



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

(11) BR 112014024382-4 B1



(22) Data do Depósito: 18/04/2013

(45) Data de Concessão: 09/08/2022

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE CONTENÇÃO DE ABUSO DE LIBERAÇÃO IMEDIATA E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/20; A61K 31/485; A61K 45/06.

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2013 US 61/792,478; 18/04/2012 US 61/625,926.

(73) Titular(es): SPECGX LLC.

(72) Inventor(es): SIVA N. RAMAN; JAE HAN PARK; THOMAS A. DIEZI; CLIFFORD J. HERMAN; SUNIL K. BATTU; ERIC A. BURGE.

(86) Pedido PCT: PCT US2013037056 de 18/04/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/158814 de 24/10/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/09/2014

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE CONTENÇÃO DE ABUSO DE LIBERAÇÃO IMEDIATA. A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas e a processos de fabricação de composições farmacêuticas de forma de dosagem sólida que proporcionam a liberação imediata de ingredientes ativos e possuem propriedades de contenção de abuso. As composições farmacêuticas fornecidas aqui compreendem pelo menos um ingrediente farmacêuticamente ativo, pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular, pelo menos um polímero hidrofílico de alto peso molecular e um sistema efervescente.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COM-
POSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE CONTENÇÃO DE ABUSO DE
LIBERAÇÃO IMEDIATA E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO**".

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório No. U.S. 61/625.926, depositado em 18 de abril de 2012, e Pedido Provisório No. U.S. 61/792.478, depositado em 15 de março de 2013 que estão aqui incorporados em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente descrição geralmente refere-se a composições farmacêuticas que proporcionam liberação imediata de ingredientes ativos e possuem propriedades de contenção de abuso.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] O abuso de fármacos prescritos (particularmente opioides) se tornou um sério problema social. Esse abuso exerce um enorme impacto econômico sobre a sociedade devido ao maior cuidado com a saúde, local de trabalho, e custos de justiça criminal. Várias tentativas de vias de administração são comumente feitas por usuários. Por exemplo, a forma de dosagem sólida oral pode ser comprimida ou pulverizada formando um pó e administrada de forma intranasal (isto é, inalada) ou dissolvida em um solvente adequado (por exemplo, água) e administrada de forma parenteral (isto é, injetada de forma intravenosa).

[004] Tentativas foram feitas para reduzir o abuso de formas de dosagem sólida opioides. Uma abordagem é incluir na forma de dosagem um antagonista opioide que não é oralmente ativo, porém irá bloquear substancialmente os efeitos analgésicos do opioide se alguém tentar dissolver o opioide e administrar o mesmo de forma parenteral. Outra abordagem é incluir polímeros de alto peso molecular formadores de gel que conferem plasticidade à forma de dosagem tornando-os difíceis de comprimir e pulverizar formando um pó. Esses polímeros de

alto peso molecular, entretanto, retardam a liberação do ingrediente ativo das formas de dosagem, tornando-as inadequadas para formulações de liberação imediata.

[005] Assim, há a necessidade de formas de dosagem sólidas orais que proporcionem a liberação imediata do ingrediente ativo e ainda sejam resistentes a abuso.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] Entre vários aspectos da presente descrição está a provisão de uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um ingrediente farmacêutico ativo (API) ou um sal farmacêuticamente aceitável desse, pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular, pelo menos um polímero hidrofílico de alto peso molecular, e um sistema efervescente. A composição farmacêutica proporciona a liberação imediata do API e detém o abuso.

[007] Um aspecto adicional da presente descrição proporciona um processo para preparar uma forma de dosagem sólida. O processo compreende formar uma mistura que compreende pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular, pelo menos um polímero hidrofílico de alto peso molecular, e um sistema efervescente. O processo compreende ainda formar a mistura em uma unidade de dosagem sólida, e aquecer a unidade de dosagem sólida para produzir a forma de dosagem sólida.

[008] Outros aspectos e iterações da descrição são descritos em mais detalhes abaixo.

REFERÊNCIA ÀS FIGURAS COLORIDAS

[009] O depósito de patente ou pedido contém pelo menos um desenho executado em cores. As cópias dessa patente ou publicação de pedido de patente com desenhos em cores serão fornecidas pelo Office mediante a solicitação e pagamento da taxa necessária.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0010] A FIGURA 1 apresenta imagens SEM de partículas de L-(+)-ácido tartárico (A); partículas de L-(+)-ácido tartárico com partículas de Pluronic F127 (B); e L-(+)-ácido tartárico cobertas com Pluronic F127 misturadas com talco (C).

[0011] A FIGURA 2 mostra a superfície de uma partícula de ácido tartárico coberta com Pluronic F127 misturada com talco. O mapeamento elementar mostra que a maioria da superfície é coberta com talco, com a superfície coberta com Pluronic F127 visível limitada. O elemento de carbono de Pluronic F127 é denotado em vermelho no painel (A) ou roxo no painel (B).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0012] A presente descrição proporciona composições farmacêuticas e processos de fabricação de composições farmacêuticas de dosagem sólida que proporcionam rápida liberação dos ingredientes ativos e possuem propriedades de contenção de abuso. Em particular, as composições farmacêuticas compreendem uma combinação de polímeros hidrofílicos de baixo e alto peso molecular e um sistema efervescente que compreende um componente de ácido e um componente de base. Descobriu-se inesperadamente que a combinação de polímeros hidrofílicos de baixo e alto peso molecular e o sistema efervescente torna as composições resistentes ao esmagamento em pós finos e/ou extração com solventes adequados, enquanto ainda proporcionam a liberação imediata dos ingredientes ativos.

(I) COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[0013] Um aspecto da presente descrição proporciona composições farmacêuticas de contenção de abuso que proporcionam a liberação imediata dos ingredientes farmacêuticos ativos. Os componentes da composição, formas de dosagem da composição, características de liberação da composição, e as propriedades de contenção de

abuso da composição estão descritos abaixo.

(a) Componentes da Composição Farmacêutica

[0014] As composições farmacêuticas descritas aqui compreendem pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular, pelo menos um polímero hidrofílico de alto peso molecular, e um sistema efervescente. A combinação de polímeros hidrofílicos de tamanhos moleculares diferentes e do sistema efervescente produz uma composição de liberação imediata de contenção de abuso funcional.

(i) Polímeros hidrofílicos

[0015] As composições farmacêuticas descritas aqui compreendem polímeros hidrofílicos de pesos moleculares diferentes. O termo "polímero hidrofílico" refere-se a um polímero com afinidade com a água de modo que esse seja facilmente absorvido e/ou dissolvido em água ou uma solução aquosa. Os polímeros hidrofílicos podem ser solúveis em água ou uma solução aquosa e/ou dilatáveis em água ou uma solução aquosa. Os polímeros que se dilatam em água ou uma solução aquosa podem ser denominados polímeros gelificantes.

[0016] Uma variedade de polímeros hidrofílicos é adequada para uso nas composições farmacêuticas. O polímero hidrofílico pode ser natural, semissintético ou sintético. Em algumas modalidades, o polímero hidrofílico pode ser um óxido de polialquileno como óxido de polietileno (PEO), óxido de polipropileno, combinações desses, ou copolímeros desses, em outras modalidades, o polímero hidrofílico pode ser um éter de celulose, que é um derivado de celulose em que os átomos de hidrogênio de grupos hidroxila são substituídos por grupos alquila. Exemplos não limitativos de éteres de celulose adequados incluem hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropilmetil celulose (HPMC), carboximetil celulose (CMC), metil celulose, hidroxietil celulose, hidroxietilmetil celulose, e similares. Ainda em outras modalidades, o polímero hidrofílico pode ser um polialquileno glicol como polietileno glicol (PEG) (por exemplo, PEG

1000, PEG 2000, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 10,000, PEG 20,000, PEG 30,000), derivados desses, combinações desses, e copolímeros desses. Em modalidades adicionais, o polímero hidrofílico pode ser um Poloxâmero, que é um copolímero tri-bloco difuncional de óxido de etileno e óxido de polipropileno (disponível sob os nomes comerciais KOLLIPHOR™ ou PLURONIC®. Os Poloxâmeros disponíveis incluem Poloxâmeros 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181 , 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231 , 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331 , 333, 334, 335, 338, 401 , 402, 403, e 407, em que os dois primeiros dígitos multiplicados por 100 fornecem a massa molecular aproximada e o último dígito multiplicado por 10 fornece a porcentagem do teor de óxido de polioxietileno. Em uma modalidade, o polímero hidrofílico pode ser Poloxâmero 407. Ainda em outras modalidades, o polímero hidrofílico pode ser um polissacarídeo. Os polissacarídeos adequados incluem, sem limitação, celuloses, amidos, pectinas, quitinas, gomas (isto é, polissacarídeos derivados de plantas ou micróbios), combinações desses, e derivados desses. Exemplos não limitativos de gomas adequadas incluem goma xantana, goma acácia, goma diutana, goma gelana, goma guar, goma de feno-grego, goma de alfarrobeira, pululano, goma welana, ou combinações desses. Em modalidades adicionais, o polímero hidrofílico pode ser um ácido policarboxílico como ácido poliacrílico, co-acrilamida de ácido poliacrílico, polimetacrilato, poli hidroxietil metacrilato, combinações, ou copolímeros desses. Em outras modalidades, o polímero hidrofílico pode ser uma poliamina como polietilenoimina, polivinilamina, ou similares. Em modalidades adicionais, o polímero hidrofílico pode ser um polipeptídeo como gelatina, albumina, polilisina, proteína da soja, e assim por diante. Ainda em modalidades adicionais, o polímero hidrofílico pode ser um álcool poliolefínico (como álcool polivinílico), ou um polivinil lactama (como, por exemplo, polivinilpirrolidona, polivinil caprolactama, e similares). O polímero hidrofílico também pode ser uma combina-

ção ou um copolímero de qualquer um dos anteriores.

(ii) Polímero hidrofílico de baixo peso molecular

[0017] A composição farmacêutica compreende pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular. Como usado aqui, o termo "polímero de baixo peso molecular" refere-se a um polímero que possui um peso molecular médio não maior que cerca de 200.000 Da. Em várias modalidades, o peso molecular médio do polímero de baixo peso molecular pode variar de cerca de 200.000 a cerca de 175.000 Da, de cerca de 175.000 a cerca de 150.000 Da, de cerca de 150.000 a cerca de 125.000 Da, de cerca de 125.000 a cerca de 100.000 Da, de cerca de 100.000 a cerca de 75.000 Da, de cerca de 75.000 a cerca de 50.000 Da, de cerca de 50.000 a cerca de 25.000 Da, ou de cerca de 25.000 a cerca de 1000 Da. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica pode compreender um polímero hidrofílico que possui um peso molecular médio de cerca de 100.000 Da ou menos. Em outras modalidades, a composição farmacêutica pode compreender um polímero hidrofílico que possui um peso molecular médio de cerca de 30.000 Da ou menos. Em modalidades adicionais, a composição farmacêutica pode compreender um polímero hidrofílico que possui um peso molecular médio de cerca de 10.000 Da ou menos.

[0018] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende um polímero hidrofílico que possui um peso molecular médio não maior que cerca de 200.000 Da. Em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende dois polímeros hidrofílicos, o peso molecular médio de cada um é menor que cerca de 200.000 Da. Em ainda outra modalidade, a composição farmacêutica compreende três polímeros hidrofílicos, o peso molecular médio de cada um é menor que cerca de 200.000 Da. Em uma modalidade adicional, a composição farmacêutica compreende quatro polímeros hidrofílicos, o peso molecular médio de cada um é menor que cerca de 200.000 Da. Ainda em outra moda-

lidade, a composição farmacêutica compreende cinco polímeros hidrofílicos, o peso molecular médio de cada um é menor que cerca de 200.000 Da. Exemplos de polímeros hidrofílicos adequados estão detalhados acima na seção (I)(a)(i).

[0019] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende óxido de polietileno que possui um peso molecular médio de cerca de 100.000 Da. Em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende hidroxipropilmetil celulose que possui um peso molecular médio de cerca de 100.000 Da. Em ainda outra modalidade, a composição farmacêutica compreende carboximetil celulose (sódio) que possui um peso molecular médio de cerca de 90.000 Da ou menos. Em uma modalidade adicional, a composição farmacêutica compreende polietileno glicol que possui um peso molecular médio de cerca de 20.000 Da ou menos. Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende um Poloxâmero que possui um peso molecular médio de cerca de 10.000 Da ou menos. Em modalidades adicionais, a composição farmacêutica compreende dois ou mais polímeros específicos citados acima.

