



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

(21) **PI0621952-7 A2**

(22) Data de Depósito: 10/10/2006
(43) Data da Publicação: 18/10/2011
(RPI 2128)



* B R P I 0 6 2 1 9 5 2 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/20
A61K 31/485
A61P 25/04

(54) **Título:** FORMULAÇÕES ROBUSTAS COM LIBERAÇÃO PROLONGADA DE OXIMORFONA E MÉTODOS DE USO DAS MESMAS

(73) **Titular(es):** Penwest Pharmaceutical Co.

(72) **Inventor(es):** ALLEN RICHTMAN, ANAND R. BAICHWAL, KEVIN FITZMAURICE, MICHELLE HOWARD-SPARKS, STEVE LABUDZINSKI, WILLIAM HEINN

(74) **Procurador(es):** Simbolo Marcas e Patentes Ltda

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006039767 de 10/10/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/045046de 17/04/2008

(57) **Resumo:** FORMULAÇÕES ROBUSTAS COM LIBERAÇÃO PROLONGADA DE OXIMORFONA E MÉTODOS DE USO DAS MESMAS. Trata-se a presente invenção de formulações robustas com liberação prolongada, de formas de dosagem sólida compreendendo as ditas formulações e métodos para produção e uso das ditas formulações e das ditas formas de dosagem sólida. A robustez das formulações robustas com liberação prolongada está relacionada com o tamanho de partícula da goma hidrofílica. As formulações robustas com liberação prolongada resistem à descarga rápida da dose quando ingeridas com álcool. As formulações são úteis para o tratamento de um paciente que esteja sofrendo de um distúrbio, como, por exemplo, dores. As formulações compreendem pelo menos um fármaco. Em uma modalidade, o fármaco é um opióide, como, por exemplo, oximorfona.

**"FORMULAÇÕES ROBUSTAS COM LIBERAÇÃO PROLONGADA DE
OXIMORFONA E MÉTODOS DE USO DAS MESMAS"**

CAMPO DA INVENÇÃO

Trata-se a presente invenção de formulações
5 farmacêuticas robustas com liberação prolongada e métodos para produção e uso
das mesmas. As formulações da presente invenção incluem pelo menos um
fármaco e um sistema de administração com liberação prolongada.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

As formulações com liberação prolongada de fármacos
10 geralmente contêm quantidades maiores de fármacos do que as formulações com
liberação imediata. A funcionalidade e a segurança de uma formulação com
liberação prolongada são baseadas em uma taxa controlada conhecida de
liberação do fármaco pela formulação, durante um período de tempo prolongado
15 após a administração, como, por exemplo, de 8 a 24 horas. O perfil de liberação
do fármaco de uma formulação depende, em muitos casos, do ambiente químico
da formulação com liberação prolongada, como, por exemplo, o pH, a força iônica
e a presença de solventes, como, por exemplo, etanol.

A quantidade relativamente alta do fármaco que está
presente em uma formulação com liberação prolongada pode, em alguns casos,
20 prejudicar um paciente se a formulação liberar o fármaco a uma taxa mais rápida
do que a taxa de liberação controlada pretendida. Se a formulação libera o
fármaco a uma taxa que é mais lenta do que a taxa de liberação controlada
pretendida, a eficácia terapêutica do fármaco pode ser reduzida.

Na maioria dos casos, a falha de uma formulação com
25 liberação prolongada resulta em uma rápida liberação do fármaco na circulação
sangüínea. Esta rápida liberação é geralmente mais rápida do que a liberação
prolongada pretendida do fármaco da formulação e, às vezes, é denominada
"descarga rápida da dose".

A descarga rápida da dose pode criar graves
30 conseqüências para um paciente, incluindo danos permanentes e até mesmo a
morte.

Exemplos de fármacos que podem ser fatais se a dose terapeuticamente benéfica for excedida, por exemplo, por descarga rápida da dose, incluem medicamentos analgésicos, como, por exemplo, opióides.

As formulações de dosagem oral são muitas vezes
5 tomadas com bebidas normalmente disponíveis, como, por exemplo, água, suco, uma bebida carbonatada ou ocasionalmente uma bebida contendo etanol. Uma bebida contendo etanol é comumente denominada bebida alcoólica, bebida destilada ou simplesmente álcool.

