilo	1,517
	Cabosil	0,379
Passo 3. Revestimento de selagem	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulose)	1,899
	Cabosil	0,271
Total		70,0

### Procedimento de Manufatura das Esferas

1. Dissolver oxycodona HCl e Opadry (HPMC) em água. Pulverizar a solução de droga sobre esferas de açúcar num dispositivo de revestimento de leito fluidizado com um tubo Wurster.
2. Dispersar Eudragit RS, Eudragit RL, citrato de trietilo, e Cabosil em água. Pulverizar a dispersão sobre as esferas no dispositivo de revestimento de leito fluidizado.
3. Dissolver Opadry em água. Pulverizar a solução sobre as esferas no dispositivo de revestimento de leito fluidizado.
4. Curar as esferas a 45°C durante 24 horas.

### EXEMPLO 7

São preparadas esferas de libertação controlada de Oxycodona com um revestimento de polímero aniónico de acordo com a fórmula e processo seguintes:

Tabela 7

#### **Fórmula esferas de Oxycodona HCl**

	Ingredientes	Quant./unidade* (mg)
Passo 1. Formação da camada de droga	Oxycodona HCl	10,5
	Esferas de açúcar (30/35 mesh)	45,349
	Opadry Clear	2,5
Passo 2. Revestimento de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	2,0
	Citrato de trietilo	0,4
	Carbosil	0,1
Passo 3. Revestimento de libertação controlada	Eudragit RS30D (seco)	7,206
	Eudragit RL30D (seco)	0,379
	Citrato de trietilo	1,517
	Cabosil	0,379
Passo 4. Revestimento de selagem	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulose)	1,899
	Cabosil	0,271
Total		72,5

### Procedimento de Manufatura das Esferas

1. Dissolver oxycodona HCl e Opadry (HPMC) em água. Pulverizar a solução de droga sobre esferas de açúcar num dispositivo de revestimento de leito fluidizado com uma tubo Wurster.
2. Dispersar Eudragit L30D, citrato de trietilo, e Cabosil em água. Pulverizar a dispersão sobre as esfereas no dispositivo de revestimento de leito fluidizado.
3. Dispersar Eudragit RS, Eudragit RL, citrato de trietilo, e Cabosil em água. Pulverizar a dispersão sobre as esferas no dispositivo de revestimento de leito fluidizado.
4. Dissolver Opadry em água. Pulverizar a solução sobre as esferas no dispositivo de revestimento de leito fluidizado.
5. Curar as esferas a 45°C durante 24 horas.

Será de esperar que a dissolução do Exemplo 7 seja mais lenta do que a dissolução do Exemplo 6 devido à inclusão do revestimento de polímero aniónico.

### EXEMPLO 8 (comparativo)

No Exemplo 8, foram preparadas esferas de naltrexona sem revestimento barreira de difusão com a composição listada na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8

	Ingredientes	Quant./unidade (mg)	Quant./lote (g)
Passo 1. Formação da camada de droga	Naltrexona HCl anidra	1,000	14,00
	Esferas de açúcar (30/35 mesh)	47,998	672,00
	Plasdone C-30 (Povidona)	0,500	7,00
	Talco, USP	0,500	7,00
Passo 2. Revestimento de selagem	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulose)	2,500	35,00
Passo 3. Revestimento de liberação retardada	Eudradit RS30D (seco)	8,814	123,40
	Sebacato de Dibutilo	1,764	24,70
	Talco, USP	4,407	61,70
	Tween 80	0,018	0,25
Passo 4. Revestimento de selagem	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulose)	2,500	35,00
Total (em base seca)		70,001	980,05

#### Processo de Manufactura das Esferas

1. Dissolver naltrexona HCl e Plasdone em água. Dispersar o talco na solução de droga. Pulverizar a dispersão de droga sobre as esferas de açúcar no dispositivo de revestimento de leito fluidizado com tubo Wurster.
2. Dissolver Opadry clear em água. Pulverizar a solução sobre as esferas carregadas com droga no dispositivo de revestimento de leito fluidizado.
3. Dispersar Eudragit RS30D, Sebacato de Dibutilo, Tween 80 e o Talco em água. Pulverizar a dispersão sobre as esferas no dispositivo de revestimento de leito fluidizado.
4. Dissolver Opadry clear em água. Pulverizar a solução sobre as esferas no dispositivo de revestimento de leito fluidizado.

EXEMPLO 9

No Exemplo 9, as formulações do Exemplo 8 e dos Exemplos 1-5 foram ensaiadas em relação à dissolução utilizando o método de dissolução abaixo.