[0020] A quantidade do polímero hidrofílico de baixo peso molecular presente na composição farmacêutica pode e irá variar dependendo das propriedades desejadas da composição, bem como a identidade e quantidades de outros componentes presentes na composição. Em geral, a quantidade do polímero hidrofílico de baixo peso molecular presente pode variar de cerca de 5% a cerca de 50% em peso da composição farmacêutica. Em várias modalidades, a quantidade do polímero hidrofílico de baixo peso molecular presente na composição pode variar de cerca de 5% a cerca de 10%, de cerca de 10% a cerca de 15%, de cerca de 15% a cerca de 20%, de cerca de 20% a cerca de 25%, de cerca de 25% a cerca de 30%, de cerca de 30% a cerca de 40%, ou de cerca de 40% a cerca de 50% em peso da composição

farmacêutica. Em uma modalidade, a quantidade do polímero de baixo peso molecular presente na composição pode variar de cerca de 10% a cerca de 40% em peso da composição farmacêutica. Em uma modalidade exemplificativa, a quantidade do polímero de baixo peso molecular presente pode variar de cerca de 20% a cerca de 35% em peso da composição farmacêutica.

(iii) Polímero hidrofílico de alto peso molecular

[0021] A composição farmacêutica descrita aqui também compreende pelo menos um polímero hidrofílico de alto peso molecular. Um "polímero de alto peso molecular," como usado aqui, refere-se a um polímero que possui um peso molecular médio de pelo menos cerca de 400.000 Da. Em geral, o peso molecular médio do polímero de alto peso molecular pode variar de cerca de 400.000 a cerca de 15.000.000 Da. Por exemplo, o polímero de alto peso molecular pode ter um peso molecular médio que varia de cerca de 400.000 a cerca de 600.000 Da, de cerca de 600.000 a cerca de 800.000 Da, de cerca de 800.000 a 1.000.000 Da, de cerca de 1.000.000 a cerca de 4.000.000 Da, de cerca de 4.000.000 a cerca de 8.000.000 Da, de cerca de 8.000.000 a cerca de 12.000.000 Da, ou de cerca de 12.000.000 a cerca de 15.000.000 Da. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica pode compreender um polímero hidrofílico que possui um peso molecular médio de pelo menos cerca de 4.000.000 Da. Em outras modalidades, a composição farmacêutica pode compreender um polímero hidrofílico que possui um peso molecular médio de pelo menos cerca de 1.000.000 Da. Em modalidades adicionais, a composição farmacêutica pode compreender um polímero hidrofílico que possui um peso molecular médio de pelo menos cerca de 800.000 Da.

[0022] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende um polímero hidrofílico que possui um peso molecular médio de pelo menos cerca de 400.000 Da. Em outra modalidade, a composição

farmacêutica compreende dois polímeros hidrofílicos, o peso molecular médio de cada um é pelo menos cerca de 400.000 Da. Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende três polímeros hidrofílicos, o peso molecular médio de cada um é pelo menos cerca de 400.000 Da. Em uma modalidade adicional, a composição farmacêutica compreende quatro polímeros hidrofílicos, o peso molecular médio de cada um é pelo menos cerca de 400.000 Da. Exemplos de polímeros hidrofílicos adequados estão detalhados acima na seção (l)(a)(i).

[0023] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende óxido de polietileno que possui um peso molecular médio de pelo menos cerca de 1.000.000 Da. Em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende óxido de polietileno que possui um peso molecular médio de cerca de 4.000.000 Da. Em uma modalidade adicional, a composição farmacêutica compreende goma xantana que possui um peso molecular médio de pelo menos cerca de 1.000,000 Da. Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende hidroxipropil celulose que possui um peso molecular médio de pelo menos cerca de 800.000 Da. Em modalidades adicionais, a composição farmacêutica compreende dois ou mais polímeros específicos citados acima.

[0024] A quantidade do polímero hidrofílico de alto peso molecular presente na composição farmacêutica pode e irá variar dependendo das propriedades desejadas da composição, bem como a identidade e quantidades de outros componentes presentes na composição. Em geral, a quantidade do polímero de alto peso molecular presente na composição pode variar de cerca de 0,1% a cerca de 30% em peso da composição. Em várias modalidades, a quantidade do polímero de alto peso molecular presente na composição pode variar de cerca de 0,1 % a cerca de 0,3%, de cerca de 0,3% a cerca de 1 %, de cerca de 1 % a cerca de 3%, de cerca de 3% a cerca de 10%, ou de cerca de 10% a

cerca de 30% em peso da composição farmacêutica. Em uma modalidade, a quantidade do polímero hidrofílico de alto peso molecular presente na composição pode variar de cerca de 1% a cerca de 15% em peso da composição farmacêutica. Em uma modalidade exemplificativa, a quantidade do polímero hidrofílico de alto peso molecular presente na composição pode variar de cerca de 2% a cerca de 10% em peso da composição farmacêutica.

(iv) Sistema efervescente

[0025] As composições farmacêuticas descritas aqui também compreendem um sistema efervescente. Como usado aqui, um "sistema efervescente" refere-se a um sistema que geralmente compreende um componente ácido e um componente básico, em que o sistema libera dióxido de carbono mediante contato com uma solução aquosa. Sem se ater a nenhuma teoria particular, acredita-se que o sistema efervescente facilita a rápida dissolução do API a partir de uma composição que compreende a combinação de polímeros hidrofílicos de baixo e alto peso molecular.

[0026] O componente ácido do sistema efervescente pode ser um ácido orgânico, um ácido inorgânico, ou uma combinação desses. Exemplos não limitativos de ácidos adequados incluem ácido adípico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido láctico, ácido láurico, ácido málico, ácido maleico, ácido malônico, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido tartárico, fosfato de amônio, bitartrato de potássio, fosfato de potássio, fosfato de dipotássio, pirofosfato de dissódio, ácido pirofosfato de sódio, fosfato de sódio, fosfato de dissódio, e combinações desses. Em modalidades exemplificativas, o componente ácido do sistema efervescente pode ser um ácido orgânico. Em uma modalidade exemplificativa, o componente ácido pode ser ácido tartárico. Em outras modalidades, o componente ácido do sistema efervescente pode ser

um ácido inorgânico.

[0027] Em algumas modalidades, o componente ácido do sistema efervescente pode ser coprocessado com um polialquileno glicol ou um Poloxâmero. Os polialquileno glicóis e Poloxâmeros adequados estão detalhados acima na seção (I)(a)(i). O ácido e o polialquileno glicol/Poloxâmero podem ser coprocessados por uma variedade de meios que incluem, sem limitação, granulação por fusão a quente, granulação por fusão a quente fluidizada, mistura por fusão a quente, granulação úmida, mistura por aspensão líquida, e similares. A quantidade de polialquileno glicol/Poloxâmero coprocessada com o ácido pode e irá variar. Em geral, a razão de peso para peso do ácido para o polialquileno glicol/Poloxâmero pode variar de cerca de 1 :0,01 a cerca de 1:0,5.

[0028] O componente de base do sistema efervescente pode ser um bicarbonato, um carbonato, ou uma combinação desses. Em várias modalidades, o componente de base pode ser um bicarbonato de metal alcali, um bicarbonato de metal alcalino terroso, um carbonato de metal alcali, um carbonato orgânico, ou combinações desses. Exemplos não limitativos de bases adequadas incluem bicarbonato de amônio, bicarbonato de cálcio, bicarbonato de lítio, bicarbonato de magnésio, bicarbonato de potássio, bicarbonato de sódio, carbonato de arginina, carbonato de amônio, carbonato de cálcio, carbonato de lisina, carbonato de potássio e magnésio, carbonato de sódio, glicina carbonato de sódio, sesquicarbonato de sódio, carbonato de zinco, e combinações desses. Em modalidades exemplificativas, o componente de base do sistema efervescente pode ser um bicarbonato de metal alcali. Em uma modalidade exemplificativa, o componente de base pode ser bicarbonato de sódio. Em outra modalidade exemplificativa, o componente de base pode ser bicarbonato de sódio tratado com calor (por exemplo, EfferSoda®).

[0029] A razão em mol para mol do componente ácido para o

componente básico no sistema efervescente também pode variar dependendo, por exemplo, da identidade dos componentes ácidos e básicos. Em geral, a razão em mol para mol do componente ácido para o componente básico no sistema efervescente pode variar de cerca de 1:0,2 a cerca de 1:5. Por exemplo, a razão em mol para mol do componente ácido para o componente básico no sistema efervescente pode ser cerca de 1:0,2, cerca de 1 :0,25, cerca de 1 :0,33, cerca de 1 :0,5, cerca de 1 :1 , cerca de 1 :2, cerca de 1 :3, cerca de 1:4, cerca de 1 :5 ou qualquer razão entre essas. Em uma modalidade exemplificativa, a razão em mol para mol do componente ácido para o componente básico no sistema efervescente pode variar de cerca de 1: 1 a cerca de 1:3. Em outra modalidade exemplificativa, a razão em mol para mol do componente ácido para o componente básico no sistema efervescente pode ser cerca de 1 :2.

[0030] A quantidade do sistema efervescente presente na composição pode e irá variar dependendo da identidade dos outros componentes e das propriedades desejadas da composição. Em geral, a quantidade do sistema efervescente presente na composição pode variar de cerca de 20% a cerca de 90% em peso da composição. Em várias modalidades, a quantidade do sistema efervescente presente na composição pode ser de cerca de 20% a cerca de 30%, de cerca de 30% a cerca de 40%, de cerca de 40% a cerca de 50%, de cerca de 50% a cerca de 60%, de cerca de 60% a cerca de 70%, de cerca de 70% a cerca de 80%, ou de cerca de 80% a cerca de 90% em peso da composição farmacêutica. Em algumas modalidades, a quantidade do sistema efervescente presente na composição pode variar de cerca de 40% a cerca de 80% em peso da composição farmacêutica. Em uma modalidade exemplificativa, a quantidade do sistema efervescente presente na composição pode variar de cerca de 50% a cerca de 70% em peso da composição farmacêutica.

(v) API

[0031] A composição farmacêutica descrita aqui compreende pelo menos um API ou sal desse. Os APIs adequados incluem, sem limitação, agentes analgésicos opioides (por exemplo, adulmina, alfentanil, alocriptopina, alilprodina, alfaprodina, anileridina, aporfina, benzilmorfina, berberina, bicuculina, bicucina, bezitramida, buprenorfina, bulbocaprina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-idrocodeína, di-idromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetila, dipipanona, eptazocina, etoeptazina, etilmetiltiambuteno, etil morfina, etonitazeno, fentanila, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirorfina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tapentadol, tilidina, e tramadol); agentes analgésicos não opioides (por exemplo, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, paracetamol, ibuprofeno, cetoprofeno, indometacina, diflunisol, naproxen, ketorolac, diclofenaco, tolmetina, sulindac, fenacetina, piroxicam, e ácido mefamaníco); agentes anti-inflamatórios (por exemplo, glucocorticoides como alclometasona, fluocinonide, metilprednisolona, triamcinolona e dexametasona; agentes anti-inflamatórios não esteroidais como celecoxib, deracoxib, cetoprofeno, lumiracoxib, meloxicam, parecoxib, rofecoxib, e valdecoxib); agentes antitússicos (por exemplo, dextrometorfano, codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, e dextrometorfano); agentes antipiréticos (por exemplo, ácido acetilsalicílico e acetaminofeno); agentes antibióticos (por exemplo, aminoglicosídeos como, amicacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, es-