Conforme utilizado no presente relatório, o termo "álcool"
10 se refere ao etanol ou a uma bebida ("alcoólica") contendo etanol, como, por exemplo, cerveja, vinho e bebidas destiladas, como, por exemplo, vodca, rum, ou uísque. A descarga rápida da dose na presença de etanol gera uma preocupação com a segurança, por causa das probabilidades de um paciente ingerir a formulação com uma bebida alcoólica. Isto pode ser agravado quando o fármaco
15 pode interagir com o álcool. Outra preocupação com a segurança é que um paciente irá consumir bebidas alcoólicas enquanto está sendo tratado com o fármaco na formulação, mesmo que o paciente não ingira a formulação ao mesmo tempo em que ingere uma bebida alcoólica.

Os pacientes que querem abusar de um fármaco, como,
20 por exemplo, um fármaco que provoca um efeito eufórico, podem querer, intencionalmente, induzir a descarga rápida da dose, para aumentar os efeitos eufóricos do fármaco. Além disso, uma pessoa que quer abusar de um fármaco já pode estar abusando do consumo de álcool, o que aumenta a probabilidade da formulação com liberação prolongada do fármaco ser ingerida ou tomada
25 simultaneamente com uma bebida alcoólica.

Em 2005, vários fármacos ou foram retirados do mercado ou tiveram seus rótulos de advertência intensificados devido aos efeitos do etanol sobre as formulações com liberação prolongada do fármaco. Por exemplo, a agência governamental americana Food and Drug Administration (FDA) mandou a
30 Purdue Pharma retirar as cápsulas de Palladone[®] (cloridrato de hidromorfona) com liberação prolongada do mercado, porque um estudo mostrou que quando Palladone é tomada com álcool, sua formulação com liberação prolongada é

danificada e pode causar uma descarga rápida da dose (consulte FDA Press Release, de 13 de Julho de 2005). A FDA também advertiu que ao tomar Palladone® com uma única dose de bebida alcoólica poderão ocorrer conseqüências fatais para o paciente.

5 A Alpharma emitiu um comunicado de imprensa relatando que a FDA tinha solicitado isso para expandir as informações de advertência relativas ao álcool no rótulo do KADIAN® (consulte o comunicado de imprensa da Alpharma de 22 de Julho de 2005). Essa advertência intensificada foi um resultado de estudos *in vitro* que mostram que as características de liberação
10 prolongada do KADIAN® ficam comprometidas na presença do álcool. Descobriu-se que AVINZA® (cápsulas com liberação prolongada de sulfato de morfina) apresenta um risco maior de descarga rápida da dose quando tomada com etanol. Os estudos *in vitro* realizados pela FDA mostraram que, quando AVINZA® 30 mg foi misturado com 900 ml de soluções tampão contendo etanol (20% e
15 40%), a dose de morfina que foi liberada foi dependente da concentração de álcool, levando a uma liberação mais rápida da morfina, o que *in vivo* poderia resultar na absorção de uma dose potencialmente fatal de morfina. Em decorrência disso, durante ou por volta de Outubro de 2005, a Ligando Farmacêuticas Inc. revisou várias seções das informações sobre prescrições do
20 AVINZA® para enfatizar e reforçar o aviso de advertência de que os pacientes não devem consumir álcool enquanto tomam AVINZA®. Além disso, os pacientes foram aconselhados a não utilizarem medicamentos com ou sem prescrição que contenham álcool enquanto estiverem sob tratamento com AVINZA®.

A FDA também indicou que, para produtos futuros com
25 liberação prolongada, os testes *in vitro* para impugnação induzida pelo álcool das características de liberação prolongada podem ser aconselháveis como um teste de caracterização de rotina. Além disso, a posição da FDA é que para alguns fármacos (por exemplo, fármacos com baixo índice terapêutico ou conseqüências desastrosas de alta concentração máxima C_{max} ou baixa concentração mínima
30 C_{min}), as formulações com liberação prolongada sensíveis ao álcool não devem ser aprovadas.

A FDA prefere que as formulações sejam feitas intencionalmente de forma resistente ao etanol e não simplesmente uma confirmação de que a descarga rápida da dose não ocorre através de um estudo *in vivo* (consulte Sumário da posição da FDA sobre descarga rápida da dose
5 induzida por álcool, conforme apresentado na Reunião do Comitê Consultivo de Ciências Farmacêuticas em 26 de outubro de 2005).

De acordo com a FDA, um teste de resistência ao álcool *in vivo* não é uma abordagem preferida devido aos possíveis danos que o teste pode acarretar a um ser humano. A abordagem preferida, segundo a FDA, é um
10 teste de dissolução *in vitro* na presença de etanol a 40%. Esta abordagem pode ser preferida porque o teor alcoólico das bebidas destiladas mais comuns é de aproximadamente 40% de etanol (no sistema americano, 80 *proof*).