Método de Dissolução

1. Dispositivo - USP Tipo II (pá), 50 rpm a 37°C.
  2. Tempo de amostragem - 1, 2, 4, 12, 24, e 36 horas (1, 2, 4, 8, e 18 horas para o Exemplo 8).
- Meios - 900 ml pH 6,5 tampão fosfato.  
Método Analítico - Cromatografia líquida de alta eficiência.

Os resultados de Dissolução para o Exemplo 8 encontram-se listados na Tabela 9 abaixo:

Tabela 9

Tempo (horas)	% Dissolvida
1	2,0
2	22,0
4	43,0
8	59,0
18	74,0

Os resultados de dissolução para os Exemplos 1-5 encontram-se listados na Tabela 10 abaixo.

Tabela 10

	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo 4	Exemplo 5
Tempo (horas)	% Dissolvida	% Dissolvida	% Dissolvida	% Dissolvida	% Dissolvida
1	0,0	0,9	0,0	0,4	0,4
2	0,2	4,7	0,0	0,6	0,6
4	0,1	5,1	0,0	0,7	0,8
8	0,4	5,8	0,0	0,8	1,0
12	0,6	8,0	0,2	1,0	1,2
24	1,0	15,2	0,5	1,4	1,5
36	2,3	19,1	1,2	2,2	2,8

Lisboa, 2011-01-07



## REIVINDICAÇÕES

### **1.** Formulação farmacêutica que compreende:

um substrato que compreende um antagonista opióide em que o antagonista opióide é protonado;

um revestimento barreira de difusão que compreende um polímero aniônico revestido sobre o referido substrato; e

um revestimento que compreende um material hidrófobo revestido sobre o dito revestimento barreira de difusão, em que o revestimento barreira de difusão é aplicado numa quantidade desde 0,1 a 20% em peso do substrato que compreende o dito antagonista opióide,

com a exceção das formulações seguintes:

A) Esferas de açúcar (núcleos "non-pareil") (30/35 mesh) (39,98 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (2,1 mg), hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,4 mg), ascorbato de sódio (0,027 mg) e ácido ascórbico (0,05 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (2,164 mg), citrato de trietilo (0,433 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (0,108 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amônio Tipo B (Eudragit RS30D®) (17,475 mg), citrato de trietilo (3,495 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (0,874 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (1,899 mg) e sílica fumada (0,271 mg);

B) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (67,264 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,609 mg), e hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,547 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (2,545 mg), citrato de trietilo (0,636 mg) e monoestearato de glicerilo (0,239 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amônio Tipo B (Eudragit RS30D®) (43,789 mg), citrato de trietilo (8,758 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (2,189 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (2,053 mg) e sílica fumada (1,368 mg);

C) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (79,788 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,658 mg), e hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,775 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) e monoestearato de glicerilo (0,284 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amônio Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,625 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (4,062 mg);

D) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (79,788 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,658 mg), hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,775 mg) e hidroxitolueno butilado (BHT) (0,029 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) e monoestearato de glicerilo (0,284 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amônio Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,625 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (4,062 mg);

E) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (80,179 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,584 mg), hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,341 mg), ascorbato de sódio (0,065 mg) e EDTA (0,065 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) e monoestearato de glicerilo (0,284 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amônio Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,625 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (4,062 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,625 mg);

F) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (80,26 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,584 mg), hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,341 mg), e ácido ascórbico (0,065 mg), em seguida revestidas com um copolímero

de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) e monoestearato de glicerilo (0,284 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amônio Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,625 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (3,532 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (0,531 mg); e

G) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (80,211 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,61 mg), hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,919 mg), galhato de propilo (0,00581 mg) e EDTA (0,00349 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,022 mg), citrato de trietilo (0,755 mg) e monoestearato de glicerilo (0,29 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amônio Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,534 mg), citrato de trietilo (6,507 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,627 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (3,538 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (0,529 mg).

**2.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o substrato compreende o antagonista opióide revestido sobre um núcleo.

**3.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, em que o núcleo é uma esfera inerte farmacêuticamente aceitável.

**4.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o antagonista é disperso numa matriz de multipartículas.

**5.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o revestimento barreira de difusão se encontra numa quantidade de desde cerca de 0,1 a cerca de 10 por cento em peso do substrato.

**6.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o antagonista opióide se encontra numa quantidade terapeuticamente eficaz.

**7.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, que compreende uma pluralidade dos ditos substratos.

**8.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, em que a dita pluralidade dos ditos substratos compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do dito antagonista opióide.

**9.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o revestimento que compreende o material hidrófobo proporciona a libertação controlada do antagonista opióide.

**10.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o revestimento que compreende o material hidrófobo proporciona a sequestração do antagonista opióide.

**11.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o material hidrófobo é seleccionado de entre o grupo constituído por um material celulósico, um polímero celulósico, um polímero ou copolímero acrílico, um polímero ou copolímero metacrílico e misturas destes.