treptomicina, e tobramicina; carbacefem como loracarbef; carbapenemas como certapenema, imipenema, e meropenema; cefalosporinas como cefadroxil cefazolina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefalexina, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, e ceftriaxona; macrolídeos como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, e troleandomicina; monobactam; penicilinas como amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, e ticarcilina; polipeptídeos como bacitracina, colistina, e polimixina B; quinolonas como ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, e trovafloxacina; sulfonamidas como mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol, e trimetoprim-sulfametoxazol; tetraciclinas como demeclociclina, doxiciclina, minociclina, e oxitetraciclina); agentes antimicrobianos (por exemplo, cetoconazol, amoxicilina, cefalexina, miconazol, econazol, aciclovir, e nelfinavir); agentes antivirais (por exemplo, aciclovir, gangciclovir, oseltamivir, e relenza); esteroides (por exemplo, estradiol, testosterona, Cortisol, aldosterona, prednisona, e cortisona); agentes estimulantes de anfetamina (por exemplo, anfetamina e fármacos similares à anfetamina); agentes estimulantes não anfetamina (por exemplo, metilfenidato, nicotina, e cafeína); agentes laxativos (por exemplo, bisacodil, casantranol, senna, e óleo de rícino); agentes anti-náusea (por exemplo, dolasetrona, granisetrona, ondansetrona, tropisetrona, meclizina, e ciclizina); agentes anoréxicos (por exemplo, fenfluramina, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, e aminorex); agentes anti-histamínicos (por exemplo, fencarol, cetirizina, cinarizina, etamidindol, azatadina, bronfeniramina, hidroxizina, e clorfeniramina); agentes antiasmáticos (por exemplo, zileuton, montelucaste, omalizumab, fluticasona, e zafirlucaste); agentes antidiuréticos (por exemplo, desmopressina, vasopressina, e lipressina);

agentes antiemessa (por exemplo, naratriptana, frovatriptana, eletriptana, di-idroergotamina, zolmitriptano, almotriptana, e sumatriptana); agentes antiespasmódicos (por exemplo, diciclomina, hiosciamina, e óleo de hortelã-pimenta); agentes antidiabéticos (por exemplo, metformina, acarbose, miglitol, pioglitazona, rosiglitazona, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, acetoxamida, clorpropamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliburida, tolazamida, e tolbutamida); agentes respiratórios (por exemplo, albuterol, efedrina, metaproterenol, e terbutalina); agentes simpatomiméticos (por exemplo, pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, epinefrina, norepinefrina, dopamina, e efedrina); agentes bloqueadores de H₂ (por exemplo, cimetidina, famotidina, nizatidina, e ranitidina); agentes anti-hiperlipidêmicos (por exemplo, clofibrato, colestiramina, colestipol, fluvastatina, atorvastatina, genfibrozil, lovastatina, niacina, pravastatina, fenofibrato, colesevelam, e sinvastatina); agentes anti-hipercolesterol (por exemplo, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, colestiramina, colestipol, colesevelam, ácido nicotínico, gemfibrozil, e ezetimiba); agentes cardiotônicos (por exemplo, digitalis, ubidecarenona, e dopamina); agentes vasodilatadores (por exemplo, nitroglicerina, captopril, di-idralazina, diltiazem, e dinitrato de isossorbida); agentes vasoconstritores (por exemplo, di-idroergotoxina e diidroergotamina); anticoagulantes (por exemplo, warfarina, heparina, e inibidores do Fator Xa); agentes sedativos (por exemplo, amobarbital, pentobarbital, secobarbital, clometiazol, difenidramina cloridrato, e alprazolam); agentes hipnóticos (por exemplo, zaleplon, Zolpidem, eszopiclona, zopiclona, hidrato de cloral, e clometiazol); agentes anticonvulsivos (por exemplo, lamitrogênio, oxicarbamezina, fenitoína, mefenitoína, etosuximida, metsuccimida, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina, topiramato, felbamato, e fenobarbital); agentes relaxantes musculares (por exemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dan-

troleno de sódio, metaxalona, orfenadrina, brometo de pancurônio, e tizanidina); agentes antipsicóticos (por exemplo, fenotiazina, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, haloperidol, droperidol, pimozida, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, melperona, e paliperidona); agentes antiansiolíticos (por exemplo, lorazepam, alprazolam, clonazepam, diazepam, buspirona, meprobamato, e flunitrazepam); agentes anti-hipertensivos (por exemplo, metilfenidato, anfetamina, e dextroanfetamina); agentes anti-hipertensivos (por exemplo, alfa-metildopa, clortalidona, reserpina, siro-singopina, rescinamina, prazosina, fentolamina, felodipina, propranolol, pindolol, labetalol, clonidina, captopril, enalapril, e lisonopril); agentes antineoplasia (por exemplo, taxol, actinomicina, bleomicina A2, mitomicina C, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, e mitoxantrona); agentes soporíficos (por exemplo, tartrato de Zolpidem, eszopiclona, ramelteona, e zaleplona); agentes tranquilizantes (por exemplo, alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, triazolam, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, succinato de loxapina, perfenazina, proclorperazina, tiotixeno, e trifluoperazina); agentes de congestioneantes (por exemplo, efedrina, fenilefrina, nafazolina, e tetraidro-zolina); betabloqueadores (por exemplo, levobunolol, pindolol, maleato de timolol, bisoprolol, carvedilol, e butoxamina); alfa-bloqueadores (por exemplo, doxazosina, prazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, tamsulosina, alfuzosina, e terazosina); hormônios não esteroidais (por exemplo, corticotropina, vasopressina, oxitocina, insulina, oxendolona, hormônio da tireoide, e hormônio adrenal); agentes de melhora de dis-função erétil; agentes herbáticos (por exemplo, glicirrizina, aloé, alho, nigella sativa, rauwolfia, erva-de-são-joão, e valeriana); enzimas (por exemplo, lipase, protease, amilase, lactase, lisozima, e uroquinase); agentes humorais (por exemplo, prostaglandinas, naturais e sintéticas, por exemplo, PGE1 , PGE2alpha, PGF2alpha, e o análogo PGE1 miso-

prostol); estimulantes psíquicos (por exemplo, 3-(2-aminopropil)indol e 3-(2-aminobutil)indol); agentes nutritivos; ácidos graxos essenciais; ácidos graxos não essenciais; vitaminas; minerais; e combinações desses.

[0032] Qualquer um dos APIs mencionados acima pode ser incorporado na composição descrita aqui em qualquer forma, como, por exemplo, como um sal farmacologicamente aceitável, molécula não carregada ou carregada, complexo molecular, solvato ou hidrato, pró-fármaco, e, se relevante, isômero, enantiômero, mistura racêmica e/ou misturas desses. Ademais, o API pode estar em qualquer uma de suas formas cristalina, semicristalina, amorfa ou polimorfa.

[0033] Em uma modalidade, o API presente na composição farmacêutica pode ter um potencial para abuso. Por exemplo, o API pode ser um agente analgésico opioide, um agente estimulante, um agente sedativo, um agente hipnótico, um agente antiansiolítico, ou um agente relaxante muscular.

[0034] Em outra modalidade, o API presente na composição farmacêutica pode ser uma combinação de um analgésico opioide e um analgésico não opioide. Os analgésicos opioides e não opioides adequados são mencionados acima.

[0035] Em uma modalidade preferida, o API na composição farmacêutica pode ser um analgésico opioide. Os analgésicos opioides exemplificativos incluem oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína, e morfina. Em uma modalidade exemplificativa, o API pode ser cloridrato de oxicodona. Em outra modalidade exemplificativa, o API pode ser cloridrato de oximorfona.

[0036] A quantidade do API na composição farmacêutica pode e irá variar dependendo do agente ativo. Em modalidades em que o API é um analgésico opioide, a quantidade de opioide na composição pode variar de cerca de 2 mg a cerca de 160 mg. Em várias modalidades, a quantidade de opioide na composição farmacêutica pode variar de

cerca de 2 mg a cerca de 10 mg, de cerca de 10 mg a cerca de 40 mg, de cerca de 40 mg a cerca de 80 mg, ou de cerca de 80 mg a cerca de 160 mg. Em algumas modalidades, a quantidade de opioide na composição farmacêutica pode ser cerca de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 32,5 mg, 35 mg, 37,5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 140 mg, ou 160 mg.

[0037] Em modalidades em que o opioide é cloridrato de oxicodona, a quantidade total de cloridrato de oxicodona presente na composição farmacêutica pode variar de cerca de 2 mg a cerca de 80 mg. Em algumas modalidades, a quantidade de cloridrato de oxicodona na composição farmacêutica pode variar de cerca de 2 mg a cerca de 0 mg, de cerca de 10 mg a cerca de 30 mg, ou de cerca de 30 mg a cerca de 80 mg. Em modalidades exemplificativas, a quantidade de cloridrato de oxicodona presente na composição farmacêutica pode ser cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 15 mg, cerca de 20 mg, cerca de 30 mg, cerca de 40 mg, cerca de 60 mg, ou cerca de 80 mg.

[0038] Em modalidades em que o opioide é cloridrato de oximorfona, a quantidade total de cloridrato de oximorfona presente na composição farmacêutica pode variar de cerca de 2 mg a cerca de 80 mg. Em algumas modalidades, a quantidade de cloridrato de oximorfona presente na composição farmacêutica pode variar de cerca de 2 mg a cerca de 10 mg, de cerca de 10 mg a cerca de 30 mg, ou de cerca de 30 mg a cerca de 80 mg. Em modalidades preferidas, a quantidade de cloridrato de oximorfona presente na composição farmacêutica pode ser cerca de 5 mg, cerca de 10 mg, cerca de 20 mg, cerca de 30 mg, ou cerca de 40 mg.

(vi) Lubrificante

[0039] A composição farmacêutica descrita aqui também pode compreender um lubrificante. Exemplos não limitativos de lubrificantes

adequados incluem estearato de metal como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, dióxido de silício coloidal, óleos vegetais hidrogenados, esterotex, monoestearato de polioxietileno, polietileno glicol, estearil fumarato de sódio, benzoato de sódio, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio, óleo mineral leve, e combinações desses. Em modalidades exemplificativas, o lubrificante pode ser um estearato de metal. Em uma modalidade exemplificativa, o lubrificante pode ser estearato de magnésio.

[0040] A quantidade de lubrificante presente na composição farmacêutica pode e irá variar dependendo das identidades e quantidades de outros componentes na composição. Em geral, a quantidade de lubrificante presente na composição pode variar de cerca de 0,1% a cerca de 3% em peso da composição farmacêutica. Em várias modalidades, a quantidade de lubrificante presente na composição pode variar de cerca de 0,1 % a cerca de 0,3%, de cerca de 0,3 a cerca de 1%, ou de cerca de 1% a cerca de 3% em peso da composição. Em modalidades exemplificativas, a quantidade de lubrificante presente na composição pode variar de cerca de 0,1% a cerca de 2% em peso da composição farmacêutica. Em uma modalidade exemplificativa, a quantidade de lubrificante presente na composição pode variar de cerca de 0,3% a cerca de 1% em peso da composição farmacêutica.

(vii) Excipientes opcionais

[0041] Em várias modalidades, as composições farmacêuticas descritas aqui podem compreender ainda pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável adicional. Exemplos não limitativos de excipientes adequados incluem minerais de argila, aglutinantes, cargas, diluentes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes flavorizantes, agentes corantes, agentes de mascaramento de sabor, e combinações desses.

[0042] Em uma modalidade, o excipiente pode ser um mineral de

argila. Um mineral de argila refere-se a um filossilicato de alumínio hidratado ou um silicato de magnésio hidratado que compreende pequenas partículas insolúveis. A mistura de um mineral de argila com um solvente adequado forma uma dispersão coloidal de pequenas partículas que não se sedimentam. Exemplos não limitativos de minerais de argila adequados incluem talco, bentonitas, caolinitas, nontronitas, montmorilonitas, pirofilitas, saponitas, sauconitas, vermiculitas, e combinações dessas. Em uma iteração, o mineral de argila pode ser talco em pó ou talco micronizado.

[0043] Em uma modalidade adicional, o excipiente pode ser um aglutinante. Os aglutinantes adequados incluem, porém sem limitação, amidos, amidos pré-gelatinizados, gelatina, polivinilpiroimidona, celulose, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose, poliácridamidas, poliviniloxazolidona, polivinilálcoois, álcool de ácido graxo C12-C18, polietileno glicol, polióis, sacarídeos, oligossacarídeos, polipeptídeos, peptídeos, e combinações desses.

[0044] Em outra modalidade, o excipiente pode ser uma carga. As cargas adequadas incluem carboidratos, compostos inorgânicos, e polivinilpirrolidona. Em algumas modalidades, a carga pode ser sulfato de cálcio, fosfato de cálcio, silicato de cálcio, celulose microcristalina, amido, amidos modificados, lactose, sacarose, manitol, sorbitol, ou combinações desses.

