



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

**(21) PI 0718554-5 A2**



(22) Data de Depósito: 07/11/2007  
(43) Data da Publicação: 19/11/2013  
(RPI 2237)

**(51) Int.Cl.:**  
**A61K 31/485**  
**A61K 31/395**  
**A61P 25/04**

**(54) Título:** FORMAS DE DOSAGEM E CO-  
ADMIMSTRAÇÃO DE UM AGONISTA OPIÓIDE E UM  
ANTAGONISTA OPIÓIDE

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 07/11/2006 US 60/857.610

**(73) Titular(es):** Nektar Therapeutics AL, Corporation

**(72) Inventor(es):** Jennifer Riggs-Sauthier

**(74) Procurador(es):** Orlando de Souza

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007023534 de  
07/11/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/057579de  
15/05/2008

**FORMAS DE DOSAGEM E CO-ADMINISTRAÇÃO DE UM AGONISTA OPIÓIDE  
E UM ANTAGONISTA OPIÓIDE**

**REFERÊNCIA CRUZADA AO PEDIDO RELACIONADO**

Este pedido reivindica o benefício de prioridade para  
5 o pedido de patente provisional no. de série 60/857.610,  
que é incorporado aqui por referência.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A presente invenção se relaciona geralmente à co-  
administração de um agonista opióide e um antagonista  
10 opióide. Além disso, a invenção se relaciona, entre outras  
coisas, a formas de dosagem para facilitar a co-  
administração de um agonista opióide e um antagonista  
opióide, métodos para administrar um agonista opióide e um  
antagonista opióide, composições contendo um agonista  
15 opióide e um antagonista opióide, formas de dosagem  
contendo um agonista opióide e um antagonista opióide, e  
assim por diante.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

No tratamento de uma doença, um clínico prescreverá  
20 freqüentemente uma droga a ser administrada a seu paciente.  
No caso ideal, a droga irá melhorar a doença sem causar  
efeitos colaterais substanciais. Infelizmente, muito poucas  
drogas são associadas somente com efeitos colaterais muito  
menores.

25 Assim, naquelas circunstâncias onde a administração de  
uma droga causa efeitos colaterais substanciais, o clínico  
deve freqüentemente prescrever uma segunda droga para  
dirigir-se aos efeitos colaterais causados pela primeira  
droga. Embora fazendo assim possa satisfatoriamente  
30 dirigir-se ao efeito colateral, tal abordagem introduz

complexidades para o clínico e o paciente. Para o clínico, as preocupações sobre interações de droga surgem sempre que duas drogas para administração simultânea (ou quase simultânea) são indicadas. Para o paciente, as preocupações sobre complacência surgem devido aos desafios introduzidos por ter que coordenar a administração de duas drogas diferentes (potencialmente por rotas de administração diferentes) e simplesmente do esquecimento de tomar ambas as drogas.

10 As drogas para o tratamento da dor (por exemplo, drogas narcóticas ou agonistas opióides) são associadas freqüentemente com efeitos colaterais severos que podem ser debilitantes para os pacientes. Por exemplo, a prevalência da constipação pode ser tão elevada quanto 41% nos  
15 pacientes que recebem terapia oral de opióide. Moore et al. (2005): *Arthritis Research & Therapy* 7:R1046-R1051. A constipação induzida por opióide pode conduzir a complicações significativas de tal forma que os clínicos irão somente liberar aqueles pacientes que retornam ao  
20 funcionamento normal dos intestinos após a terapia de opióide. Os custos assistenciais associados com o mantimento destes pacientes no hospital têm uma conseqüência econômica dramática e negativa.

Os efeitos colaterais relacionados à constipação e  
25 outros associados com as drogas agonistas opióides têm sido neutralizados com a administração de drogas antagonistas opióides. Idealmente, as drogas antagonistas opióides neutralizam os efeitos colaterais negativos (por exemplo, constipação) associados com a administração do agonista  
30 opióide, mas sem nenhuma diminuição substancial no

tratamento da dor. Alvimopan e metilnaltrexona foram sugeridos para o uso como antagonistas opióides para neutralizar um ou mais efeitos colaterais associados com os agonistas opióides. Veja, por exemplo, Yuan et al. (2006) *Expert Opin Investig Drugs* 15(5): 541-552. Os conjugados do polímero de antagonistas opióides foram também divulgados para o uso como antagonistas opióides. Veja a publicação do pedido de patente americano 2003/0124086. A publicação do pedido de patente americano 2003/0124086 divulga que um agonista opióide e o conjugado do polímero de um antagonista opióide podem ser administrados na mesma formulação.

Permanece, entretanto, uma necessidade por formulações adicionais e/ou específicas compreendendo uma combinação de um antagonista narcótico e um agonista narcótico. A presente invenção se direciona a isto e a outras necessidades na arte.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em uma ou mais modalidades da invenção, uma composição é fornecida, a composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um opióide e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um conjugado polímero-opióide compreendendo um polímero não-peptídico, solúvel em água, covalentemente ligado a um antagonista opióide, onde a composição está preferivelmente na forma selecionada do grupo consistindo de líquido, semi-sólido, e sólido. Como usado aqui, um "conjugado polímero-opióide compreendendo um polímero não-peptídico, solúvel em água, covalentemente ligado a um antagonista opióide" tem o mesmo significado que um "conjugado polímero-antagonista opióide".

Em uma ou mais modalidades da invenção, um forma de dosagem unitária é fornecida, a forma de dosagem unitária compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista opióide e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um conjugado polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água.

Em uma ou mais modalidades da invenção, um método de administração é fornecido, o método compreendendo a administração de uma composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um opióide e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um conjugado polímero-antagonista opióide não peptídico, solúvel em água, onde a composição está preferivelmente na forma selecionada do grupo consistindo de líquido, semi-sólido, e sólido.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Antes de descrever a presente invenção em detalhe, deve ser compreendido que esta invenção não está limitada aos agonistas opióides, conjugados polímero-antagonista opióide, e semelhantes, porque tais podem variar.

Deve-se notar que, como usado nesta especificação e nas reivindicações, as formas singulares; "um", "uma", "o" e "a" incluem referentes plurais a menos que o contexto dite claramente de outra maneira. Assim, por exemplo, referência a um "polímero" inclui um único polímero assim como dois ou mais do mesmo ou de polímeros diferentes, referência a um "conjugado" se refere a um único conjugado assim como dois ou mais do mesmo ou de conjugados diferentes, referência a um "excipiente" inclui um único excipiente assim como dois ou mais do mesmo ou de

excipientes diferentes, e semelhantes.

Na descrição e reivindicação da presente invenção, a seguinte terminologia será usada de acordo com as definições descritas abaixo.

5 "PEG", "polietileno glicol" e "poli(etileno glicol)" como usado aqui, são pretendidos para abranger qualquer poli(óxido de etileno) solúvel em água. Tipicamente, PEGs para o uso de acordo com a invenção compreendem a seguinte estrutura " $-O(CH_2CH_2O)_m-$ " onde (m) é de 2 a 4000. Como usado  
10 aqui, PEG também inclui " $-CH_2CH_2-O(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2-$ " e " $-(CH_2CH_2O)_m$ ", dependendo de se ou não os oxigênios terminais tiverem sido deslocados. Quando o PEG ainda compreende uma fração espaçadora (a ser descrita em maiores detalhes abaixo), os átomos compreendendo a fração espaçadora,  
15 quando ligados covalentemente a um segmento de polímero solúvel em água, não resultam na formação de uma ligação oxigênio-oxigênio (isto é, uma " $-O-O-$ " ou ligação peróxido). Durante toda a especificação e reivindicações, deve ser lembrado que o termo "PEG" inclui estruturas  
20 possuindo vários grupos terminais ou de extremidade capeada e assim por diante. O termo "PEG" também significa um polímero que contém uma maioria, isto é para dizer, maior que 50%, de subunidades monoméricas de  $-CH_2CH_2O-$ . No que diz respeito às formas específicas, o PEG pode tomar  
25 qualquer número de uma variedade de pesos moleculares, assim como estruturas ou geometrias tais como "ramificado", "linear", "bifurcado", "multifuncional", e semelhante, a ser descrito em maiores detalhes abaixo.

Os termos "extremidade capeada" ou "terminal capeado"  
30 são usados permutavelmente aqui para se referir a um

terminal ou ponto final de um polímero possuindo uma fração de extremidade capeada. Tipicamente, embora não necessariamente, a fração de extremidade capeada compreende um grupo hidroxí ou alcoxi C<sub>1-20</sub>. Assim, os exemplos de frações de extremidade capeada incluem alcoxi (por exemplo, metoxi, etoxi e benziloxi), assim como aril, heteroaril, ciclo, heterociclo, e semelhantes. Além disso, as formas saturadas, insaturadas, substituídas e não substituída de cada um dos antecedentes são previstas. Além disso, o grupo de extremidade capeada pode também ser um silano. O grupo de extremidade capeada pode também vantajosamente compreender uma marcação detectável. Quando o polímero tiver um grupo de extremidade capeada compreendendo uma marcação detectável, a quantidade ou localização do polímero e/ou da fração (por exemplo, agente ativo) de interesse a que o polímero é acoplado para poder ser determinado pelo uso de um detector apropriado. Tais marcações incluem, sem limitação, fluorescentes, quimiluminescentes, frações usadas em marcação enzimática, colorimétrica (por exemplo, corantes), íons metálicos, frações radioativas, e semelhantes. Os detectores apropriados incluem fotômetros, filmes, espectrômetros, e semelhantes.