A FDA propõe a classificação das formulações em três grupos: forte, vulnerável e incerta.

15 Na Reunião do Comitê Consultivo de Ciências Farmacêuticas de 26 de outubro de 2005, o OPS (Departamento de Ciências Farmacêuticas) do CDER (Centro de Pesquisas e Avaliação de Medicamentos) apresentou dados que demonstram que, em uma formulação vulnerável, uma concentração maior de etanol (por exemplo, 40%) pode desencadear a liberação
20 do fármaco de forma mais rápida do que uma concentração menor de etanol (por exemplo, 20% ou 4%).

No exemplo da FDA de uma composição forte, a liberação do fármaco a partir de uma formulação dissolvida em etanol a 40% é realmente um pouco mais lenta (embora similar) em comparação a uma formulação de
25 controle dissolvida em um meio sem etanol. (Apresentações na Reunião do Comitê Consultivo de Ciências Farmacêuticas de 26 de outubro de 2005).

As alterações feitas no rótulo do produto (isto é, advertências adicionadas sobre o perigo de tomar o fármaco com álcool) têm apenas um efeito limitado e não são capazes de dissuadir um paciente que tem a
30 intenção de abusar do uso do fármaco.

A dor é o sintoma relatado com mais freqüência e é um problema clínico comum que o médico enfrenta. Muitos milhões de pessoas nos

Estados Unidos sofrem de dor intensa que ou é cronicamente mal tratada ou inadequadamente controlada.

A utilidade clínica das propriedades analgésicas dos opióides tem sido reconhecida há séculos, e a morfina e seus derivados têm sido amplamente utilizados para analgesia durante décadas, em uma grande variedade de estados clínicos de dor.

O cloridrato de oximorfona (cloridrato de 14-hidroxi-dihidromorfinona) é um agonista opióide semi-sintético derivado do fenantreno utilizado no tratamento da dor aguda e crônica, com eficácia analgésica comparável aos outros analgésicos opióides.

A oximorfona é atualmente comercializada como uma injeção (1 mg/ml em ampolas de 1 ml) para administração via intramuscular, endovenosa e subcutânea. No passado, era comercializada uma formulação de cloridrato de oximorfona em comprimidos de 10 mg de liberação imediata por via oral. O cloridrato de oximorfona é metabolizado principalmente no fígado e sofre conjugação com o ácido glucurônico e redução a 6-alfa e 6-beta hidroxí-epímeros.

Um importante objetivo da terapia analgésica é obter o alívio contínuo da dor crônica. A administração regular de um analgésico é geralmente necessária para garantir que a próxima dose seja dada antes que os efeitos da dose anterior desapareçam.

A adesão ao tratamento com opióides aumenta à medida que a frequência de dosagem necessária diminui. A não-adesão ao tratamento resulta em um controle sub-ótimo da dor e, conseqüentemente, baixa qualidade de vida. A administração regular de opióides, em vez de administração "quando necessária", é atualmente recomendada em diretrizes para sua utilização em tratamento de dor crônica de origem não-maligna.

Infelizmente, as evidências obtidas de ensaios clínicos anteriores e experiências clínicas sugerem que a curta duração da ação da oximorfona com liberação imediata exige a administração a cada quatro horas, para que níveis ótimos de analgesia em pacientes com dor crônica sejam mantidos. Além disso, a oximorfona com liberação imediata apresenta baixa biodisponibilidade oral, pois a oximorfona é amplamente metabolizada no fígado.

Uma vez que muitos fármacos, como, por exemplo, os opióides, como a oximorfona, podem causar graves efeitos adversos ou até mesmo a morte a um paciente se a formulação com liberação prolongada falhar, existe, na técnica, a necessidade de formulações farmacêuticas que sejam mais robustas ou fortes e, conseqüentemente, mais seguras, quando comparadas às formulações com liberação prolongada atualmente disponíveis.

Várias formulações com liberação prolongada foram descritas na Patente Norte-Americana No. 5.399.358, cuja descrição é incorporada no presente relatório a título de referência, em sua totalidade.

10 Agora, descobriu-se, inesperadamente, que o tamanho das partículas das gomas hidrofílicas, como, por exemplo, goma xantana, afeta a robustez e as propriedades de dissolução das formulações com liberação prolongada.