[0045] Em outra modalidade, o excipiente pode incluir um diluente. Exemplos não limitativos de diluentes adequados para uso incluem sacarídeos farmacologicamente aceitáveis como sacarose, dextrose, lactose, celulose microcristalina, frutose, xilitol, e sorbitol; álcoois poliidrícos; amidos; diluentes de compressão direta pré-fabricados; e misturas de qualquer um dos anteriores.

[0046] Ainda em outra modalidade, o excipiente pode ser um antioxidante. Os antioxidantes adequados incluem, sem limitação, palmita-

to de ascorbila, hidroxianisol butilado, uma mistura de 2 e 3 terc-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, isoascorbato de sódio, ácido di-idroguarético, sorbato de potássio, bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio, ácido sórbico, ascorbato de potássio, vitamina E, 4-cloro-2,6-ditercbutilfenol ;alfatocoferol, propilgalato, e combinações desses.

[0047] Em uma modalidade alternativa, o excipiente pode ser um agente quelante. Exemplos não limitativos de agentes quelantes adequados incluem ácido etilenodiamina tetra-acético (EDTA) e seus sais, ácido N-(hidroxietil)etilenodiaminetracético, ácido nitrilotriacético (NIA), ácido etileno-bis(oxietifeno-nitrito)tetra-acético, ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetra-acético, ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N''-triacético, 1,4,7-tris(carboximetil)-10-(2'-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetra-azociclododecano, ácido 1,4,7-triazaciclonano-N,N',N''-triacético, ácido 1,4,8,11-tetra-azaciclotetra-decano-N,N',N'',N'''-tetra-acético; ácido dietilenotriamina-pentaacético (DTPA), etilenodicitosina, ácido bis(aminoetanetiol)carboxílico, ácido trietilenotetra-amina-hexaacético, ácido 1,2-diaminocicloexano-N,N,N',N'-tetra-acético, e combinações desses.

[0048] Em uma modalidade adicional, o excipiente pode ser um agente flavorizante. Os agentes flavorizantes podem ser selecionados a partir de óleos aromatizantes sintéticos e flavorizantes aromáticos e/ou óleos naturais, extratos de plantas, folhas, flores, frutas, e combinações desses.

[0049] Ainda em outra modalidade, o excipiente pode ser um agente corante. Os aditivos corantes adequados incluem food, drug and cosmetic colors (FD&C), drug and cosmetic colors (D&C), ou external drug and cosmetic colors (Ext. D&C).

[0050] Ainda em outra modalidade, o excipiente pode ser um agente de mascaramento de sabor. Os materiais de mascaramento de sabor incluem éteres de celulose; polietileno glicóis; álcool polivinílico;

copolímeros de álcool polivinílico e polietileno glicol; monoglicerídeos ou triglicerídeos; polímeros acrílicos; misturas de polímeros acrílicos com éteres de celulose; acetato ftalato de celulose; e combinações desses.

[0051] A quantidade de um ou mais excipientes adicionais na composição pode e irá variar dependendo da identidade do excipiente e das identidades e quantidades dos outros componentes da composição.

(viii) Revestimento de película opcional

[0052] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica pode compreender ainda um revestimento de película opcional. Tipicamente, o revestimento de película compreende pelo menos um polímero hidrofílico e o revestimento não afeta a liberação imediata ou as propriedades resistentes à violação da composição. O revestimento de película pode fornecer proteção à umidade, aparência aprimorada, integridade mecânica aumentada, capacidade de dilatação aprimorada, sabor melhorado, e/ou mascaramento de odores.

[0053] Os revestimentos de película são bem conhecidos na técnica, por exemplo, esses estão comercialmente disponíveis sob o nome comercial OPADRY®. Tipicamente, um revestimento de película compreende pelo menos um polímero hidrofílico e pelo menos um plastificante. Exemplos não limitativos de polímeros adequados incluem hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil etilcelulose, etilcelulose, metilcelulose, acetato ftalato de celulose, celulose microcristalina e carragenina, polímeros acrílicos, álcool polivinílico, polímeros aniônicos catiônicos de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilatos, copolímeros de acrilatos e metacrilatos, copolímeros de etacrilato e metilmetacrilato, polivinilacetato ftalato, e goma-laca. Exemplos de plastificantes adequados incluem, sem limitação, trietil citrato (TEC), acetiltriethyl citrato (ATEC), acetil tri-n-butyl citrato (ATBC), dibutil

sebacato, dietil ftalato, e triacetina. O revestimento de película pode compreender opcionalmente agentes adicionais como agente corante, uma carga, um agente flavorizante, um agente de mascaramento de sabor, um tensoativo, um agente antipegajosidade, e/ou um agente antiespumante. Exemplos adequados desses agentes são bem conhecidos na técnica e/ou estão detalhados acima.

(ix) Modalidades exemplificativas

[0054] Em modalidades exemplificativas, a composição farmacêutica compreende de cerca de 20% a cerca de 35% em peso de um polímero hidrofílico de baixo peso molecular que possui um peso molecular médio não maior que cerca de 200.000 Da; sendo que o baixo peso molecular compreende óxido de polietileno, hidroxipropilmetil celulose, e carboximetil celulose de sódio; cerca de 2% a cerca de 10% em peso de um polímero hidrofílico de alto peso molecular que possui um peso molecular médio de pelo menos cerca de 400.000 Da; o polímero de alto peso molecular compreende óxido de polietileno e goma xantana; cerca de 50% a cerca de 70% em peso de um sistema efervescente compreende um componente ácido e um componente básico; e um API selecionado a partir de oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína, e morfina.

(b) Formas de Dosagem

[0055] A forma física da composição farmacêutica descrita aqui pode e irá variar. Em geral, a composição farmacêutica é uma forma de dosagem sólida. A forma de dosagem sólida pode ser uma entre várias unidades de dosagem sólidas. Exemplos não limitativos de unidades de dosagem sólidas adequadas incluem comprimidos, compactos, péletes, pílulas, e cápsulas. Essas unidades de dosagem podem ser preparadas utilizando métodos convencionais conhecidos pelos elementos versados no campo de formulação farmacêutica e descritos nos textos pertinentes, por exemplo, em Gennaro, A. R., editor. "Re-

mington: The Science & Practice of Pharmacy", 21 st ed., Williams & Williams, e em "Physician's Desk Reference", 2006, Thomson Healthcare. Em geral, a forma de dosagem sólida é formulada para administração oral.

[0056] Em algumas modalidades, a unidade de dosagem sólida pode ser um comprimido. Tipos não limitativos de comprimidos incluem comprimidos revestidos, comprimidos não revestidos, comprimidos compactados, comprimidos moldados, comprimidos em camadas, comprimidos bicamada, comprimidos extrudados, comprimidos multipartícula, comprimidos monolíticos, e comprimidos de matriz. Em modalidades exemplificativas, a composição farmacêutica pode ser uma forma de dosagem sólida que compreende um comprimido.

[0057] Em modalidades em que a forma de dosagem sólida é um comprimido, o comprimido geralmente possui uma friabilidade não maior que cerca de 1,0%. Em algumas modalidades, o comprimido pode ter uma friabilidade menor que cerca de 1,0%, menor que cerca de 0,5%, menor que cerca de 0,3%, menor que cerca de 0,2%, menor que cerca de 0,1%, menor que cerca de 0,05%, ou menor que cerca de 0,01%. Em modalidades exemplificativas, o comprimido possui uma friabilidade de zero.

(c) Propriedades de Liberação *In Vitro* da Composição

[0058] A composição farmacêutica de dosagem sólida descrita aqui é formulada de modo que o API na composição seja rapidamente liberado. Assim, a composição é denominada uma composição de liberação imediata. Conforme usado aqui, "liberação imediata" geralmente se refere a uma liberação média de pelo menos 70% do API dentro de 45 minutos em água. Diferente de muitas composições de liberação imediata, a composição farmacêutica descrita aqui compreende uma mistura de polímeros hidrofílicos de alto peso molecular e baixo peso

molecular. A composição descrita, entretanto, também compreende um sistema efervescente que facilita a dissolução e rápida liberação do API.

[0059] A dissolução in vitro do API da composição descrita aqui pode ser medida utilizando um procedimento de liberação aprovado por USP. Por exemplo, a dissolução pode ser medida utilizando um aparelho USP Tipo 2, em uma velocidade de pá de 50 rpm ou 100 rpm, e uma temperatura constante de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. O procedimento de dissolução pode ser realizado na presença de 500 ml, 900 ml, ou 1.000 ml de um meio de dissolução adequado (por exemplo, que possui um pH de 1,0 a 6,8). Exemplos não limitativos de meios de dissolução adequados incluem água, tampão de fosfato (pH 6,8), tampão de acetato (pH 4,5), e 0,1N HCl.

[0060] As composições farmacêuticas descritas aqui proporcionam a liberação imediata do API. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica pode ter uma liberação média de cerca de 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99% do API dentro de 45 minutos. Em outras modalidades, a composição farmacêutica pode ter uma liberação média de cerca de 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99% do API dentro de 30 minutos.

(d) Propriedades de Contenção de Abuso da Composição

[0061] As composições farmacêuticas de dosagem sólidas descritas aqui também possuem características de contenção de abuso. A mistura de polímeros hidrofílicos e do sistema efervescente confere integridade mecânica suficiente (isto é, resistência, dureza, etc.) à forma de dosagem sólida de modo que essa seja resistente ao esmagamento, trituração, corte ou pulverização para formar um pó que compreende pequenas partículas. Adicionalmente, devido ao fato de alguns polímeros hidrofílicos da composição serem polímeros gelificantes, o contato com um pequeno volume de um solvente adequado re-

sulta na formação de uma mistura viscosa ou gel.

[0062] A integridade mecânica da composição farmacêutica de dosagem sólida pode ser avaliada ao medir a dureza ou resistência ao esmagamento da forma de dosagem sólida. A dureza da forma de dosagem sólida pode ser medida utilizando qualquer um entre os inúmeros equipamentos de teste de dureza, que são bem conhecidos na técnica. Em geral, a composição de dosagem sólida possui uma dureza ou resistência de esmagamento de pelo menos 10 kilopond (kp). Em várias modalidades, a composição de dosagem sólida pode ter uma dureza ou resistência ao esmagamento que varia de cerca de 10 kp a cerca de 20 kp, de cerca de 20 kp a cerca de 30 kp, de cerca de 30 kp a cerca de 40 kp, ou mais que cerca de 40 kp. Em algumas modalidades, a dureza ou resistência ao esmagamento de composição de dosagem sólida é menor que cerca de 50 kp,

[0063] A integridade mecânica da composição farmacêutica de dosagem sólida também pode ser avaliada ao medir a distribuição de tamanho de partícula após o esmagamento, trituração, ou pulverização da composição em um aparelho adequado durante um período de tempo específico. A composição de dosagem sólida pode ser esmagada, triturada, ou pulverizada em um moinho de alto cisalhamento, um moinho de esferas, um cominho, triturador de pílulas, um moedor de comprimido, um moedor de café, um misturador, um martelo ou outro aparelho para reduzir o tamanho da partícula. Em modalidades em que a composição de dosagem sólida é submetida a 6 minutos de moagem em um moinho de alto cisalhamento para formar partículas, mais de 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou 95% das partículas possuem um diâmetro médio de pelo menos cerca de 250 microns. Em modalidades em que a composição de dosagem sólida é colocada entre duas painéis de metal (isto é, alumínio) ou dois pedaços de folha de alumínio e batida dez vezes com um martelo, mais de 20%,

30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou 95% das partículas possuem um diâmetro médio de pelo menos cerca de 250 microns. Devido ao fato de a composição farmacêutica descrita aqui ser resistente à formação de um pó fino por esmagamento, moagem ou pulverização, essa detém o abuso por inalação.

[0064] Adicionalmente, a composição farmacêutica descrita aqui, seja inteira, achatada, partida, esmagada ou pulverizada, forma uma mistura viscosa ou gel quando entra em contato com um pequeno volume de um solvente adequado. O volume pode ser cerca de 3 ml, 5 ml, ou 10 ml. Os solventes adequados incluem água, álcoois como etanol, ácidos como ácido acético, suco de fruta, e misturas de qualquer um dos anteriores. A viscosidade do gel impede que o material seja puxado através de uma agulha de seringa de injeção. Consequentemente, as composições farmacêuticas são resistentes ao abuso por extração, filtração e/ou injeção.