"Não naturalmente ocorrente" no que diz respeito a um polímero ou polímero solúvel em água significa um polímero que em sua totalidade não é encontrado na natureza. Um polímero não naturalmente ocorrente ou polímero solúvel em água pode, entretanto, conter uma ou mais subunidades ou porções de uma subunidade que são naturalmente ocorrentes, contanto que a estrutura total do polímero não seja

encontrada na natureza.

O termo "polímero não-peptídico, solúvel em água" é qualquer polímero que seja solúvel em água à temperatura ambiente. Tipicamente, um polímero não-peptídico, solúvel em água, irá transmitir pelo menos cerca de 75%, mais preferencialmente pelo menos cerca de 95% da luz, transmitida pela mesma solução após a filtração. Em uma base de peso, um polímero não-peptídico, solúvel em água, será preferencialmente pelo menos cerca de 35% (em peso) solúvel em água, mais preferencialmente pelo menos cerca de 50% (em peso) solúvel em água, ainda mais preferencialmente cerca de 70% (em peso) solúvel em água, e ainda mais preferencialmente cerca de 85% (em peso) solúvel em água. É ainda mais preferido, entretanto, que o polímero não-peptídico, solúvel em água, seja cerca de 95% (em peso) solúvel em água e o mais preferido que o polímero não-peptídico, solúvel em água, seja completamente solúvel em água.

O peso molecular no contexto de um polímero não-peptídico, solúvel em água, da invenção, tal como PEG, pode ser expresso ou como um peso molecular médio numérico ou um peso molecular médio ponderal. A menos que de outra forma indicado, todas as referências ao peso molecular aqui se referem ao peso molecular médio ponderal. Ambas as determinações de peso molecular, médio numérico e médio ponderal, podem ser medidas usando cromatografia de permeação em gel ou outras técnicas de cromatografia líquida. Outros métodos para medir valores de peso molecular podem também ser usados, tal como o uso da análise do grupo terminal ou a medida de propriedades

coligativas (por exemplo, depressão do ponto de congelamento, elevação do ponto de ebulição, ou pressão osmótica) para determinar o peso molecular médio numérico ou o uso de técnicas de dispersão de luz, ultracentrifugação ou viscometria para determinar o peso molecular médio ponderal. Os polímeros da invenção são tipicamente polidispersos (isto é, o peso molecular médio numérico e o peso molecular médio ponderal dos polímeros não são iguais), possuindo valores de polidispersidade baixos de preferivelmente menos do que cerca de 1,2, mais preferivelmente menos do que cerca de 1,15, ainda mais preferivelmente menos do que cerca de 1,10, contudo ainda mais preferivelmente menos do que cerca de 1,05, e o mais preferivelmente menos do que cerca de 1,03.

O termo "reativo" ou "ativado" quando usado conjuntamente com um grupo funcional particular, se refere a um grupo funcional reativo que reage prontamente com um eletrófilo ou um nucleófilo em uma outra molécula. Isto é em contraste com aqueles grupos que requerem catalisadores fortes ou condições de reação altamente impraticáveis a fim de reagir (isto é, um grupo "não-reativo" ou "inerte").

Como usado aqui, o termo "grupo funcional" ou qualquer sinônimo disso pretende abranger as formas protegidas dos mesmos.

O termo "ligação" é usado aqui para se referir a um átomo ou coleção de átomos usados para ligar uma fração à outra, tal como um polímero solúvel em água a um antagonista opióide. O ligante é tipicamente estável hidroliticamente. Em alguns casos, entretanto, a ligação pode incluir uma ou mais ligações fisiologicamente

hidrolisáveis ou enzimaticamente degradáveis.

Um "radical orgânico" como usado aqui inclui, por exemplo, alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril e aril substituído.

"Alquil" se refere a uma cadeia de hidrocarboneto, variando tipicamente de cerca de 1 a 20 átomos de comprimento. Tais cadeias de hidrocarboneto são preferivelmente, mas não necessariamente saturadas e podem ser cadeias ramificadas ou lineares, embora tipicamente a cadeia linear seja preferida. Grupos alquil exemplares incluem etil, propil, butil, pentil, 1-metilbutil, 1-etilpropil, 3-metilpentil, e semelhantes. Como usado aqui, "alquil" inclui cicloalquil quando três ou mais átomos de carbono são referenciados e um alquil inferior.

"Alquil inferior" se refere a um grupo alquil contendo de 1 a 6 átomos de carbono, e pode ser de cadeia linear ou ramificada, como exemplificado por metil, etil, *n*-butil, *iso*-butil, e por *tert*-butil.

"Cicloalquil" se refere a uma cadeia de hidrocarboneto cíclica saturada ou insaturada, incluindo compostos com ponte, fundidos, ou espiro cíclicos, preferivelmente confeccionados de 3 a cerca de 12 átomos de carbono, mais preferivelmente de 3 a cerca de 8.

"Substituintes não-interferentes" são aqueles grupos que, quando presentes em uma molécula, são tipicamente não-reativos com outros grupos funcionais contidos dentro da molécula.

O termo "substituído" como em, por exemplo, "alquil substituído", se refere a uma fração (por exemplo, um grupo

alquil) substituído com um ou mais substituintes não-interferentes, tais como, mas não limitados a: C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil, por exemplo, ciclopropil, ciclobutil, e semelhantes; halo, por exemplo, flúor, cloro, bromo, e iodo; ciano; alcoxi, fenil inferior (por exemplo, fenil substituído 0-2); fenil substituído; e semelhantes, para um ou mais átomos de hidrogênio. "Aril substituído" é o aril que tem um ou mais grupos não-interferentes como um substituinte. Para substituições em um anel fenil, os substituintes podem estar em qualquer orientação (isto é, orto, meta, ou para). "Amônio substituído" é o amônio que tem um ou mais grupos não-interferentes (por exemplo, um radical orgânico) como um substituinte.

"Alcoxi" se refere a um grupo -O-R, onde R é alquil ou alquil substituído, preferivelmente um alquil C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> (por exemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, benzil, etc.), preferivelmente alquil C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>.

Como usado aqui, "alquenil" se refere a um grupo hidrocarboneto ramificado ou não-ramificado de 1 a 15 átomos de comprimento, contendo pelo menos uma ligação dupla, tal como etenil, n-propenil, isopropenil, n-butenil, isobutenil, octenil, decenil, tetradecenil, e semelhantes.

O termo "alquinil" como usado aqui se refere a um grupo hidrocarboneto ramificado ou não-ramificado de 2 a 15 átomos de comprimento, contendo pelo menos uma ligação tripla, etinil, n-butinil, isopentinil, octinil, decinil, e assim por diante.

"Aril" significa um ou mais anéis aromáticos, cada um de 5 ou 6 núcleos de átomos de carbono. Aril inclui anéis arílicos múltiplos que podem ser fundidos, como no naftil

ou não-fundidos, como no bifenil. Anéis arílicos podem também ser fundidos ou não-fundidos com um ou mais hidrocarbonetos cíclicos, heteroaril, ou anéis heterocíclicos. Como usado aqui, "aril" inclui heteroaril.

5 Uma fração aromática (por exemplo,  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , e assim por diante), significa uma estrutura contendo aril.

"Heteroaril" é um grupo aril contendo de um a quatro heteroátomos, preferivelmente N, O, ou S, ou uma combinação dos mesmos. Anéis heteroaril também podem ser fundidos com  
10 um ou mais hidrocarbonetos cíclicos, heterocíclicos, aril, ou anéis heteroaril.

"Heterociclo" ou "heterocíclico" significa um ou mais anéis de 5-12 átomos, preferivelmente 5-7 átomos, com ou sem insaturação ou caráter aromático e tendo pelo menos um  
15 átomo do anel que não é um carbono. Os heteroátomos preferidos incluem enxofre, oxigênio, e nitrogênio.

"Heteroaril substituído" é o heteroaril tendo um ou mais grupos não-interferentes como substituintes.

"Heterociclo substituído" é um heterociclo que tem uma  
20 ou mais cadeias laterais formadas a partir dos substituintes não-interferentes.

"Eletrófilo" se refere a um íon ou átomo ou coleção de átomos, que podem ser iônicos, tendo um centro eletrofílico, isto é, um centro que esteja procurando  
25 elétron, capaz de reação com um nucleófilo.