A citação de uma referência no presente item "Fundamentos da Invenção", não é uma confissão de que a referência é a técnica anterior.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Trata-se a presente invenção de formulações farmacêuticas com liberação prolongada e formas de dosagem sólida que compreendem as ditas formulações com liberação prolongada.

Trata-se a presente invenção também de métodos de tratamento de um paciente por meio do uso das formulações com liberação prolongada e métodos de prevenção de descarga rápida da dose, por exemplo, oferecendo aos pacientes uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação com liberação prolongada do fármaco.

As formulações farmacêuticas descritas no presente relatório são menos propensas à descarga rápida da dose quando comparadas com as formulações com liberação prolongada convencionais, o que as tornam mais fortes, mais seguras e aplicáveis a uma grande variedade de fármacos.

30 Trata-se a presente invenção também de formulações farmacêuticas resistentes ao etanol e métodos para aumentar a segurança do fármaco e reduzir a possibilidade de abuso do mesmo. Isso pode ser obtido

através do fornecimento, por meio de prescrição e/ou administração aos pacientes, de uma quantidade eficaz de uma formulação do fármaco que seja resistente ao etanol.

5 As formulações de fármacos resistentes ao etanol são mais seguras e têm menor possibilidade de abuso quando comparadas com as formulações comercialmente disponíveis, pois seu perfil de dissolução com liberação prolongada em uma solução aquosa ou em uma solução contendo etanol é essencialmente o mesmo.

10 Em uma modalidade da presente invenção, o fármaco da formulação resistente ao etanol compreende um composto de opióide ou um derivado do mesmo.

A presente invenção também se refere a formulações farmacêuticas resistentes ao etanol e métodos para evitar a descarga rápida da dose. Isso pode ser obtido através do fornecimento, por meio de prescrição e/ou administração aos pacientes, de uma quantidade eficaz de uma formulação do fármaco que seja resistente a etanol.

15 As formulações farmacêuticas resistentes ao etanol descritas no presente relatório não apresentam descarga rápida da dose na presença de etanol em uma bebida com teor alcoólico.

20 Em uma modalidade da presente invenção, o fármaco da formulação resistente ao etanol compreende um composto de opióide, um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de opióide ou um derivado do mesmo.

25 Em um aspecto, a presente invenção apresenta uma formulação com liberação prolongada que compreende: um fármaco e um sistema de administração com liberação prolongada que compreende uma goma hidrofílica, uma goma de homopolissacarídeo e um diluente farmacêutico, sendo que pelo menos cerca de 30% das partículas de goma hidrofílica utilizadas para fazer a formulação com liberação prolongada podem passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270, e a formulação com liberação
30 prolongada libera menos do que aproximadamente 70% do fármaco dentro de um

período de 2 horas após a ingestão ou com bebida sem etanol ou com bebida contendo etanol.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma formulação com liberação prolongada que compreende: um fármaco e um sistema de administração com liberação prolongada, que compreende uma goma hidrofílica, um composto catiônico de reticulação selecionado entre cátions monovalentes, cátions multivalentes e sais, e um diluente farmacêutico, sendo que pelo menos cerca de 30% das partículas de goma hidrofílica utilizadas para fazer a formulação com liberação prolongada podem passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270 e a formulação com liberação prolongada libera menos do que aproximadamente 70% do fármaco dentro de um período de 2 horas após a ingestão ou com bebida sem etanol ou com bebida contendo etanol.

Em algumas modalidades da presente invenção, a goma hidrofílica é uma goma de heteropolissacarídeo.

Em algumas modalidades da presente invenção, a goma hidrofílica é uma goma xantana.

Em uma modalidade da presente invenção, o sistema de administração com liberação prolongada compreende também um composto catiônico de reticulação selecionado entre cátions monovalentes, cátions multivalentes e sais.

Em uma modalidade da presente invenção, o agente catiônico de reticulação é um sal de sódio.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma formulação com liberação prolongada que compreende: um fármaco e um sistema de administração com liberação prolongada que compreende uma goma hidrofílica, uma goma de homopolissacarídeo e um diluente farmacêutico, sendo que pelo menos cerca de 30% das partículas de goma hidrofílica utilizadas para fazer a formulação com liberação prolongada são menores do que 53 microns em diâmetro e a formulação com liberação prolongada libera menos do que aproximadamente 70% do fármaco dentro de um período de 2 horas após a ingestão ou com bebida sem etanol ou com bebida contendo etanol.