(II) PROCESSOS PARA PREPARAR AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE DOSAGEM SÓLIDAS

[0065] Outro aspecto da descrição abrange processos para preparar formas de dosagem sólidas das composições farmacêuticas descritas aqui. Os processos compreendem: (a) formar uma mistura que compreende pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular, pelo menos um polímero hidrofílico de alto peso molecular, e um sistema efervescente; (b) formar a mistura em uma unidade de dosagem sólida; e (c) aquecer a unidade de dosagem sólida para formar a forma de dosagem sólida. A forma de dosagem sólida opcionalmente pode ser revestida com um revestimento de película.

(a) Formar uma mistura

[0066] A primeira etapa do processo compreende formar uma mistura que compreende os componentes da composição farmacêutica, que estão detalhados acima na seção (I)(a). A mistura compreende

pelo menos um polímero hidrofílico que possui um peso molecular médio não maior que cerca de 200.000 Da, pelo menos um polímero hidrofílico que possui um peso molecular médio de pelo menos cerca de 400.000 Da, um sistema efervescente que compreende um componente ácido e um componente básico, e um lubrificante. Em geral, a mistura compreende ainda um API ou um sal farmacologicamente aceitável desse. Os componentes podem ser combinados em qualquer ordem ou podem ser pré-misturados em várias combinações antes de serem combinados. Por exemplo, em uma modalidade o componente ácido do sistema efervescente pode ser coprocessado com um polialquileno glicol ou Poloxâmero antes de ser misturado 37056 com o restante dos componentes. Em outra modalidade, o API pode ser combinado com alguns componentes antes de ser combinado com o restante dos componentes. Assim, uma variedade de esquemas de mistura ordenados é possível.

[0067] A mistura que compreende os componentes da composição pode ser formada por mistura, mistura em cilindro, mistura em tambor, mistura por cisalhamento, mistura a seco, corte, moagem, moagem em cilindro, granulação, granulação seca (por exemplo, fluidização ou compactação em cilindro), granulação úmida (por exemplo, granulação em leito fluido, granulação de alto cisalhamento), e outras técnicas de mistura conhecidas.

(b) Formar uma unidade de dosagem sólida

[0068] O processo compreende ainda formar a mistura da etapa (a) em uma unidade de dosagem sólida. As unidades de dosagem sólidas adequadas estão descritas acima na seção (0)(b). Meios de formar unidades de dosagem sólidas são bem conhecidos na técnica. Em modalidades exemplificativas, a unidade de dosagem sólida pode ser um comprimido. O comprimido pode ser um comprimido de compressão, um comprimido moldado, um comprimido compactado, ou um

comprimido prensado. Em uma modalidade exemplificativa, o comprimido pode ser formado por compressão direta. O formato do comprimido pode variar. Formatos de comprimido não limitativos incluem redondo, oval, retangular, e triangular. O tamanho e massa do comprimido podem variar. Em várias modalidades, a massa do comprimido pode variar de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg. Em modalidades exemplificativas, a massa do comprimido pode variar de cerca de 300 mg a cerca de 500 mg.

(c) Aquecer a unidade de dosagem sólida

[0069] O processo compreende ainda aquecer a unidade de dosagem sólida. Essa etapa de aquecimento seca e cura a forma de dosagem sólida, em que a forma de dosagem sólida curada pode ter propriedades ou características aprimoradas em relação a uma unidade de dosagem sólida não curada (veja os Exemplos 1, 6-8, e 10 abaixo). Por exemplo, a etapa de aquecimento pode remover água da forma de dosagem sólida, protegendo assim o sistema efervescente contra a efervescência prematura. Adicionalmente, a etapa de aquecimento pode plastificar alguns polímeros, resultando assim em resistência aumentada ao esmagamento/pulverização e em liberação mais rápida do API.

[0070] Em geral, a etapa de aquecimento ocorre a uma temperatura menor que cerca de 90°C. Em várias modalidades, a unidade de dosagem sólida pode ser aquecida a uma temperatura de cerca de 30°C a cerca de 35°C, de cerca de 35°C a cerca de 40°C, de cerca de 40°C a cerca de 45°C, de cerca de 45°C a cerca de 50°C, de cerca de 50°C a cerca de 55°C, de cerca de 55°C a cerca de 60°C, de cerca de 60°C a cerca de 65°C, de cerca de 65°C a cerca de 70°C, de cerca de 70°C a cerca de 75°C, de cerca de 75°C a cerca de 80°C, de cerca de 80°C a cerca de 85°C, ou de cerca de 85°C a cerca de 90°C. Em modalidades exemplificativas, a temperatura de aquecimento pode variar

de cerca de 50°C a cerca de 80°C.

[0071] A duração da etapa de aquecimento pode e irá variar dependendo dos componentes da composição e da temperatura de aquecimento. A duração da etapa de aquecimento pode variar de cerca de 10 minutos a cerca de 10 horas. Em geral, quanto mais alta a temperatura, menor será a duração da etapa de aquecimento. Em uma modalidade exemplificativa, a unidade de dosagem sólida pode ser aquecida a uma temperatura de cerca de 65°C a cerca de 75°C durante um período de tempo que varia de cerca de 1 hora a cerca de 2 horas.

(d) Revestir opcionalmente a forma de dosagem sólida

[0072] A forma de dosagem sólida pode ser revestida com um revestimento de película. Os revestimentos de película adequados estão detalhados acima na seção (I)(a)(viii). Em geral, a forma de dosagem sólida pode ser revestida com um revestimento de película após a etapa de aquecimento.

DEFINIÇÕES

[0073] Quando se introduz os componentes das modalidades descritas aqui, os artigos "um", "uma", "o" e "dito" são destinados a significar que há um ou mais elementos. Os termos "compreende", "inclui" e "possui" são destinados para serem inclusivos e significam que pode haver componentes adicionais além dos componentes mencionados.

[0074] Se os componentes descritos aqui possuírem centros assimétricos, todas as formas quirais, diastereoméricas, racêmicas e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura são pretendidas, exceto onde a estereoquímica ou forma isomérica específica é especificamente indicada.

[0075] Ao descrever a invenção em detalhes, pode ser visível que modificações e variações são possíveis sem que se abandone o escopo da invenção definido nas reivindicações em anexo.

EXEMPLOS

[0076] Os seguintes exemplos são incluídos para ilustrar, porém não limitar as composições farmacêuticas e processos reivindicados para sua fabricação.

Exemplo 1. Formulação de Liberação Imediata

[0077] A Tabela 1 descreve a formulação feita nesse exemplo. O tamanho de lote é 1000 g. Todos os ingredientes foram primeiramente peneirados através de uma peneira US Standard 30 mesh. Um misturador 8-qt V foi carregado com todos os ingredientes exceto o lubrificante e misturado durante 15 minutos. Estearato de magnésio foi então adicionado e misturado durante 3 minutos. Comprimidos redondos (diâmetro: 0,3125") foram feitos a partir da mistura utilizando uma prensa Manesty Beta. Os comprimidos foram curados por aquecimento em um forno de ar durante 2 horas. Duas temperaturas de cura foram testadas (~65°C e ~80°C).

TABELA 1. COMPOSIÇÃO DA FORMULAÇÃO FEITA NO EXEMPLO 1.

Componente	Mg/comprimido	% em peso
Cloridrato de oxicodona hydrochloride	15,7	8,49
Ácido L-(+) tartárico	37,6	20,32
Bicarbonato de sódio	42,2	22,81
Polyox 100K (WSR N-10)	38,0	20,54
Polyox 4 Milhões (WSR 301 NF)	19,5	10,54
Klucel HXF	19,0	10,27
Talco	10,0	5,41
Pluronic F127	2,0	1,08
Estearato de magnésio	1,0	0,54
Total	185,0	100,00

[0078] Os comprimidos curados foram avaliados quanto à dureza e dissolução. A dureza foi determinada utilizando um equipamento de teste de dureza. Os parâmetros de dissolução são: USP Apparatus Type 2 (pás) em 50 rpm. A temperatura é 37° +- 0,5°C. O meio de dissolução é 500 ml de água. Em momentos especificados, as amostras foram removidas do testador de dissolução e analisadas para cloridra-

to de oxicodona por um método HPLC. A porcentagem de oxicodona liberada foi calculada com base na quantidade na formulação. Os dados são relatados na Tabela 2.

TABELA 2. PROPRIEDADES DE COMPRIMIDOS FEITOS NO EXEMPLO 1.

	Não curado	Curado a 65°C durante 2 horas	Curado a 80°C durante 2 horas
Dureza Média (kp)	5,4 kp	17,6 kp	13,0 kp
% de liberação de HCl oxicodona a 30 minutos	77,1	99,9	93,5

Exemplo 2. Formulações com Razões de Polímero Variadas

[0079] Este exemplo fornece formulações que consistem em cloridrato de oxicodona, ácido tartárico, bicarbonato de sódio, Polyox N-10 (peso molecular 100.000), Polyox 301 NF (peso molecular 4 milhões), Kiucel HXF, e estearato de magnésio. Para determinar a razão ótima dos polímeros, as formulações foram preparadas em que as quantidades de cloridrato de oxicodona, ácido tartárico, bicarbonato de sódio, e estearato de magnésio foram mantidas constantes e as quantidades dos outros três ingredientes variaram. A Tabela 3 apresenta a fórmula genérica e a Tabela 4 fornece as razões específicas dos polímeros para cada formulação.

[0080] O tamanho de lote é 10 - 15 g. As quantidades exigidas foram pesadas individualmente, colocadas em um saco plástico, e misturadas manualmente durante cerca de 5 minutos. Os comprimidos foram feitos ao pesar a quantidade exigida, preencher a matriz de uma prensa Carver de estação única, e comprimir o mesmo na força desejada. Os comprimidos foram colocados em painéis de alumínio e curados durante 2 horas a ~65°C em um forno de ar. Após a cura, os comprimidos foram deixados atingir a temperatura ambiente e caracterizados por dissolução em água. As amostras foram removidas a 30 minutos e analisadas por HPLC para cloridrato de oxicodona. A porcentagem de clo-

ridrato de oxicodona liberada da formulação foi determinada.

TABELA 3. COMPOSIÇÃO DE FORMULAÇÃO FEITA NO EXEMPLO 2.

Componente	Mg/comprimido
Cloridrato de Oxicodona	15,73
Ácido L-(+) tartárico	37,74
Bicarbonato de sódio	42,37
Polyox 100K (WSR N-10)	x
Polyox 4 Milhões (WSR 301NF)	y
Kiucel HXF	z
Estearato de magnésio	0,92
Total	185,01

[0081] Nota: Para os valores de x, y, e z consultar a Tabela 4. A soma de x, y e z é 88,25 mg.

TABELA 4. COMPOSIÇÃO E PROPRIEDADES DE COMPRIMIDOS FEITOS NO EXEMPLO 2

Detalhes de formulação (razões relativas)				% de Oxicodona libera- do em 30 min.	
ID	Polyox 100K (x)	Polyox 4 Milhões (y)	Kiucel HXF (z)	Não curado	Curado
EFF37-1	58,83	14,71	14,71	82,4	85,1
EFF37-2	14,71	14,71	58,83	60,5	57,9
EFF37-3	44,12	44,12	0,0	39,9	51,3
EFF37-4	0,0	0,0	88,25	79,2	80,7
EFF37-5	0,0	44,12	44,12	8,6	10,0
EFF37-6	88,25	0,0	0,0	60,0	57,9
EFF37-7	14,71	58,83	14,71	8,7	9,6
EFF37-8	29,42	29,41	29,42	47,9	52,7
EFF37-9	0,0	88,25	0,0	8,7	9,2
EFF37-10	44,12	0,0	44,12	79,1	84,0

[0082] Os dados na Tabela 4 mostram que, em algumas formulações, a cura aumentou a liberação de cloridrato de oxicodona (API). Inúmeras formulações apresentaram resultados inesperados. Por exemplo, a formulação EFF37-10, que continha Polyox 100K e Kiucel (peso molecular: ~1 milhão) apresentou maior liberação do que a for-

mulação EFF37-6, que continha apenas Polyox 100K (peso molecular: 100.000). Ademais, a formulação EFF37-1, que continha todos os três polímeros, apresentou maior liberação do que a formulação EFF37-6, que continha apenas Polyox 100K.