"Nucleófilo" se refere a um íon ou átomo ou coleção de átomos que podem ser iônicos tendo um centro nucleofílico, isto é, um centro que esteja procurando um centro electrofílico ou com um eletrófilo.

30 Uma ligação "fisiologicamente clivável" ou

"hidrolisável" é uma ligação relativamente fraca que reage com água (isto é, é hidrolisada) sob condições fisiológicas. A tendência de uma ligação de se hidrolisar na água irá depender não somente do tipo geral de ligação conectando dois átomos centrais, mas também dos substituintes unidos a estes átomos centrais. Ligações hidroliticamente instáveis ou fracas incluem, mas não estão limitadas a, éster de carboxilato, éster de fosfato, anidridos, acetais, cetais, éter de aciloxialquil, iminas, orto ésteres, peptídeos e oligonucleotídeos.

Uma "ligação degradável" inclui, mas não está limitada a, uma ligação fisiologicamente clivável, uma ligação hidrolisável, e uma ligação enzimaticamente degradável. Assim, uma "ligação degradável" é uma ligação que pode se submeter ou à hidrólise ou à clivagem por algum outro mecanismo (por exemplo, catalisado por enzima, catalisado por ácido, catalisado por base, e assim por diante) sob condições fisiológicas. Por exemplo, uma "ligação degradável" pode envolver uma reação de eliminação que tem uma abstração base de um próton, (por exemplo, um átomo de hidrogênio ionizável,  $H_a$ ), como a força motriz.

Uma "ligação enzimaticamente degradável" significa uma ligação que é submetida à degradação por uma ou mais enzimas.

Uma ligação ou união "hidroliticamente estável" se refere a uma ligação química, tipicamente uma ligação covalente, que é substancialmente estável em água, o que quer dizer, não se submete à hidrólise sob condições fisiológicas para qualquer extensão apreciável durante um período prolongado de tempo. Exemplos de ligações

hidroliticamente estáveis incluem, mas não estão limitados aos seguintes: ligações carbono-carbono (por exemplo, em cadeias alifáticas), éteres, amidas, uretanos (carbamatos), e semelhantes. Geralmente, uma ligação hidroliticamente estável é uma que exibe uma taxa de hidrólise de menos do que cerca de 1-2% por dia sob condições fisiológicas. As taxas de hidrólise de ligações químicas representativas podem ser encontradas na maioria dos livros-texto padrões de química. Deve ser indicado que algumas ligações podem ser hidroliticamente estáveis ou hidrolisáveis, dependendo (por exemplo) dos átomos adjacentes e vizinhos e das condições ambientais. Uma pessoa de habilidade ordinária na arte pode determinar se uma dada ligação ou união é hidroliticamente estável ou hidrolisável em um dado contexto, por exemplo, colocando uma molécula contendo ligação de interesse sob condições de interesse e testando para evidência de hidrólise (por exemplo, a presença e a quantidade de duas moléculas resultando da clivagem de uma única molécula). Outras abordagens conhecidas por aqueles da habilidade ordinária na arte para determinar se uma dada ligação ou união é hidroliticamente estável ou hidrolisável também podem ser usadas.

"Excipiente farmacêuticamente aceitável" ou "carreador farmacêuticamente aceitável" se refere a um excipiente que possa ser incluído nas composições da invenção e que não cause nenhum efeito toxicológico adverso significativo ao paciente.

"Quantidade farmacologicamente eficaz", "quantidade fisiologicamente eficaz", e "quantidade terapêuticamente eficaz" são usados permutavelmente aqui para significar a

quantidade de um agente ativo (por exemplo, um agonista opióide, um conjugado polímero-antagonista opióide, e assim por diante) que seja necessário fornecer um nível desejado de agente ativo na circulação sangüínea ou em um tecido  
5 alvo. A quantidade exata dependerá de numerosos fatores, por exemplo, o agente ativo particular, os componentes e as características físicas da preparação farmacêutica, população paciente pretendida, considerações do paciente, e semelhantes, e pode prontamente ser determinada por uma  
10 pessoa de habilidade ordinária na arte, com base na informação fornecida aqui e disponível na literatura relevante.

"Multifuncional" no contexto de um polímero da invenção significa um polímero que tem 3 ou mais grupos  
15 funcionais contidos nele, onde os grupos funcionais podem ser os mesmos ou diferentes. Os polímeros multifuncionais da invenção irão tipicamente conter de cerca de 3-100 grupos funcionais, ou de 3-50 grupos funcionais, ou de 3-25 grupos funcionais, ou de 3-15 grupos funcionais, ou de 3 a  
20 10 grupos funcionais, ou irão conter 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 grupos funcionais dentro do polímero. Um polímero "difuncional" significa um polímero que tem dois grupos funcionais contidos nele, ou o mesmo (isto é, homodifuncional) ou diferentes (isto é, heterodifuncional).

25 "Ramificado", em referência à geometria ou estrutura global de um polímero, se refere ao polímero que tem 2 ou mais "braços" de polímero. Um polímero ramificado pode possuir 2 braços de polímero, 3 braços de polímero, 4 braços de polímero, 6 braços de polímero, 8 braços de  
30 polímero ou mais. Um tipo particular de polímero altamente

ramificado é um polímero dendrídico ou dendrímero, que, para os propósitos da invenção, é considerado por possuir uma estrutura distinta daquela de um polímero ramificado.

Um "dendrímero" ou polímero dendrídico é um polímero de tamanho monodisperso, globular, em que todas as ligações emergem radialmente a partir de um ponto de foco central ou núcleo com um padrão de ramificação regular e com unidades de repetição que cada uma contribui um ponto de ramificação. Dendrímeros exibem determinadas propriedades de estado dendrídico tais como a encapsulamento do núcleo, tornando-os únicos a partir de outros tipos de polímeros.

Um reagente básico ou ácido descrito aqui inclui formas neutras, carregadas, e quaisquer sais correspondentes dos mesmos.

O termo "paciente" se refere a um organismo vivo sofrendo de ou propenso a uma condição que possa ser prevenida ou tratada pela administração de um conjugado como previsto aqui, e inclui ambos humanos e animais.

"Opcional" e "opcionalmente" significa que a circunstância subseqüentemente descrita pode ou não pode ocorrer, de modo que a descrição inclui exemplos onde a circunstância ocorre e exemplos onde não ocorre.

Como usado aqui, o designador "halo" (por exemplo, flúor, cloro, iodo, bromo, e assim por diante) é geralmente usado quando o halogênio é ligado a uma molécula, enquanto o sufixo "eto" (por exemplo, fluoreto, cloreto, iodeto, brometo, e assim por diante) é usado quando o halogênio existe em sua forma iônica independente (por exemplo, tal como quando um grupo de saída deixa uma molécula).

No contexto da presente discussão, deve ser

reconhecido que a definição de uma variável fornecida no que diz respeito a uma estrutura ou fórmula é aplicável à mesma variável repetida em uma estrutura diferente, a menos que o contexto dite de outra maneira.

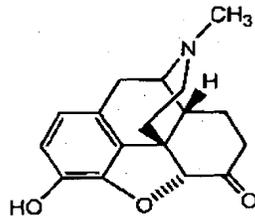
5           Como declarado previamente, a presente invenção compreende (entre outras coisas) uma composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista opióide e uma quantidade terapeuticamente eficaz do conjugado polímero-antagonista opióide compreendendo um  
10 polímero covalentemente ligado a um antagonista opióide, onde a composição está na forma selecionada do grupo consistindo de líquido, semi-sólido, e sólido.

#### Agonistas Opióides

Como usado aqui, um "agonista opióide" é qualquer  
15 alcalóide natural ou sintético ou derivado estrutural do ópio que ativa um ou mais tipos de receptor opióide, incluindo agonistas parciais (isto é, compostos exibindo atividade contra menos do que todos os tipos de receptor opióide) e agonista-antagonistas (isto é, compostos que  
20 exibem atividade de agonista em um tipo de receptor e atividade antagonista em outro tipo de receptor). O agonista opióide pode ser um alcalóide natural tal como um penantreno (por exemplo, morfina) ou benzilisoquinolina (por exemplo, papaverina), um derivado semi-sintético (por  
25 exemplo, hidromorfona), ou qualquer um de várias classes de derivados sintéticos (por exemplo, fenilpiperidinas, benzomorfanos, priopionanilidas, e morfinanos). Agonistas opióides exemplares incluem 1- $\alpha$ -acetilmetadol, alfentanil, alfaprodina, anileridina, bremazocina, buprenorfina,  
30 butorfanol, codeína, ciclazocina, dezocina, diacetilmorfina

(isto é, heroína), dihidrocodeína, etilmorfina, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (isto é, petidina), metadona, metotrimeprazina, morfina, nalbufina, nefopam, normofina, noscapina, oxicodona, oximorfona, 5 papaverina, pentazocina, petidina, fenazocina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tebaína e tramadol, e sais farmacologicamente aceitáveis de cada um dos antecedentes. As estruturas dos agonistas opióides preferidos são fornecidas abaixo:

10

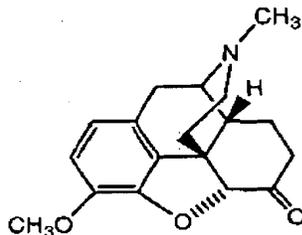


hidromorfona

15

(7,8-dihidromorfin-6-ona);

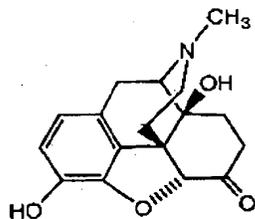
20



hidrocodona

(3-metil-7,8-dihidromorfin-6-ona);

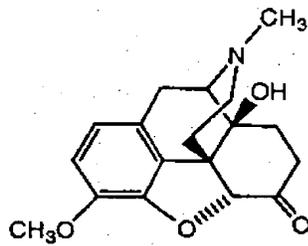
25



oximorfona

30

(14-hidroxi-7,8-dihidromorfin-6-ona); e



5

oxycodona

(14-hidroxi-3-metil-7,8-dihidromorfin-6-ona).