Ainda em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma formulação com liberação prolongada que compreende: um fármaco e um sistema de administração com liberação prolongada, que compreende uma goma hidrofílica, um composto catiônico de reticulação selecionado entre cátions monovalentes, cátions multivalentes e sais, e um diluente farmacêutico, sendo 5 que pelo menos cerca de 30% das partículas de goma hidrofílica utilizadas para fazer a formulação com liberação prolongada são menores do que 53 microns em diâmetro e a formulação com liberação prolongada libera menos do que aproximadamente 70% do fármaco dentro de um período de 2 horas após a 10 ingestão ou com bebida sem etanol ou com bebida contendo etanol.

Em algumas modalidades da presente invenção, o sistema de administração com liberação prolongada também compreende um polímero hidrofóbico.

Em algumas modalidades da presente invenção, a 15 formulação com liberação prolongada também compreende um revestimento externo.

Em algumas modalidades da presente invenção, o revestimento externo compreende um polímero hidrofóbico e/ou um agente plastificante.

Em algumas modalidades da presente invenção, o 20 fármaco é um fármaco solúvel em água.

Em algumas modalidades da presente invenção, o fármaco é um antidepressivo, um fármaco utilizado para o tratamento de distúrbio bipolar, síndrome do pânico, epilepsia, enxaqueca e/ou transtorno do déficit de 25 atenção com hiperatividade.

Em algumas modalidades da presente invenção, o fármaco é selecionado do grupo que consiste em alprazolam, carbonato de lítio, divalproex de sódio, sais neutros de dextroanfetamina e sulfato de anfetamina com o dextro-isômero do sacarato de anfetamina e aspartato de d-l-anfetamina 30 monohidrato, cloridrato de tramadol e outros sais farmacêuticamente aceitáveis dos ingredientes ativos farmacêuticos dos mesmos.

Em algumas modalidades da presente invenção, o fármaco é um opióide, como, por exemplo, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, 5 diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazina, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, 10 metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, 6-hidroxioximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol, tilidina, bem como um 15 estereoisômero, um metabólito, um éter, um éster, um derivado e um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

Além disso, a presente invenção apresenta métodos para a produção de formulações farmacêuticas com liberação prolongada e formas de dosagem sólida, que compreendem as ditas formulações com liberação 20 prolongada.

Em um aspecto, a presente invenção apresenta um método para a produção de uma formulação com liberação prolongada que compreende: um fármaco, um sistema de administração com liberação prolongada, sendo que o dito sistema de administração com liberação prolongada 25 compreende uma goma hidrofílica, uma goma de homopolissacarídeo e um diluente farmacêutico; e o método compreende as seguintes etapas: dotar a goma hidrofílica com pelo menos uma fração de partículas menores de aproximadamente 53 microns de diâmetro; granular a goma hidrofílica, a goma de homopolissacarídeo e o diluente farmacêutico, para a formação dos grânulos; 30 misturar os grânulos com o fármaco para a formação de uma composição granulada, e; aplicar pressão à composição granulada para a formação da formulação.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método para a produção de uma formulação com liberação prolongada que compreende: um fármaco, um sistema de administração com liberação prolongada, sendo que o dito sistema de administração com liberação prolongada
5 compreende uma goma hidrofílica, um composto catiônico de reticulação selecionado entre cátions monovalentes, cátions multivalentes e sais, e um diluente farmacêutico; e o método compreende as seguintes etapas: dotar a goma hidrofílica com pelo menos uma fração de partículas menores de aproximadamente 53 microns de diâmetro; granular a goma hidrofílica, a goma de
10 homopolissacarídeo e o diluente farmacêutico, para a formação dos grânulos; misturar os grânulos com o fármaco para a formação de uma composição granulada, e; aplicar pressão à composição granulada para a formação da formulação.

Em algumas modalidades da presente invenção, o termo
15 "dotar" compreende receber, fabricar e/ou processar a goma hidrofílica.

Em algumas modalidades da presente invenção, o termo "processar" compreende medir o tamanho de pelo menos uma fração das partículas da goma hidrofílica e/ou passar pelo menos uma fração da goma hidrofílica através de uma peneira.

Em algumas modalidades da presente invenção, a
20 peneira é uma peneira com abertura de malha No. 270.

Em algumas modalidades da presente invenção, o método de produção da formulação com liberação prolongada e uma forma de dosagem sólida também compreende a aplicação de um revestimento externo em
25 pelo menos uma parte da formulação com liberação prolongada.

Em algumas modalidades da presente invenção, o termo "granular" compreende a mistura de ingredientes com uma solução contendo água.