Exemplo 3. Formulações que Compreendem Graus Diferentes de Klucel

[0083] Para determinar se outros graus de Klucel poderiam ser usados no lugar de Klucel HXF, as formulações foram preparadas contendo Klucel MXF, Klucel GXF, ou Klucel EXF. As formulações foram preparadas como descrito acima no Exemplo 2 mantendo constante as quantidades de cloridrato de oxicodona, ácido tartárico, bicarbonato de sódio, e estearato de magnésio enquanto varia os outros ingredientes. Em algumas formulações talco e/ou Pluronic F127 também foram incluídos. A Tabela 5 apresenta as razões relativas dos polímeros e componentes adicionais, bem como a liberação de oxicodona a partir das formulações.

TABELA 5. COMPOSIÇÃO E PROPRIEDADES DE COMPRIMIDOS FEITOS NO EXEMPLO 3.

ID	Detalhes de Formulação (razões relativas)					% de Oxicodona liberada em 30 min,	
	Polyox 100K	Polyox 4milhões	Klucel tipo	Pluronic	Talco	Não curada	Curada
	(x)	(y)	(z),_	F127			
EFF38-1	14,71	14,71	HXF (58,83)	0,0	0,0	48,8	49,9
EFF38-2	14,71	14,71	MXF (58,83)	0,0	0,0	50,6	56,6
EFF38-3	14,71	14,71	GXF (58,83)	0,0	0,0	30,1	36,1
EFF38-4	14,71	14,71	EXF (58,83)	0,0	0,0	42,7	36,2
EFF38-5	14,71	14,71	HXF (48,83)	0,0	10,00	53,6	71,3
EFF38-6	14,71	14,71	HXF (46,83)	2,00	10,00	67,2	88,0

[0084] Nota: x, y, e z possuem as mesmas conotações da Tabela 3.

[0085] Os resultados de dissolução mostraram que a dissolução é menor em formulações contendo Klucel GXF ou Kiucel EXF (EFF-38-3 e EFF38-4). Isso foi inesperado, pois os pesos moleculares de graus de GXF e EXF são menores que os de HXF ou MXF. Também descobriu-se que a inclusão de talco ou talco e Pluronic aumentou a quantidade de API liberado (comparar as formulações EFF38-5 e EFF38-6 com EFF38-1). A liberação aumentada conferida por talco e Pluronic foi especialmente evidente nos comprimidos curados.

Exemplo 4. Formulações Contendo Outros Polímeros de Baixo MW

[0086] Para determinar se outros polímeros de baixo peso molecular poderiam substituir Polyox 100K, as formulações foram preparadas contendo polietileno glicol (PEG 8000) ou Pluronic F 27 em vez de Polyox 100K. As formulações foram preparadas e testadas como no Exemplo 2. Algumas formulações incluíram talco. A Tabela 6 detalha as formulações, bem como a liberação de oxicodona das formulações.

TABELA 6. COMPOSIÇÃO E PROPRIEDADES DE COMPRIMIDOS FEITOS NO EXEMPLO 4.

ID	Detalhes de Formulação (razões relativas)			% de Oxicodona liberada em 30 min		
	Polímero de Baixo MW (x)	Polyox 4 Milhões (y)	Klucel HXF (z)	Talco	Não curado	Curado
EFF39-1	Polyox 100K 14,71	14,71	58,83	0,0	44,3	31,4
EFF39-2	PEG 8000 14,71	14,71	58,83	0,0	76,7	80,9
EFF39-3	Pluronic F127 14,71	14,71	58,83	0,0	62,3	68,0
EFF39-4	Pluronic F127 14,71	14,71	48,83	10,00	80,2	75,0
EFF39-5	Pluronic F127 14,71	31,77	31,77	10,00	11,1	14,8

[0087] Nota: x, y, e z possuem as mesmas conotações da Tabela 3

[0088] Os dados na Tabela 6 mostram que PEG 8000 pode fornecer propriedades de dissolução similares a Polyox 100K, porém não Pluronic F127. Entretanto, descobriu-se que a inclusão de talco juntamente com Pluronic F127 aumentou a quantidade de liberação (veja a formulação EFF39-4).

Exemplo 5. Formulações que Compreendem Ácido CoProcessado com Kolliphor

[0089] As formulações que compreendem os componentes ácidos e básicos de um sistema efervescente são suscetíveis à efervescência prematura sob condições de alta umidade. Essas formulações podem ter uma vida em prateleira reduzida e estabilidade reduzida. O seguinte exemplo detalha um método para processar o ácido tartárico com Kolliphor P407 (Pluronic F127) para reduzir a sensibilidade à umidade e reduzir a probabilidade de efervescência prematura. Ácido tartárico foi colocado com Kolliphor P407 em um granulador de alto cisalhamento equipado com uma tigela de 25L. A razão de ácido tartárico para Kolliphor P407 é 18,1/1,0 (w/w). Com mistura contínua, a temperatura foi elevada para 65°C. Após o processo de fusão a quente ser concluído, a tigela foi resfriada à temperatura ambiente e o material peneirado através de uma tela de peneira 20 Mesh. O material que atravessa a peneira é usado para formular a mistura mostrada na Tabela 7.

[0090] A mistura na Tabela 7 possui um tamanho de lote de 2700 g e foi feita da seguinte maneira. Ácido tartárico coprocessado com Kolliphor foi misturado durante 5 minutos com talco micronizado em um misturador 4-qt V. Essa mistura foi então misturada durante 15 minutos com os outros ingredientes exceto estearato de magnésio em um misturador 8-qt V. O estearato de magnésio foi então adicionado ao misturador e misturado durante 3 minutos. Deve ser observado que EfferSoda®12 é bicarbonato de sódio tratado por calor com uma camada fina de carbonato de sódio sobre sua superfície. A mistura final

foi comprimida em uma prensa de comprimido rotativa (prensa Manesty Beta) para produzir comprimidos redondos. Os comprimidos foram então curados durante 2 horas a 60 a 65°C em um revestidor.

TABELA 7. COMPOSIÇÃO DA FORMULAÇÃO FEITA NO EXEMPLO 5.

Componente	Mg/tab	% em peso
HCl de Oxycodona	15,00	5,00
Ácido tartárico coprocessado com Kolliphor P407	94,34	31,45
EfferSode12	105,66	35,22
Polyox N10 LEO (100K)	37,56	12,52
Polyox WSR 301 NF LEO (4 milhões)	19,13	6,38
Klucel HF	19,13	6,38
Talco Micronizado (Pharma M)	7,56	2,52
Estearato de Magnésio	1,62	0,54
Total	300,00	100,01

[0091] A dureza dos comprimidos antes da cura era 5,5 kp que aumentou para 14,4 kp no final do processo de cura. A dissolução do cloridrato de oxycodona é 91,7% em 30 minutos.

Exemplo 6. Formulações que Compreendem Polímeros Hidrofílicos Adicionais

[0092] É possível incluir outros polímeros hidrofílicos na formulação citada no Exemplo 5. A Tabela 8 fornece duas formulações (24-1 e 24-2), cada uma possuindo um tamanho de lote de -2700 g. Ambas as formulações usaram ácido tartárico coprocessado com Koiliphor como descrito no Exemplo 5. A formulação 24-1 continha carboximetilcelulose de sódio e goma xantana em vez de Klucel HF. A formulação 24-2 continha carboximetilcelulose de sódio, goma xantana, e Klucel HF. Os processos de mistura, compressão e cura foram como descrito no Exemplo 5. A cura foi realizada ao aquecer os comprimidos durante 2 horas a 70 – 75°C.

TABELA 8. COMPOSIÇÃO DAS FORMULAÇÕES FEITAS NO

EXEMPLO 6.

Componente	Formulação 24-1		Formulação 24-2	
	Mg/ comprimido	% em peso	Mg/ comprimido	% em peso
Cloridrato de oxicodona Mean hardness (kp)	15,7	3,68	15,7	3,68
Ácido tartárico coprocessado com Kolliphor P407 solution in water	141,5	33,30	132,1	31,08
EfferSoda®12	158,5	37,29	147,9	34,81
Polyox N10 LEO (100K)	52,0	12,24	52,0	12,24
Polyox WSR 301 NF LEO (4Mil)	15,0	3,53	15,0	3,53
Carboximetilcelulose de sódio	20,0	4,71	20,0	4,71
Klucel HF	0,0	0,0	20,0	4,71
Goma xantana	10,6	2,48	10,6	2,48
Talco Micronizado	10,1	2,39	10,1	2,39
Estearato de magnésio	1,6	0,38	1,6	0,38
Total	425,0	100,00	425,0	100,01

[0093] Os dados de dureza e dissolução dos comprimidos são fornecidos na Tabela 9. Esses dados mostram que as formulações contendo polímeros hidrofílicos adicionais mantiveram dureza de comprimido satisfatória e excelente liberação de oxicodona.

TABELA 9. DADOS DE DUREZA E DISSOLUÇÃO DOS COMPRIMIDOS FEITOS NO EXEMPLO 6.

	Formulação 24-2		Formulação 24-1	
	Não curada	Curada	Não curada	Curada
Dureza média (kp)	-5	17,6	-5	18,7
Dissolução em água				
10 minutos	45,1	78,7	53,7	94,0
20 minutos	69,9	99,4	81,2	100,6

Exemplo 7. Formulações Compreendendo Ácido e Kolliphor Com ou Sem CoProcessamento

[0094] Este exemplo detalha as propriedades de duas formulações (31-1 e 33-1). A formulação (31-1) foi feita com ácido tartárico coprocessado com Kolliphor enquanto a formulação 33-1 usou ácido tartárico e Kolliphor como recebido sem coprocessamento. Todos os outros componentes eram iguais conforme evidente a partir da Tabela 10. O tamanho de lote é ~6 kg e utilizou um misturador 16-qt V, uma prensa de comprimido rotativa. A cura foi realizada a 70 – 75°C em um revestidor. Ambas as formulações foram comprimidas para obter comprimidos ovais. Os detalhes da formulação foram fornecidos na Tabela 10 e os dados de dissolução são mostrados na Tabela 11.

TABELA 10. COMPOSIÇÃO DAS FORMULAÇÕES FEITAS NO EXEMPLO 7.

Componente	Formulação 31-1		Formulação 33-1	
	Mg/ comprimido	% em peso	Mg/ comprimido	% em peso
Cloridrato de oxicodona Mean hardness (kp)	15,7	3,53	15,7	3,53
Ácido tartárico coprocessado com Kolliphor P407 solution in water	127,4	29,98	0,0	0,0
Ácido L-(+)-tartárico	0,0	0,0	120,73	28,41
Kolliphor P407	0,0	0,0	6,67	1,57
EfferSoda®12	142,6	33,55	142,6	33,55
Polyox N10 LEO (100K)	52,7	12,40	52,7	12,40
Polyox WSR 301 NF LEO (4 Mil)	15,0	3,53	15,0	3,53
Carboximetilcelulose de sódio	20,0	4,71	20,0	4,71
Hidroxipropilmetilcelulose	30,0	7,06	30,0	7,06
Goma xantana	10,6	2,49	10,6	2,49
Talco Micronizado	10,1	2,38	10,1	2,38
Estearato de magnésio	1,6	0,38	1,6	0,38
Total	425,0	100,01	425,0	100,01

TABELA 11. PROPRIEDADES DOS COMPRIMIDOS FEITOS NO EXEMPLO 7.

	Formulação 31-1	Formulação 33-1
Dureza média (kp) antes do tratamento	6,1	8,1
Dureza média (kp) depois do tratamento	23,7	26,8
% Oxicodona liberada em água pelos comprimidos curados em 15 minutos	93,6	93,8
Teste de contenção de abuso: moagem durante 6 minutos		
% de Partículas > 250 microns pós-moagem	73,22	91,89
Teste de contenção de abuso: martelada		
% de Partículas > 250 microns pós-martelada	87,38	93,9

[0092] A Tabela 11 também fornece resultados de dois tipos de testes para determinar as características de detenção de abuso de comprimidos curados. No teste de moagem, os comprimidos foram triturados durante 6 minutos em um moinho de alto cisalhamento. A análise de peneira foi realizada sobre o produto volumoso resultante e a porcentagem de partículas grossas com tamanho >250 microns foi determinada. No teste de martelada, os comprimidos foram colocados entre duas placas de alumínio e batidos 10 vezes com um martelo. O produto resultante foi esmagado entre os dedos. O tamanho de partículas foi então determinado e uma porcentagem >250 microns foi relatada. Valores maiores desses testes foram obtidos como indicadores de contenção de abuso. Esse exemplo revelou que a formulação 33-1 possui propriedades de contenção de abuso aprimoradas.