O Conjugado Polímero-Antagonista Opióide

O conjugado polímero-antagonista opióide compreende um  
 10 polímero não-peptídico e solúvel em água ligado  
 covalentemente (ou diretamente ou através de um ou mais  
 átomos) a um antagonista opióide. O conjugado polímero-  
 antagonista opióide compreende tipicamente um polímero que  
 tem um peso molecular selecionado tal que o conjugado não  
 15 passa por qualquer grau apreciável através da barreira  
 hemato-encefálica e dentro do sistema nervoso central.

Polímeros apropriados para ligação covalente a um  
 antagonista opióide incluem poli(alquilenos glicóis),  
 poli(poliol oxietilado), poli(álcool olefínico),  
 20 poli(vinilpirrolidona), poli(hidroxiálquilmacetamida),  
 poli(hidroxiálquilmacetato), poli(sacarídeos), poli( $\alpha$ -  
 hidroxi ácido), poli(álcool vinílico), polifosfazeno,  
 polioxazolina, poli(N-acriloilmorfolina), poli(ácido  
 acrílico), carboximetil celulose, ácido hialurônico,  
 25 hidroxipropilmetil celulose, e copolímeros, terpolímeros, e  
 misturas dos mesmos. Um polímero preferido é um polietileno  
 glicol.

O polímero pode ser linear, ramificado, ou bifurcado.  
 No que diz respeito a um polímero linear, o conjugado pode  
 30 incorporar um polímero heterobifuncional ou

homobifuncional. Um conjugado de um polímero heterobifuncional é um onde um término do polímero ligado ao antagonista opióide e o outro término é funcionalizado com uma fração diferente. Um conjugado de um polímero homobifuncional possui uma estrutura onde cada extremidade de um polímero linear é ligada covalentemente a um antagonista opióide, tipicamente por uma ligação idêntica.

Tipicamente, o peso molecular médio numérico do polímero do conjugado polímero-antagonista opióide é menos do que cerca de 5.000 daltons (Da), e mais preferencialmente é menos do que cerca de 2.000 Da. Um peso molecular médio numérico exemplar irá cair dentro de uma ou mais das seguintes faixas: de cerca de 100 Da a cerca de 2.000 Da; de cerca de 100 Da a cerca de 1.800 Da; de cerca de 100 Da a cerca de 1.600 Da; de cerca de 100 Da a cerca de 1.500 Da; de cerca de 100 Da a cerca de 1.200 Da; de cerca de 100 Da a cerca de 1.000 Da; de cerca de 100 Da a cerca de 800 Da; de cerca de 100 Da a cerca de 500 Da; de cerca de 300 Da a cerca de 2.000 Da; e de cerca de 300 Da a cerca de 1.000 Da. Polímeros que têm um peso molecular médio numérico de cerca de 100 Da, cerca de 200 Da, cerca de 300 Da, cerca de 400 Da, cerca de 500 Da, cerca de 550 Da, cerca de 600 Da, cerca de 700 Da, cerca de 800 Da, cerca de 900 Da e cerca de 1.000 Da são particularmente preferidos. Os polímeros da invenção são hidrofílicos em natureza.

A ligação entre o polímero e o antagonista opióide é preferivelmente hidroliticamente estável de forma que o antagonista opióide não seja liberado do polímero a seguir da administração a um paciente. A liberação do antagonista

opióide in vivo poderia conduzir a uma perda no efeito analgésico do composto opióide devido à passagem do antagonista opióide liberado dentro do sistema nervoso central. As ligações representativas para conectar o antagonista opióide e o polímero incluem as ligações éter, amida, uretano (também conhecido como carbamato), amina, tioéter (também conhecido como sulfeto), e uréia (também conhecido como carbamida). Em alguns casos, entretanto, uma ligação degradável ou uma ligação hidrolisável entre o polímero e o antagonista opióide.

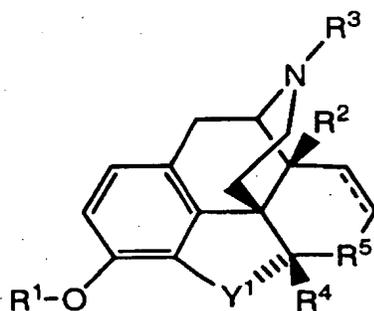
A ligação particular e a química da ligação empregada dependerão do antagonista opióide, grupos funcionais dentro da molécula disponível ou para ligação a um polímero ou conversão para um sítio de ligação apropriado, a presença de grupos funcionais adicionais dentro da molécula, e semelhantes, e podem prontamente ser determinados por uma pessoa habilitada na arte com base na orientação apresentada aqui.

O conjugado polímero-antagonista opióide mantém pelo menos um grau mensurável de atividade específica do antagonista opióide. O que quer dizer, o conjugado polímero-antagonista opióide possui qualquer coisa de cerca de 1% a cerca de 100% ou mais de atividade específica do composto antagonista opióide de origem não-modificado. Tal atividade pode ser determinada usando um modelo apropriado in vivo ou in vitro, dependendo da atividade conhecida do composto antagonista opióide de origem particular.

Por exemplo, um ensaio de analgesia de placa quente ou de retirada de cauda pode ser usado para avaliar o nível de atividade antagonista dos conjugados de polímero da

invenção (veja, por exemplo, Tulunai et al. (1974) *J. Pharmacol Exp Ther* 190:395-400; Takahashi et al. (1987) *Gen Pharmacol* 18(2):201-3; e Fishman et al. (1975) *Pharmacology* 13(6):513-9. Geralmente, um conjugado de polímero irá  
 5 possuir uma atividade específica de pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou mais relativo àquela do antagonista opióide de origem não-modificado, quando medidos em um modelo apropriado, tal como aqueles conhecidos na arte. Preferivelmente, um  
 10 conjugado irá manter pelo menos 50% ou mais da atividade de antagonista opióide do composto de origem não-modificado.

O antagonista opióide usado na formação do conjugado polímero-antagonista opióide é qualquer antagonista opióide que possa ser conjugado a um polímero. Antagonistas  
 15 opióides preferidos são baseados na estrutura de uma morfinona. A morfinona é uma fração baseada em fenantreno que (a) compreende a seguinte estrutura:



Fórmula I

onde:

25  $R^1$  é H ou um radical orgânico;

$R^2$  é H ou OH;

$R^3$  é H ou um radical orgânico, (preferivelmente  $R^3$  é H ou um radical orgânico com a condição de que quando  $R^3$  é um radical orgânico, o radical orgânico não é  $\text{CH}_2-\triangleleft$ ;

30  $R^4$  é H ou um radical orgânico;

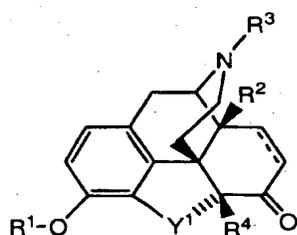
a linha pontilhada (" ---") representa uma ligação dupla opcional;

$Y^1$  é O ou S; e

$R^5$  é selecionado do grupo consistindo de  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ,  $-\overset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-$ , e  $-\overset{\text{H}}{\underset{\text{OR}^6}{\text{C}}}-$  (sem considerar a estereoquímica), onde  $R^6$  é um radical orgânico.

É particularmente preferido que a morfina compreenda a seguinte estrutura:

10



Fórmula II

onde:

15

$R^1$  é H ou um radical orgânico;

$R^2$  é H ou OH;

$R^3$  é H ou um radical orgânico, com a condição de que quando  $R^3$  é um radical orgânico, o radical orgânico não é  $\text{CH}_2-\triangleleft$

20

$R^4$  é H ou um radical orgânico;

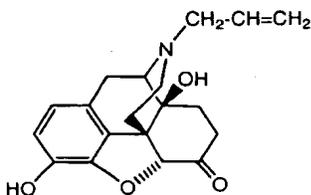
a linha pontilhada (" ---") representa uma ligação dupla opcional; e

$Y^1$  é O ou S.