**12.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o dito antagonista opióide é seleccionado de entre o grupo constituído por naltrexona, naloxona e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

**13.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o polímero aniónico é um material de revestimento entérico não acrílico, seleccionado de entre o grupo constituído por acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetiletilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelato de celulose, acetoftalato de celulose, acetato tereftalato de celulose, ftalato de poli(álcool vinílico) e misturas destes.

**14.** Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica que compreende

a) a formação de um substrato que compreende um antagonista opióide em que o antagonista opióide é protonado;

b) a aplicação de um revestimento barreira de difusão que compreende um polímero aniónico revestido sobre o dito substrato; e

c) a aplicação de um revestimento que compreende um material hidrófobo sobre o dito revestimento barreira de difusão, em que o revestimento barreira de difusão é aplicado numa quantidade desde 0,1 a 20% em peso do substrato que compreende o dito antagonista opióide,

com a excepção de um processo para preparação de uma das formulações seguintes:

A) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (39,98 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (2,1 mg), hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,4 mg), ascorbato de sódio (0,027 mg) e ácido ascórbico (0,05 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (2,164 mg), citrato de trietilo (0,433 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (0,108 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amónio Tipo B (Eudragit RS30D®) (17,475 mg), citrato de trietilo (3,495 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (0,874 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (1,899 mg) e sílica fumada (0,271 mg);

B) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (67,264 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,609 mg), e hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,547 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (2,545 mg), citrato de trietilo (0,636 mg) e monoestearato de glicerilo (0,239 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amónio Tipo B (Eudragit RS30D®) (43,789 mg), citrato de trietilo (8,758 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (2,189 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (2,053 mg) e sílica fumada (1,368 mg);

C) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (79,788 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,658 mg), e hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,775 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico -

acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) e monoestearato de glicerilo (0,284 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amónio Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,625 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (4,062 mg);

D) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (79,788 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,658 mg), hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,775 mg) e hidroxitolueno butilado (BHT) (0,029 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) e monoestearato de glicerilo (0,284 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amónio Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,625 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (4,062 mg);

E) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (80,179 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,584 mg), hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,341 mg), ascorbato de sódio (0,065 mg) e EDTA (0,065 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) e monoestearato de glicerilo (0,284 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amónio Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,625 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (4,062 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,625 mg);

F) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (80,26 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,584 mg), hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,341 mg), e ácido ascórbico (0,065 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,023 mg), citrato de trietilo (0,756 mg) e monoestearato de glicerilo (0,284 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amónio Tipo B (Eudragit

RS30D®) (32,5 mg), citrato de trietilo (6,5 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,625 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (3,532 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (0,531 mg); e

G) Esferas de açúcar (30/35 mesh) (80,211 mg) primeiro revestidas com naltrexona HCl (0,61 mg), hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (0,919 mg), galhato de propilo (0,00581 mg) e EDTA (0,00349 mg), em seguida revestidas com um copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30D®) (3,022 mg), citrato de trietilo (0,755 mg) e monoestearato de glicerilo (0,29 mg), depois revestidas com copolímero de metacrilato de amónio Tipo B (Eudragit RS30D®) (32,534 mg), citrato de trietilo (6,507 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (1,627 mg) e finalmente revestidas com hidroxipropilmetilcelulose (Opadry Clear®) (3,538 mg) e sílica fumada (Cabosil®) (0,529 mg).

**15.** Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o dito antagonista opióide é aplicado sobre o dito substrato.

**16.** Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o substrato é uma esfera inerte farmacologicamente aceitável.

**17.** Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o substrato é uma matriz de multipartículas.

**18.** Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o revestimento barreira de difusão se encontra numa quantidade desde cerca de 0,1 a cerca de 20 por cento em peso do substrato.

**19.** Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o antagonista opióide está presente numa quantidade terapêuticamente eficaz.

**20.** Processo de acordo com a reivindicação 14, em que a dita formulação compreende uma pluralidade dos ditos substratos.

**21.** Processo de acordo com a reivindicação 14, em que a dita pluralidade dos ditos substratos compreende uma

quantidade terapeuticamente eficaz do dito antagonista opióide.

**22.** Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o revestimento que compreende o material hidrófobo proporciona a libertação controlada do antagonista opióide.

**23.** Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o revestimento que compreende o material hidrófobo proporciona a sequestração do antagonista opióide.

**24.** Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o dito antagonista opióide é seleccionado de entre o grupo constituído por naltrexona, naloxona ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

**25.** Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, em que o polímero aniónico é um material de revestimento entérico não acrílico, seleccionado de entre o grupo constituído por acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetiletilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelato de celulose, acetoftalato de celulose, acetato tereftalato de celulose, ftalato de poli(álcool vinílico) e misturas destes.

Lisboa, 2011-01-07