Exemplo 8. Formulações com e sem Kolliphor e/ou Talco

[0093] Nesse exemplo, quatro formulações (33-1, 33-2, 33-3, e 33-4) foram avaliadas em que Kolliphor e/ou talco foram removidos em algumas formulações. A Tabela 12 fornece as composições em mg/comprimido. O ácido tartárico e Kolliphor foram usados como rece-

bido sem coprocessamento. Os lotes tinham -1 kg em tamanho e foram feitos utilizando um misturador 4-qt. Os comprimidos ovais foram feitos utilizando uma prensa de comprimido rotativa e curados em um revestidor durante 2 horas a ~72°C. Os comprimidos curados foram revestidos em um revestidor com materiais de revestimento Opadry vendidos por Colorcon, Inc. Os comprimidos foram testados quanto à dureza e dissolução. Comparando-se as formulações 33-1 com 33-2, 33-3, e 33-4, é evidente que características de dissolução satisfatórias podem ser obtidas sem Kolliphor e/ou talco na formulação.

TABELA 12. COMPOSIÇÕES E PROPRIEDADES DE COMPRIMIDOS FEITOS NO EXEMPLO 8.

Componente	Formulações			
	33-1	33-2	33-3	33-4
	Mg/tab	Mg/tab	Mg/tab	Mg/tab
Cloridrato de Oxidona Hydrochloride	15,7	15,7	15,7	15,7
Ácido L-(+)-Tartárico	120,73	120,73	120,73	120,73
Kolliphor P407	6,67	0,0	7,17	0,0
Talco Micronizado	10,1	10,6	0,0	0,0
EfferSode12	142,6	142,6	142,6	142,6
Polyox N10 LEO (100K)	52,7	54,5	55,9	58,7
Polyox WSR 301 NF LEO (4 Mil)	15,0	15,7	16,1	16,9
Carboximetilcelulose de sódio	20,0	21,0	21,5	22,6
Hidroxipropilmetilcelulose	30,0	31,4	32,2	33,9
Goma xantana	10,6	11,1	11,4	12
Estearato de magnésio	1,6	1,7	1,7	1,8
Total	425,0	425,0	425,0	425,0
Propriedades				
Dureza de comprimidos não curados (kp)	8,12	8,32	9,9	13,2
Dureza de comprimidos curados (kp)	26,8	23,4	18,4	28,4
Dureza de comprimidos revestidos (kp)	28,0	25,8	19,8	30,7
% de Oxidona liberada em água em 15 minutos	93,8	93,6	95,1	90,2

Exemplo 9. Modificações de Formulação Adicionais

[0094] As Formulações nesse exemplo (37-7, 37-8, 37-9, e 37-10) foram feitas em tamanhos de lote de -25 g ao misturar os componentes em sacos plásticos. O ácido tartárico e Kolliphor foram usados co-

mo recebido sem coprocessamento. Os comprimidos ovais foram feitos utilizando uma prensa de estação única e curados em um forno de ar a ~70°C durante 2 horas. Os comprimidos curados foram avaliados quanto à dureza e martelada. Os resultados são resumidos na Tabela 13. O desempenho de Kolliphor e PEG 3350 foi comparável (Formulações 37-8 e 37-9). A formulação não contendo Kolliphor nem PEG 3350 também teve um desempenho satisfatório (37-10). As formulações 37-8 e 37-7 se diferiram em seu teor de Polyox 100K. Um alto nível de Polyox 100K in na formulação (37-7) obteve melhor resistência ao esmagamento como observado a partir dos dados de tamanho de partícula.

TABELA 13. COMPOSIÇÕES E PROPRIEDADES DE COMPRIMIDOS FEITOS NO EXEMPLO 9.

Componente	Formulações			
	37-7	37-8	37-9	37-10
	Mg/tab	Mg/tab	Mg/tab	Mg/tab
Cloridrato de Oxidona	31,3	31,3	31,3	31,3
Ácido L-(+)-Tartárico	126,0	131,5	131,5	132,9
Kolliphor P407, Micronizado			0,0	0,0
Polietileno glicol (PEG 3350)	0,0	0,0	29	0,0
EfferSoda®12	148,9	155,3	155,3	156,9
Polyox N10 LEO (100K)	98,7	86,9	86,9	86,9
Polyox WSR 301 NF LEO (4 M)	14,7	14,7	14,7	14,7
Carboximetilcelulose de sódio	20,0	20,0	20,0	20,0
Methocel K100M CR	30,0	30,0	30,0	30,0
Goma xantana	10,6	10,6	10,6	10,6
Estearato de Magnésio	1,9	1,9	1,9	1,9
Total	485,0	485,0	485,0	485,0
Propriedades de Contenção de abuso				
Dureza média (kp)	27,5	24,1	23,3	23,2
% de Partículas >250 microns pós-martelada	94,2	91,1	94,5	92,7

Exemplo 10. Modificações de Formulação Adicionais

[0095] As formulações nesse exemplo foram feitas utilizando ácido tartárico e PEG 3350 como recebido. As composições são apresentadas na Tabela 14. O tamanho de lote é 100 g. As misturas foram feitas em sacos plásticos e os comprimidos com uma prensa de estação única. Os comprimidos foram curados em um forno a ~70°C durante 2 horas. Os comprimidos foram avaliados quanto à liberação de oxicodeona e por testes de contenção de abuso (veja a Tabela 14 de dados).

TABELA 14. COMPOSIÇÕES E PROPRIEDADES DE COMPRIMIDOS FEITOS NO EXEMPLO 10.							
	Formulações						
	44-1	44-5	44-6	44-7	44-8	44-9	44-10
Componente	%wt	%wt	%wt	%wt	%wt	%wt	%wt
HCl de Oxicodeona	6,41	6,41	9,24	8,66	7,33	7,15	8,07
Ácido L-(+)-Tartárico	25,94	0,0	37,38	0,0	29,64	28,92	32,63
KH ₂ PO ₄	0	25,94	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
EfferSoda® 12	30,62	30,62	0,0	41,34	34,99	34,14	38,52
PEG 3350	0,60	0,60	0,86	0,81	0,68	0,67	0,75
Polyox N10 LEO (100K)	20,52	20,52	29,57	27,70	23,44	11,38	0,0
Polyox WSR 301 NF LEO (4 M)	3,03	3,03	4,37	4,09	3,46	3,38	3,81
Carboximetilcelulose de sódio	4,12	4,12	5,94	5,57	0,0	4,60	5,19
Methocel K100M CR	6,19	6,19	8,92	8,35	0,0	6,90	7,78
Goma xantana	2,19	2,19	3,15	2,95	0,0	2,44	2,75
Estearato de Magnésio	0,39	0,39	0,56	0,53	0,45	0,44	0,49
Total (%)	100	100	100	100	100	100	100
Peso do comprimido (mg)	485	485	344	366	408	431	376
Propriedades							
% de fármaco liberado em água em 20 minutos							
Comprimidos não curados	81,9	97,7	11,7	1,8	99,2	72,0	23,5
Comprimidos curados	95,8	90,5	13,8	2,3	100,5	91,7	23,7
Teste de contenção de abuso (moagem)							
% de partículas > 250 microns pós-moagem	68,5	47,9	85,9	44,2	72,2	55,8	9,3

[0096] As seguintes conclusões foram tiradas a partir dos dados

na Tabela 14: (j) Reduzir o nível de PEO100K reduziu a dissolução em comprimidos não curados apesar de aumentar os agentes efervescentes (comparar 44-9 e 44-1); (ii) Remover os polímeros de formação de gel aumentou a dissolução (44-8); (iii) Remover o POLYOX de baixo peso molecular (PEO 00K) reduziu a dissolução (44-10) e a cura nesse caso não aumentou a dissolução; (iv) Os dados de formulações 44-6 e 44-7 mostram que os componentes ácidos e básicos são necessários para obter uma dissolução satisfatória, e (v) ácido tartárico, um ácido orgânico pode ser substituído por um ácido inorgânico (Formulações 44-1 e 44-5).

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende

 pelo menos um ingrediente farmacêutico ativo (API) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo,

 de 15% a 35% em peso de pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular,

 de 1% a 15% em peso de pelo menos um polímero hidrofílico de alto peso molecular e

 de 50% a 70% em peso de um sistema efervescente,

 em que o pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular possui um peso molecular médio de 1.000 Dáltons a 200.000 Dáltons;

 em que o pelo menos polímero hidrofílico de alto peso molecular possui um peso molecular médio de 400.000 Dáltons a 15.000.000 Dáltons;

 em que a composição farmacêutica é uma forma de dosagem sólida que é aquecida a uma temperatura de 50°C a 80°C para plastificar e/ou curar pelo menos um dos polímeros hidrofílicos de baixo e de alto peso molecular, e

 a forma de dosagem sólida fornece liberação imediata do pelo menos um API e contenção de abuso pela quebra em uma pluralidade de partículas possuindo um diâmetro médio maior do que 250 microns por esmagamento, moagem ou pulverização;

 em que o pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular é selecionado dentre um óxido de polialquileno, um éter de celulose, um polialquileno glicol, um poloxâmero ou combinações dos mesmos;

 em que o polímero hidrofílico de alto peso molecular é selecionado dentre um óxido de polialquileno, um éter de celulose, um po-

lissacarídeo, ou combinações dos mesmos;

em que o sistema efervescente compreende

a) um componente ácido selecionado dentre um ácido orgânico, um ácido inorgânico, ou combinações dos mesmos e

b) um componente básico selecionado dentre um bicarbonato de metal álcali, um bicarbonato de metal alcalino terroso, um carbonato de metal álcali, um carbonato orgânico, ou combinações dos mesmos; e

em que o pelo menos um API é um opioide ou uma combinação de um opioide e um analgésico não opioide, e em que o opioide é selecionado dentre oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína ou morfina.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que forma uma mistura viscosa ou gel quando entra em contato com um pequeno volume de um solvente adequado.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica possui uma dureza de pelo menos 147 Newtons (15 kilopond).

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica libera pelo menos 80% do pelo menos um API dentro de 30 minutos quando medido utilizando um procedimento de liberação *in vitro* aprovado por USP.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que

o pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular é selecionado dentre óxido de polietileno, hidroxipropilmetil celulose, carboximetil celulose de sódio, polietileno glicol, um poloxâmero, ou combinações dos mesmos;

o pelo menos um polímero hidrofílico de alto peso molecular é selecionado dentre óxido de polietileno, goma xantana, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose ou combinações dos mesmos;

o sistema efervescente compreende a) um componente ácido selecionado dentre um ácido orgânico, um ácido inorgânico, ou combinações dos mesmos e b) um componente básico selecionado dentre um bicarbonato de metal álcali, um bicarbonato de metal alcalino terroso, um carbonato de metal álcali, um carbonato orgânico, ou combinações dos mesmos, e

o pelo menos um API é um opioide selecionado a partir de oxicodeona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína, ou morfina.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que

o pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular compreende óxido de polietileno, hidroxipropilmetil celulose e carboximetil celulose de sódio; e

o pelo menos um polímero hidrofílico de alto peso molecular compreende óxido de polietileno e goma xantana.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o sistema efervescente compreende ácido tartárico e bicarbonato de sódio.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica possui uma dureza de pelo menos 196 Newtons (20 kilopond).

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que libera pelo menos 80% do pelo menos um API dentro de 30 minutos quando medido utilizando um procedimento de liberação *in vitro* aprovado por USP.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que libera pelo menos 85% do pelo menos um API dentro de 30 minutos.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que libera pelo menos 90% do pelo menos um API dentro de 30 minutos.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que libera pelo menos 95% do pelo menos um API dentro de 30 minutos.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que libera pelo menos 99% do pelo menos um API dentro de 30 minutos.