25

Morfina exemplares sobre as quais um antagonista opióide pode ser derivado incluem: hidromorfona; hidrocodona; oximorfona; oxicodona;

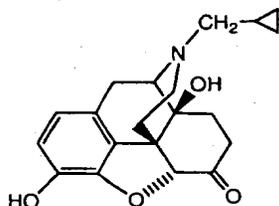
30



## naloxona

(N-alil-14-hidroxi-7,8-dihidromorfin-6-ona); e

5



## naltrexona

(N-ciclopropilmetil-14-hidroxi-7,8-dihidromorfin-6-ona).

10 Se qualquer estrutura dada pode servir como um antagonista opióide pode ser determinado por uma pessoa de habilidade ordinária na arte.

Estas e outras morfíneas têm sido descritas e caracterizadas previamente. Veja, por exemplo: Patentes  
 15 Americanas Nos. 2.628.962, 2.654.756 e 2.649.454 (hidromorfona e outras); Patente Americana No. 2.715.626 (hidrocodona e outras); Patente Americana No. 2.806.033 (oximorfona e outras); Freund et al. (1916) *J. Prakt. Chemie* 94:135-178 (oxicodona); Patente Americana No. 3.254.088  
 20 (naloxona e outras); e Patente Americana No. 3.332.950 (naltrexona e outras).

O conjugado de polímero da invenção pode ser formado usando técnicas conhecidas para a ligação covalente de um polímero ativado, tal como um PEG ativado, a um agente  
 25 biologicamente ativo (veja, por exemplo, POLY(ETHYLENE GLYCOL) CHEMISTRY AND BIOLOGICAL APPLICATIONS, American Chemical Society, Washington, D.C. (1997)). O método geral envolve a seleção de um polímero reativo carregando um grupo funcional apropriado para a reação com um grupo  
 30 funcional da molécula antagonista opióide e reação do

polímero reativo com o antagonista opióide em solução para formar um conjugado covalentemente ligado.

A seleção do grupo funcional do polímero dependerá, em parte, do grupo funcional na molécula antagonista opióide.

5 O grupo funcional do polímero é escolhido preferivelmente para resultar na formação de uma ligação hidroliticamente estável entre o antagonista opióide e o polímero. Um polímero da invenção apropriado para acoplamento a uma molécula antagonista opióide irá tipicamente ter um grupo

10 funcional terminal tal como o seguinte: Carbonato de N-succinimidil (ver, por exemplo, Patentes Americanas Nos. 5.281.698, 5.468.478), amina (ver, por exemplo, Buckmann et al. Makromol. Chem. 182:1379 (1981), Zalipsky et al. Eur. Polym. J. 19:1177 (1983)), hidrazida (Ver, por exemplo, Andresz et al. Makromol. Chem. 179:301 (1978)), propionate

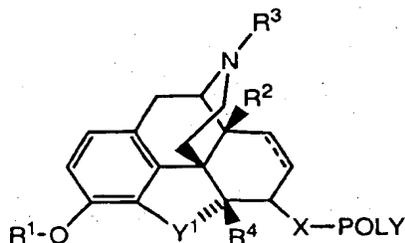
15 de succinimidil e butanoato de succinimidil (ver, por exemplo, Olson et al. em Poly(ethylene glycol) Chemistry & Biological Applications, pp 170-181, Harris & Zalipsky Eds., ACS, Washington, D.C., 1997; ver também a Patente Americana No. 5.672.662), succinato de succinimidil (ver, por exemplo, Abuchowski et al. Cancer Biochem. Biophys. 7:175 (1984) e Joppich et al., Makromol. Chem. 180:1381 (1979), éster de succinimidil (ver, por exemplo, Patente Americana No. 4.670.417), carbonato de benzotriazola (ver,

25 por exemplo, Patente Americana No. 5.650.234), éter de glicidil (ver, por exemplo, Pitha et al. Eur. J. Biochem. 94:11 (1979), Elling et al., Biotech. Appl. Biochem. 13:354 (1991), oxicarbonilimidazola (ver, por exemplo, Beauchamp, et al., Anal. Biochem. 131:25 (1983), Tondelli et al. J. Controlled Release 1:251 (1985)), carbonato de p-nitrofenil

30

(ver, por exemplo, Veronese, et al., Appl. Biochem. Biotech., 11:141 (1985); e Sartore et al., Appl. Biochem. Biotech., 27:45 (1991)), aldeído (ver, por exemplo, Harris et al. J. Polym. Sci. Chem. Ed. 22:341 (1984), Patente Americana No. 5.824.784, Patente Americana No. 5.252.714), maleimida (ver, por exemplo, Goodson et al. Bio/Technology 8:343 (1990), Romani et al. em Chemistry of Peptides and Proteins 2:29 (1984)), e Kogan, Synthetic Comm. 22:2417 (1992)), disulfeto de ortopiridil (ver, por exemplo, Woghiren, et al. Bioconj. Chem. 4:314 (1993)), acrilol (ver, por exemplo, Sawhney et al., Macromolecules, 26:581 (1993)), vinilsulfona (ver, por exemplo, Patente Americana No. 5.900.461). Todas as referências acima são incorporadas aqui por referência.

Em uma modalidade, o conjugado polímero-antagonista opióide terá a seguinte estrutura:



Fórmula III

onde:

R<sup>1</sup> é H ou um radical orgânico;

R<sup>2</sup> é H ou OH;

R<sup>3</sup> é H ou um radical orgânico, (preferivelmente R<sup>3</sup> é H ou um radical orgânico tal como C<sub>1-6</sub> alquil, C<sub>1-6</sub> alquil substituído, C<sub>3-6</sub> cicloalquil, C<sub>3-6</sub> cicloalquil substituído, C<sub>2-6</sub> alquenil, C<sub>2-6</sub> alquenil substituído, C<sub>2-6</sub> alquinil, C<sub>2-6</sub> alquinil substituído, aril, aril substituído, heteroaril,

heteroaril substituído, heterociclo, e heterociclo substituído, com a condição de que quando  $R^3$  é um radical orgânico, o radical orgânico não é  $\text{CH}_2-\triangleleft$ );

$R^4$  é H ou um radical orgânico;

5 a linha pontilhada ("---") representa uma ligação dupla opcional;

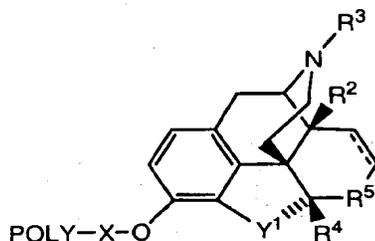
$Y^1$  é O ou S;

X é uma ligação, preferivelmente uma ligação hidroliticamente estável ligando covalentemente o polímero  
10 ao resto da molécula; e

POLY é um resíduo de um polímero não-peptídico e solúvel em água.

Em uma modalidade, o conjugado polímero-antagonista opióide terá a seguinte estrutura:

15



Fórmula IV

20

onde:

$R^1$  é H ou um radical orgânico;

$R^2$  é H ou OH;

$R^3$  é H ou um radical orgânico, (preferivelmente  $R^3$  é H ou um radical orgânico tal como  $C_{1-6}$  alquil,  $C_{1-6}$  alquil substituído,  $C_{3-6}$  cicloalquil,  $C_{3-6}$  cicloalquil substituído,  $C_{2-6}$  alquenil,  $C_{2-6}$  alquenil substituído,  $C_{2-6}$  alquinil,  $C_{2-6}$  alquinil substituído, aril, aril substituído, heteroaril, heteroaril substituído, heterociclo, e heterociclo substituído com a condição de que quando  $R^3$  é um radical orgânico, o radical orgânico não é  $\text{CH}_2-\triangleleft$ );

30

R<sup>4</sup> é H ou um radical orgânico;

a linha pontilhada ("---") representa uma ligação dupla opcional;

Y<sup>1</sup> é O ou S;

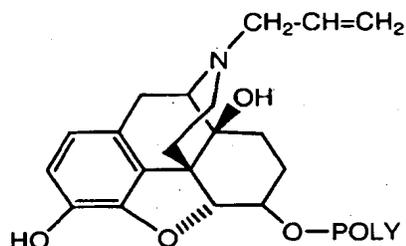
5 R<sup>5</sup> é selecionado do grupo consistindo de  $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{-}$ ,  $\text{-}\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{-OH}$ , e  $\text{-}\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{-OR}^6$ , (sem considerar a estereoquímica), onde R<sup>6</sup> é um radical orgânico; e

X é uma ligação, preferivelmente uma ligação hidroliticamente estável ligando covalentemente o polímero  
10 ao resto da molécula; e

POLY é um resíduo de um polímero não-peptídico e solúvel em água.