14. Processo para preparar uma forma de dosagem sólida da composição farmacêutica, como definida na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o processo compreende:

a) formar uma mistura que compreende o pelo menos um ingrediente farmacêutico ativo (API) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de 15% a 35% em peso do pelo menos um polímero hidrofílico de baixo peso molecular com um peso molecular médio de 1.000 Dáltons a 200.000 Dáltons ou menos, de 1% a 15% em peso de pelo menos um polímero hidrofílico de alto peso molecular com um peso molecular médio de pelo menos 400.000 Dáltons a 15.000.000 Dáltons e de 50% a 70% em peso de um sistema efervescente;

b) formar a mistura em uma unidade de dosagem sólida; e

c) aquecer a unidade de dosagem sólida a uma temperatura de 50°C a 80°C para produzir a forma de dosagem sólida.

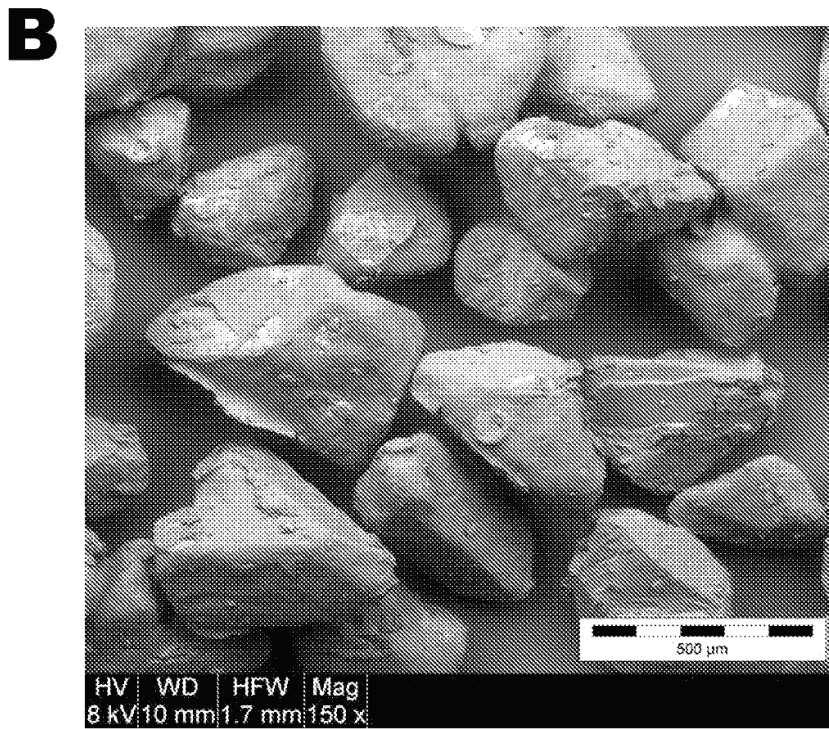
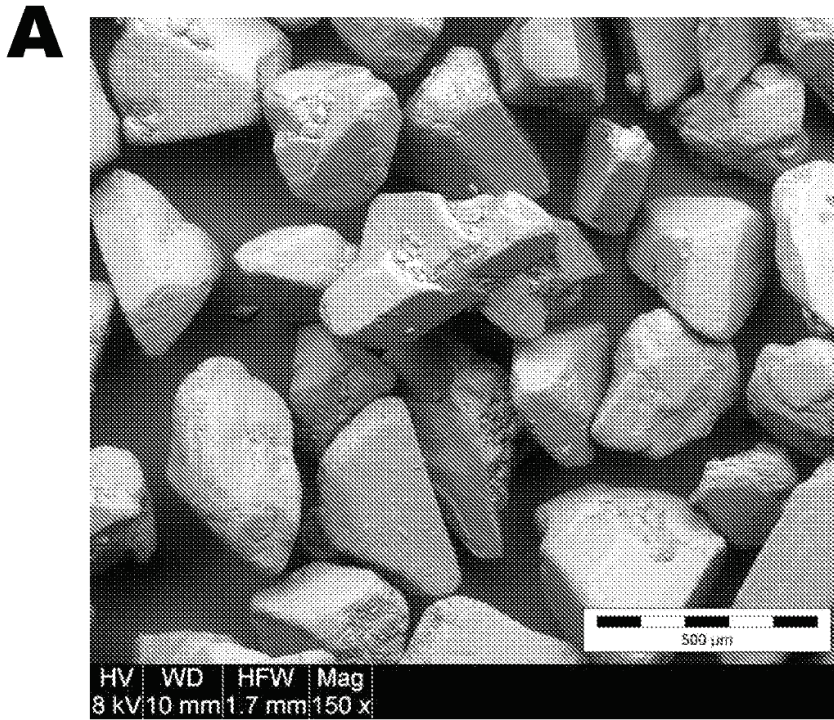


FIG. 1

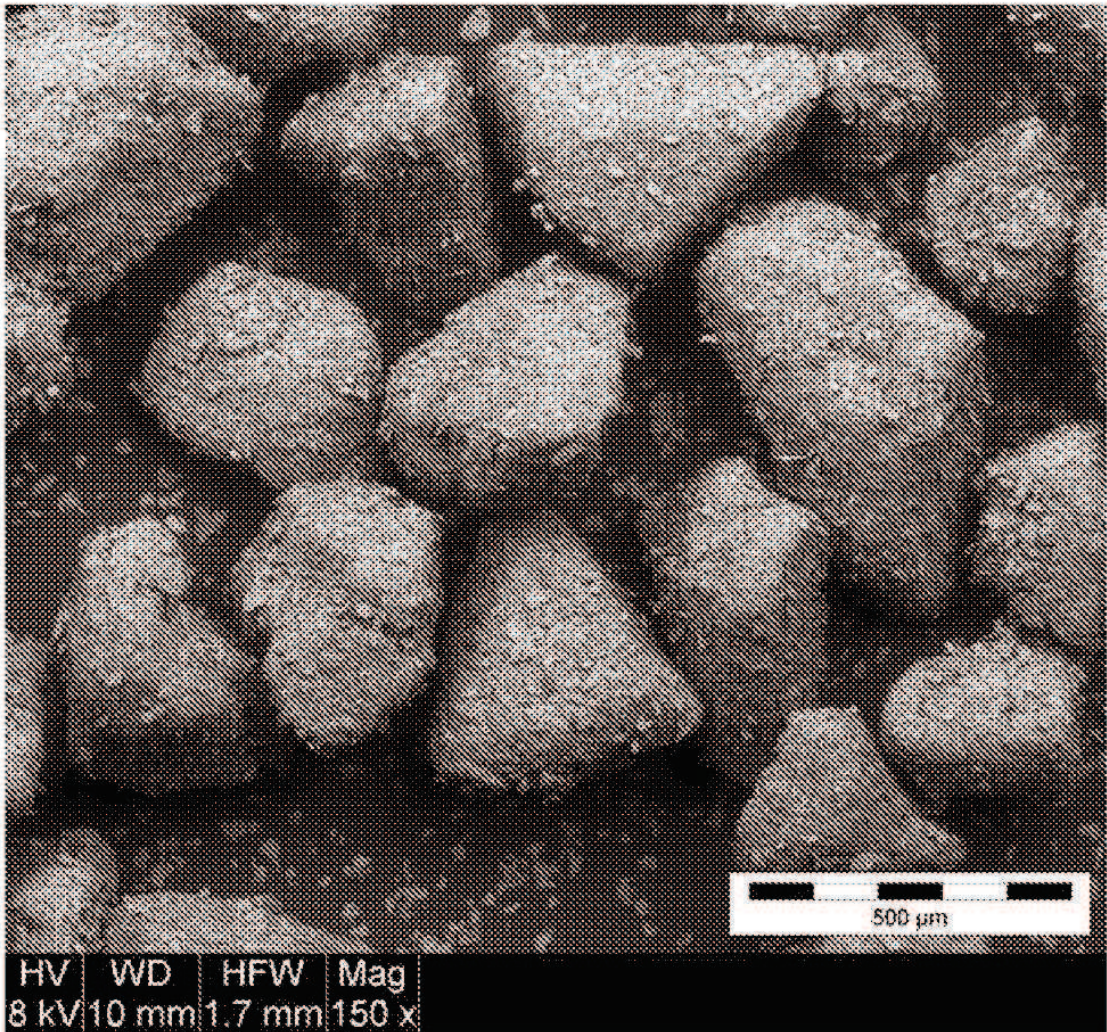


FIG. 1C

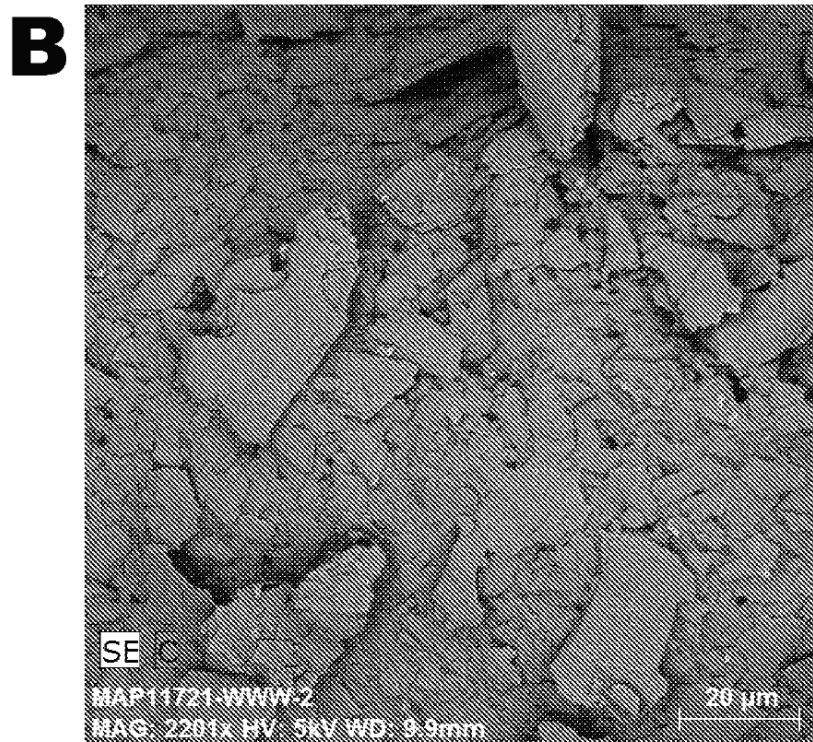
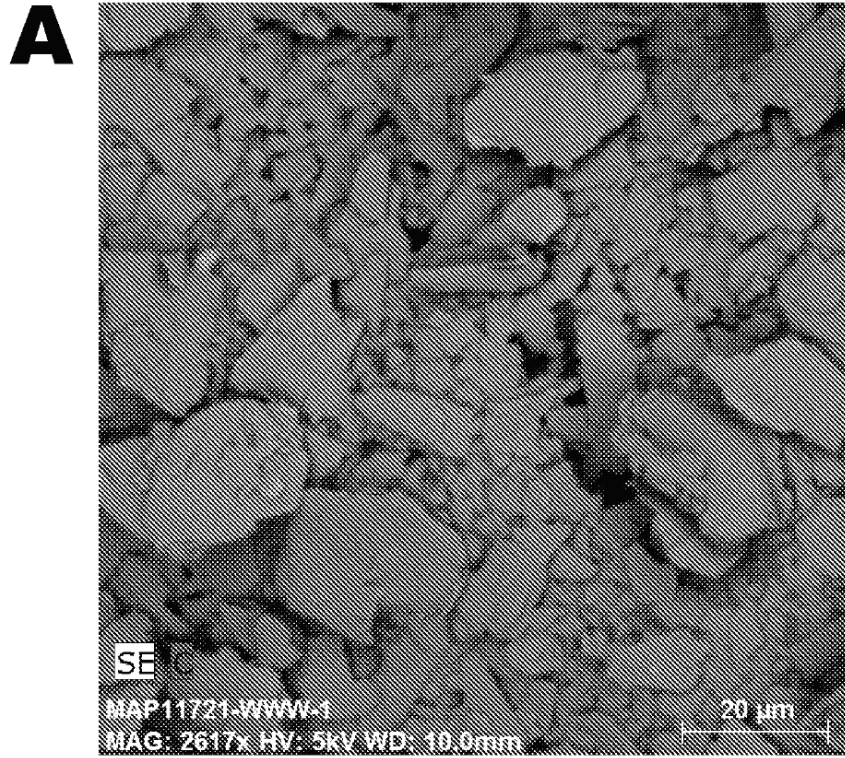


FIG. 2