Em uma modalidade, o conjugado polímero-antagonista opióide terá a seguinte estrutura:

15



Fórmula V

20

onde POLY é um polímero solúvel em água, preferivelmente  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-CH}_3$  (onde "n" é um inteiro de 3 a 14, preferivelmente cerca de 5 a 9).

Exemplos dos conjugados descritos acima podem ser encontrados na Publicação de Pedido de Patente Americano  
25 No. 2003/0124086 e de Pedido de Patente Americano No. 2005/0136031.

#### Formas de Dosagem

Dependendo do modo de administração pretendido, a composição pode ser um líquido, semi-sólido ou sólido.  
30 Líquidos exemplares incluem uma suspensão, uma solução, uma

emulsão, e um xarope, os quais podem ser formulados para administração a um paciente. Semi-sólidos exemplares incluem géis que podem ser administrados "como são" ou formulados (por exemplo, em uma cápsula de gel) para administração a um paciente. Sólidos exemplares incluem grânulos, pelotas, contas, pós, que podem ser administrados "como são" ou formulados dentro de um ou mais dos seguintes para administração a um paciente: um comprimido; uma cápsula; um caplet; um supositório; e um "troche".

10 Preferivelmente, a composição estará em uma forma de dosagem unitária para fornecer desse modo uma dosagem unitária apropriada para administração única de uma dosagem de cada componente ativo na forma de dosagem unitária. Composições e formas de dosagem farmacêuticas apropriadas

15 podem ser preparadas usando métodos convencionais conhecidos por aqueles no campo da formulação farmacêutica e descritos nos textos e literatura pertinentes, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences: 18<sup>a</sup> edição, Gennaro, A.R., Ed. (Mack Publishing Company;

20 Easton, Pensilvânia; 1990).

As formas de dosagem orais são preferidas e incluem comprimidos, cápsulas, caplets, cápsula de gel, "troches", soluções, suspensões, e xaropes. Os comprimidos e as cápsulas representam as formas de dosagem orais mais

25 convenientes.

Os comprimidos podem ser manufaturados usando procedimentos de processamento de comprimidos e equipamentos padrões. Técnicas preferidas para formar comprimidos incluem a compressão direta e a granulação. Em

30 adição aos agentes ativos, os comprimidos geralmente

conterão materiais carreadores inativos, farmacologicamente aceitáveis tais como aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, enchimentos, estabilizantes, tensoativos, agentes de coloração, e semelhantes. Os aglutinantes são usados para dar qualidades coesivas a um comprimido, e assim assegurar que o comprimido permaneça intacto. Materiais aglutinantes apropriados incluem, mas não estão limitados a, amido (incluindo amido de milho e amido pré-gelatinizado), gelatina, açúcares (incluindo sacarose, glicose, dextrose e lactose), polietileno glicol, ceras, e gomas naturais e sintéticas, por exemplo, alginato de sódio de acácia, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluindo hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, metil celulose, celulose microcristalina, etil celulose, hidroxietil celulose, e semelhantes), e Veegum. Os lubrificantes são usados para facilitar a manufatura do comprimido, promovendo o fluxo do pó e prevenindo o remate da partícula (isto é, a ruptura da partícula) quando a pressão é aliviada. Lubrificantes úteis são estearato de magnésio, estearato de cálcio, e ácido esteárico. Desintegrantes são usados para facilitar a desintegração do comprimido, e são geralmente amidos, argilas, celulose, alginas, gomas, ou polímeros de ligação cruzada. Enchimentos incluem, por exemplo, materiais tais como dióxido de silicone, dióxido de titânio, alumina, talco, caulina, celulose pulverizada, e celulose microcristalina, assim como materiais solúveis tais como manitol, uréia, sacarose, lactose, dextrose, cloreto de sódio, e sorbitol. Estabilizantes, como bem conhecidos na arte, são usados para inibir ou retardar as reações de

decomposição da droga que incluem, a título de exemplo, reações oxidativas.

Em alguns casos, o comprimido pode ser sob a forma de um comprimido uniforme. Em comprimidos uniformes, a  
5 formulação usada na preparação do comprimido é substancialmente uma mistura homogênea dos agentes ativos e um ou mais excipientes farmacêuticos (por exemplo, diluente). A formulação é usada então para fazer os comprimidos usando um processo de compressão apropriado  
10 para resultar desse modo em um comprimido que seja substancialmente homogêneo por todo o comprimido.

Em ainda outros exemplos, o comprimido pode também tomar a forma de um comprimido em camadas (de uma, duas, três ou mais camadas). O método para manufaturar o  
15 comprimido em camadas pode incluir a combinação de duas formulações diferentes (por exemplo, uma formulação contendo o agonista opióide e outra contendo o conjugado polímero-opiíide) e a compressão dos dois juntos para formar o comprimido. Comprimidos de múltiplas camadas de  
20 três ou mais camadas também são possíveis e podem ser formados, por exemplo, de uma maneira similar combinando três ou mais formulações distintas e seguido por compressão.

Opcionalmente, uma camada de barreira pode ser  
25 incluída no comprimido em camadas. Uma abordagem para a incorporação de camadas de barreira envolve formar uma primeira camada comprimida de uma primeira formulação (por exemplo, uma formulação contendo um primeiro agente ativo) onde as camadas comprimidas têm uma superfície exposta,  
30 revestindo a superfície exposta com um material (por

exemplo, um material que seja substancialmente impermeável para desse modo prevenir a interação física entre camadas adjacentes) para formar uma superfície revestida, e contatar a superfície revestida com uma segunda formulação (por exemplo, uma segunda formulação contendo um segundo agente ativo), e comprimindo a segunda formulação e a superfície revestida para formar um comprimido em camadas contendo uma camada de barreira incluída nele.

As cápsulas também são formas de dosagem orais preferidas, em qual caso a composição pode ser encapsulada sob a forma de um líquido, semi-sólido ou sólido (incluindo particulados tais como grânulos, contas, pós ou pelotas). Cápsulas apropriadas podem ser ou duras ou macias, e são geralmente feitas de gelatina, amido, ou de um material celulósico, com as cápsulas de gelatina preferidas. As cápsulas duras de gelatina de duas partes são preferivelmente seladas, tal como com faixas de gelatina ou semelhantes. Veja, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Science, *supra*, que descreve materiais e métodos para preparar fármacos encapsulados.

Excipientes exemplares incluem, sem limitação, aqueles selecionados do grupo consistindo de carboidratos, sais inorgânicos, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tensoativos, tampões, ácidos, bases, e combinações dos mesmos.

Um carboidrato tal como um açúcar, um açúcar derivatizado tal como um alditol, ácido aldônico, um açúcar esterificado, e/ou um polímero de açúcar pode estar presente como um excipiente. Excipientes específicos de carboidrato incluem, por exemplo: monossacarídeos, tais

como frutose, maltose, galactose, glicose, D-manose, sorbose, e semelhantes; dissacarídeos, tais como lactose, sacarose, trehalose, celobiose, e semelhantes; polissacarídeos, tais como o rafinose, melezitose, 5 maltodextrina, dextrans, amidos, e semelhantes; e alditois, tais como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, sorbitol (glucitol), piranosil sorbitol, mioinositol, e semelhantes.

O excipiente pode também incluir um sal inorgânico ou 10 tampão tal como ácido cítrico, cloreto de sódio, cloreto do potássio, sulfato de sódio, nitrato de potássio, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, e combinações dos mesmos.

A preparação pode também incluir um agente 15 antimicrobiano para prevenir ou intimidar o crescimento microbiano. Exemplos não limitativos de agentes antimicrobianos apropriados para a presente invenção incluem cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, clorobutanol, 20 fenol, álcool feniletílico, nitrato fenilmercúrico, timersol, e combinações dos mesmos.

Um antioxidante pode estar presente na preparação também. Antioxidantes são usados para impedir a oxidação, desse modo prevenindo a deterioração do conjugado ou de 25 outros componentes da preparação. Antioxidantes apropriados para o uso na presente invenção incluem, por exemplo, palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propila, bissulfito de sódio, 30 sulfoxilato formaldeído de sódio, metabisulfito de sódio, e

combinações dos mesmos.

Um tensoativo pode estar presente como um excipiente. Tensoativos exemplares incluem: polisorbatos, tais como "Tween 20" e "Tween 80", e plurônicos tais como F68 e F88 (ambos estão disponíveis de BASF, Mount Olive, New Jersey); ésteres de sorbitano; lipídeos, tais como fosfolipídeos tais como lecitina e outros fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas (embora preferivelmente não na forma liposomal), ácidos graxos e ésteres graxos; esteróides, tais como colesterol; e agentes quelantes, tais como EDTA, zinco e outros tais cátions apropriados.

Ácidos ou bases podem estar presentes como um excipiente na preparação. Exemplos de não limitativos de ácidos que podem ser usados incluem aqueles ácidos selecionados do grupo consistindo de ácido clorídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, e combinações dos mesmos. Exemplos de bases apropriadas incluem, sem limitação, bases selecionadas do grupo consistindo de hidróxido de sódio, acetato de sódio, hidróxido de amônio, hidróxido de potássio, acetato de amônio, acetato de potássio, fosfato de sódio, fosfato de potássio, citrato de sódio, formato de sódio, sulfato de sódio, sulfato de potássio, fumarato de potássio, e combinações dos mesmos.

As preparações farmacêuticas abrangem todos os tipos de formulações. A quantidade dos agentes ativos (isto é, agonista opióide e conjugado polímero-antagonista opióide) na composição irá variar dependendo de um número de

fatores, mas irá otimamente ser uma dose terapeuticamente eficaz de cada agente ativo quando a composição é armazenada em uma forma de dose unitária. Uma dose terapeuticamente eficaz para cada agente ativo pode ser  
5 determinada experimentalmente pela administração repetida de quantidades crescentes do agente ativo a fim determinar que quantidade produza um valor-final clinicamente desejado.

A quantidade de qualquer excipiente individual na  
10 composição irá variar dependendo da atividade do excipiente e das necessidades particulares da composição. Tipicamente, a quantidade ótima de qualquer excipiente individual é determinada através de experimentação rotineira, isto é, preparando composições contendo quantidades variantes do  
15 excipiente (variando de baixo a alto), examinando a estabilidade e outros parâmetros, e determinando então a faixa na qual o desempenho ótimo é alcançado sem efeitos adversos significativos.

Geralmente, entretanto, o excipiente estará presente  
20 na composição em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 99% em peso, preferivelmente de cerca de 2%-98% (deveria este ser 2%-98%?) em peso, mais preferivelmente de cerca de 5-95% em peso do excipiente, com concentrações menores que 30% em peso mais preferidas.

25 Estes excipientes farmacêuticos antecedentes junto com outros excipientes são descritos em "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19ª ed., Williams & Williams, (1995), o "Physician's Desk Reference", 52ª ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), e Kibbe, A.H., Handbook of  
30 Pharmaceutical Excipients, 3ª edição, American

Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000.

A invenção também fornece um método para administrar uma composição da maneira prevista aqui a um paciente sofrendo de uma condição que seja responsiva ao tratamento com um agonista opióide. Preferivelmente, este método compreende a administração de uma forma de dosagem unitária como descrita aqui. O método de administração pode ser usado para tratar qualquer condição que possa ser remediada ou prevenida pela administração do agonista opióide (por exemplo, dor moderada à severa). Aqueles de habilidade ordinária na arte apreciam quais condições um agonista opióide pode eficazmente tratar. A dose real a ser administrada irá variar dependendo da idade, peso, e condição geral do sujeito assim como a severidade da condição que está sendo tratada, o julgamento do profissional de cuidados médicos, e o conjugado que está sendo administrado. As quantidades terapeuticamente eficazes são conhecidas por aqueles habilitados na arte e/ou descritas em textos de referência e literatura pertinentes. Geralmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz irá variar de cerca de 0,001 mg a 100 mg, preferivelmente em doses de 0,01 mg/dia a 75 mg/dia, e mais preferivelmente em doses de 0,10 mg/dia a 50 mg/dia.

Quantidades terapeuticamente eficazes exemplares do polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água (que podem estar presentes em uma única forma de dosagem unitária) incluem: uma quantidade de 5mg a 250mg; 5mg; 25mg; 50mg; e 100mg. Quantidades terapeuticamente eficazes exemplares de agonistas opióides (que podem estar presentes em uma única forma de dosagem unitária) incluem: 30mg a

450mg de morfina; 200mg a 3.000mg de codeína; 5mg a 450mg de hidrocodona; 7mg a 112mg de hidromorfona; 20mg a 300mg de oxicodona; e 10mg a 150mg de oximorfona.

Em alguns casos, a forma de dosagem unitária contém:  
5 de 0,8mg a 17mg do polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água e de 5mg a 65mg de morfina (pretendida a ser tomada, por exemplo, a cada quatro horas); de 0,8mg a 17mg do polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água e de 33mg a 500mg de codeína  
10 (pretendida a ser tomada, por exemplo, a cada quatro horas); de 0,8mg a 17mg do polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água e de 5mg a 65mg de hidrocodona (pretendido a ser tomada, por exemplo, a cada quatro horas); de 0,8mg a 17mg do polímero-antagonista  
15 opióide não-peptídico, solúvel em água e de 1,2mg a 19mg de hidromorfona (pretendido a ser tomada, por exemplo, a cada quatro horas); e de 0,8mg a 17mg do polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água e de 3mg a 50mg de oxicodona (pretendida a ser tomada, por exemplo; a cada  
20 quatro horas).

A forma de dosagem unitária pode ser administrada em uma variedade de programações de dosagem dependendo do julgamento do clínico, necessidades do paciente, e assim por diante. A programação de dosagem específica será  
25 conhecida por aqueles de habilidade ordinária na arte ou pode ser determinada experimentalmente usando métodos rotineiros. Programações de dosagem exemplares incluem, sem limitação, administração cinco vezes por dia, quatro vezes por dia, três vezes por dia, duas vezes por dia, uma vez  
30 por dia, três vezes por semana, duas vezes por semana, uma

vez por semana, duas vezes por mês, uma vez por mês, e qualquer combinação das mesmas. Uma vez que o valor-final clínico foi alcançado, a dosagem da composição é pausada.

Deve ser compreendido que, enquanto a invenção for descrita conjuntamente com as modalidades específicas preferidas aqui, a descrição antecedente assim como o experimental que segue tem a intenção de ilustrar e não de limitar o escopo da invenção.

Outros aspectos, vantagens e modificações dentro do escopo da invenção serão aparentes àqueles habilitados na arte à qual a invenção pertence.

Todos os artigos, livros, patentes, publicações de patente e outras publicações fornecidas aqui são incorporados por este meio por referência em suas totalidades.

#### EXPERIMENTAL

A prática da invenção irá empregar, a menos que de outra forma indicado, técnicas convencionais de síntese orgânica e semelhantes, que são compreendidas por uma pessoa de habilidade ordinária na arte e explicadas na literatura. Nos seguintes exemplos, esforços foram feitos para assegurar a exatidão no que diz respeito aos números usados (por exemplo, quantidades, temperaturas, e assim por diante), mas algum erro experimental e desvio devem ser considerados. A menos que de outra forma indicado, a temperatura está em graus Celsius e a pressão está em ou perto da pressão atmosférica no nível do mar. Todos os reagentes foram obtidos comercialmente a menos que de outra forma indicado. Todo RMN gerado foi obtido de um espectrômetro RMN de 300 ou 400 MHz manufaturado por Bruker

(Billerica, MA). Todo processamento é realizado em frascos de vidro ou revestidos com vidro e o contato com frascos ou equipamento contendo metal é evitado.

Um conjugado polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água exemplar (o "conjugado polímero-antagonista opióide") tendo a estrutura da Fórmula V, onde POLY é  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_7-\text{CH}_3$  (o "conjugado polímero-antagonista opióide") é usado nos seguintes exemplos.

#### Exemplo 1

10 Solução oral de sulfato de morfina 10mg/5mL (100mL) e uma quantidade de conjugado polímero-antagonista opióide suficiente para fornecer 25mg/5mL do conjugado polímero-antagonista opióide no líquido resultante é combinado seguido por agitação para formar a uma composição líquida.  
15 Uma forma de dosagem unitária é preparada colocando 5mL da composição em uma seringa oral.

#### Exemplo 2

Solução oral de sulfato de morfina 20mg/5mL (100mL) e uma quantidade de conjugado polímero-antagonista opióide  
20 suficiente para fornecer 25mg/5mL do conjugado polímero-antagonista opióide no líquido resultante é combinado seguido por agitação para formar uma composição líquida. Uma forma de dosagem unitária é preparada colocando 5mL da composição em uma seringa oral.

#### Exemplo 3

25 Oxycodona HCl 5mg e solução de acetaminofeno 325mg/5mL (solução de Roxicet™, Roxane Laboratories, Columbus OH) e uma quantidade do conjugado o polímero-antagonista opióide suficiente para fornecer 50mg/5mL do conjugado polímero-  
30 antagonista opióide no líquido resultante é combinado

seguido por agitação para formar uma composição líquida. Uma forma de dosagem unitária é preparada colocando 5mL da composição em uma seringa oral.

#### Exemplo 4

5 Hidrocodona 1mg/5mL (Sigma, St Louis, MO) e uma quantidade do conjugado polímero-antagonista opióide suficiente para fornecer 5mg 5mL do conjugado polímero-antagonista opióide no líquido resultante é combinado seguido por agitação para formar a uma composição líquida.  
10 Uma forma de dosagem unitária é preparada colocando 20mL da composição em uma seringa oral.

#### Exemplo 5

Um comprimido de sulfato de codeína 30mg é moído em um pó e combinado com 25mg do conjugado polímero-antagonista opióide. Lactose em uma quantidade suficiente para encher  
15 uma cápsula de tamanho convencional referido como "1" é adicionada e misturada completamente até que um pó uniforme seja formado. Uma forma de dosagem unitária é preparada abrigando o pó uniforme em uma cápsula.

#### Exemplo 6

20 Hidrocodona (10mg) na forma do pó é combinada com 25mg do conjugado polímero-antagonista opióide. Lactose em uma quantidade suficiente para encher uma cápsula de tamanho convencional referido como "1" é adicionada e misturada  
25 completamente até que um pó uniforme seja formado. Uma forma de dosagem unitária é preparada abrigando o pó uniforme em uma cápsula.

#### Exemplo 7

30 Hidrocodona (5mg) na forma de pó é combinado com 50mg do conjugado polímero-antagonista opióide. Lactose em uma

quantidade suficiente para encher uma cápsula de tamanho convencional referido como "1" é adicionada e misturada completamente até que um pó uniforme seja formado. Uma forma de dosagem unitária é preparada abrigoando o pó uniforme em  
5 uma cápsula.

#### Exemplo 8

Oxicodona HCl (5mg) na forma do pó é combinada com 25mg do conjugado polímero-antagonista opióide. Lactose em uma quantidade suficiente para encher uma cápsula de  
10 tamanho convencional referido como "1" é adicionada e misturada completamente até que um pó uniforme seja formado. Uma forma de dosagem unitária é preparada abrigoando o pó uniforme em uma cápsula.

#### Exemplo 9

15 Oxicodona HCl (10mg) na forma de pó é combinado com 25mg do conjugado polímero-antagonista opióide. Lactose em uma quantidade suficiente para encher uma cápsula de tamanho convencional referido como "1" é adicionada e misturada completamente até que um pó uniforme seja  
20 formado. Uma forma de dosagem unitária é preparada abrigoando o pó uniforme em uma cápsula.

#### Exemplo 10

Sulfato de morfina (30mg) na forma do pó é combinado com 25mg do conjugado polímero-antagonista opióide. Lactose  
25 em uma quantidade suficiente para encher uma cápsula de tamanho convencional referido como "1" é adicionada e misturada completamente até que um pó uniforme seja formado. Uma forma de dosagem unitária é preparada abrigoando o pó uniforme em uma cápsula.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Composição caracterizada por compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista opióide e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um conjugado polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o antagonista opióide é selecionado do grupo consistindo de buprenorfina, ciclazocina, ciclorfano, naloxona, 6-amino-naloxona, N-metilnaloxona, naltrexona, 6-amino-naltrexona, N-metilnaltrexona, nalmeveno, levalorfano, nalbufina, naltrendol, naltrindol, nalorfina, nor-binaltorfimina, oxilorfano, pentazocina, antagonistas opióides piperidina-N-alquilcarboxilato, e polipeptídeos antagonistas opióides.

3. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o conjugado polímero-antagonista opióide compreende uma ligação hidroliticamente estável ligando covalentemente o polímero não-peptídico, solúvel em água e o antagonista opióide.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a ligação hidroliticamente estável é selecionada do grupo consistindo de amida, amina, carbamato, sulfeto, éter, tioéter, e uréia.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a ligação hidroliticamente estável é éter.

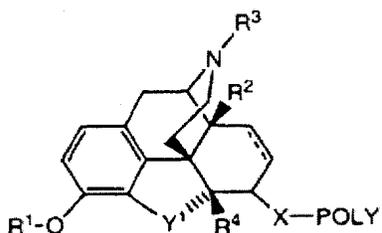
6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 4 ou 5, caracterizada pelo fato de que

o peso molecular do polímero é menor do que cerca de 2.000 Da.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 4 ou 5, caracterizada pelo fato de que o agonista opióide é selecionado do grupo consistindo de alfentanil, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, codeína, ciclazocina, dezocina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, noscapina, oxicodona, oximorfona, papaverina, pentazocina, petidina, fenazocina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tebaína e tramadol.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o agonista opióide é selecionado do grupo consistindo de oxicodona, hidrocodona e morfina.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o conjugado polímero-antagonista opióide tem a seguinte estrutura:



25 onde:

R<sup>1</sup> é H ou um radical orgânico;

R<sup>2</sup> é H ou OH;

R<sup>3</sup> é H ou um radical orgânico;

R<sup>4</sup> é H ou um radical orgânico;

30 a linha pontilhada ("---") representa uma ligação

dupla opcional;

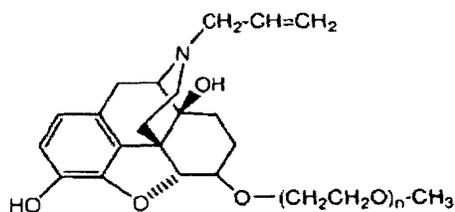
$Y^1$  é O ou S;

X é uma ligação; e

POLY é um resíduo de um polímero não-peptídico,  
5 solúvel em água.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o conjugado polímero-antagonista opióide tem a seguinte estrutura:

10



onde " n " é um inteiro de 3 a 14.

15

11. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser na forma sólida.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser na forma semi-sólida.

20

13. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser na forma líquida.

25

14. Forma de dosagem unitária caracterizada por compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista opióide e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um conjugado polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água.

30

15. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o antagonista opióide é selecionado do grupo consistindo de buprenorfina, ciclazocina, ciclorfano, naloxona, 6-amino-naloxona, N-metilnaloxona, naltrexona, 6-amino-naltrexona,

N-metilnaltrexona, nalmeveno, levalorfanol, nalbufina, naltrendol, naltrindol, nalorfina, nor-binaltorfimina, oxilorfanol, pentazocina, antagonistas opióides piperidina-N-alquilcarboxilato, e polipeptídeos antagonistas opióides.

5 16. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que o conjugado polímero-antagonista opióide compreende uma ligação hidroliticamente estável ligando covalentemente o polímero não-peptídico, solúvel em água e o antagonista  
10 opióide.

17. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a ligação hidroliticamente estável é selecionada do grupo consistindo de amida, amina, carbamato, sulfeto, éter, tioéter, e  
15 uréia.

18. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a ligação hidroliticamente estável é éter.

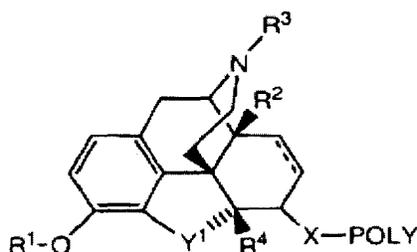
19. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer  
20 uma das reivindicações 14, 15, 17 ou 18, caracterizada pelo fato de que o peso molecular do polímero é menor do que cerca de 2.000 Da.

20. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer  
25 uma das reivindicações 14, 15, 17 ou 18, caracterizada pelo fato de que o agonista opióide é selecionado do grupo consistindo de alfentanil, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, codeína, ciclazocina, dezocina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina,  
30 nalbufina, noscapina, oxicodona, oximorfona, papaverina,

pentazocina, petidina, fenazocina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tebaína e tramadol.

21. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que o agonista opióide é selecionado do grupo consistindo de oxycodona, hidrocodona e morfina.

22. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o conjugado polímero-antagonista opióide tem a seguinte estrutura:



onde:

R<sup>1</sup> é H ou um radical orgânico;

R<sup>2</sup> é H ou OH;

R<sup>3</sup> é H ou um radical orgânico;

R<sup>4</sup> é H ou um radical orgânico;

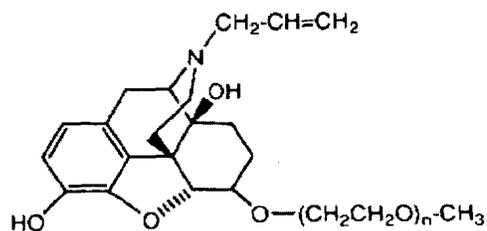
a linha pontilhada ("---") representa uma ligação dupla opcional;

Y<sup>1</sup> é O ou S;

X é uma ligação; e

POLY é um resíduo de um polímero não-peptídico, solúvel em água.

23. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o conjugado polímero-antagonista opióide tem a seguinte estrutura:



5

onde "n" é um inteiro de 3 a 14.

24. Método caracterizado por compreender a administração de uma composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista opióide e  
 10 uma quantidade terapeuticamente eficaz de um conjugado polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água.

25. Método, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada  
 15 oralmente.

**FORMAS DE DOSAGEM E CO-ADMIMSTRAÇÃO DE UM AGONISTA OPIÓIDE  
E UM ANTAGONISTA OPIÓIDE**

A presente invenção fornece composições compreendendo um agonista opióide e um conjugado polímero-antagonista opióide não-peptídico, solúvel em água. Entre outras 5 coisas, formas de dosagem e métodos de administrar as formas de dosagem são também fornecidos.