Em outras modalidades da presente invenção, o termo
30 "granular" compreende a mistura de ingredientes com uma solução de álcool, como, por exemplo, uma solução contendo etanol.

Em um aspecto, a presente invenção apresenta um método para a produção de uma formulação com liberação prolongada que compreende: um fármaco, um sistema de administração com liberação prolongada, sendo que o dito sistema de administração com liberação prolongada
5 compreende uma goma hidrofílica, uma goma de homopolissacarídeo e um diluente farmacêutico; e o método compreende as seguintes etapas: misturar a goma hidrofílica com tamanho de partícula médio superior a aproximadamente 53 microns de diâmetro, a goma de homopolissacarídeo e o diluente farmacêutico com uma solução contendo água, para a formação dos grânulos; misturar os
10 grânulos com o fármaco para a formação de uma composição granulada, e; aplicar pressão à composição granulada para a formação da formulação.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método para a produção de uma formulação com liberação prolongada que compreende: um fármaco, um sistema de administração com liberação
15 prolongada, sendo que o dito sistema de administração com liberação prolongada compreende uma goma hidrofílica, um composto catiônico de reticulação selecionado entre cátions monovalentes, cátions multivalentes e sais, e um diluente farmacêutico; e o método compreende as seguintes etapas: misturar a goma hidrofílica com tamanho de partícula médio superior a aproximadamente 53
20 microns de diâmetro, o composto catiônico de reticulação e o diluente farmacêutico com uma solução contendo água, para a formação dos grânulos; misturar os grânulos com o fármaco para a formação de uma composição granulada, e; aplicar pressão à composição granulada para a formação da formulação.

Em uma modalidade da presente invenção, um método
25 para a produção de uma formulação com liberação prolongada também compreende o registro de um perfil de dissolução da formulação com liberação prolongada ou de uma forma de dosagem sólida que compreende a formulação com liberação prolongada em uma solução contendo etanol.

Em uma modalidade, a presente invenção apresenta um
30 método para o alívio da dor, que compreende a administração, a um paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação com liberação

prolongada ou de uma forma de dosagem sólida, que compreende a dita formulação com liberação prolongada descrita no presente relatório.

Em outra modalidade, a presente invenção apresenta um método para o tratamento de um paciente com algum distúrbio, que compreende
5 a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação com liberação prolongada ou de uma forma de dosagem sólida, que compreende a dita formulação com liberação prolongada descrita no presente relatório.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método para a redução da descarga rápida da dose de uma formulação com
10 liberação prolongada de um fármaco, que compreende a administração, a um paciente, da dita formulação com liberação prolongada descrita no presente relatório.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma forma de dosagem sólida, que compreende a formulação com liberação
15 prolongada descrita no presente relatório.

Em algumas modalidades da presente invenção, a forma de dosagem sólida é um pó, um grânulo, um comprimido ou uma cápsula.

Em um aspecto, a formulação com liberação prolongada compreende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de cloridrato
20 de oximorfona e de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 360 mg de um sistema de administração de liberação prolongada, sendo que o sistema de administração com liberação prolongada compreende de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 41,7% em peso de goma de alfarroba, de aproximadamente 8,3% a aproximadamente 41,7% em peso de goma xantana; sendo que pelo
25 menos aproximadamente 30% das partículas de goma xantana podem passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270, de aproximadamente 20% a aproximadamente 55% em peso de dextrose, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% em peso de sulfato de cálcio diidratado e de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de etilcelulose, e a formulação
30 com liberação prolongada libera menos de 70% do fármaco dentro de um período de 2 horas após a ingestão ou com uma bebida sem etanol ou com uma bebida contendo etanol.

Em outro aspecto, a formulação com liberação prolongada compreende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de cloridrato de oximorfona e de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 420 mg de um sistema de administração de liberação prolongada, sendo que o sistema de administração com liberação prolongada compreende de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 41,7% em peso de goma de alfarroba, de aproximadamente 8,3% a aproximadamente 41,7% em peso de goma xantana; sendo que pelo menos aproximadamente 30% das partículas de goma xantana são menores do que 53 microns de diâmetro, de aproximadamente 20% a aproximadamente 55% em peso de dextrose, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% em peso de sulfato de cálcio diidratado e de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de etilcelulose, e a formulação com liberação prolongada libera menos de 70% do fármaco dentro de um período de 2 horas após a ingestão ou com uma bebida sem etanol ou com uma bebida contendo etanol.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação com liberação prolongada compreende aproximadamente 20 mg de cloridrato de oximorfona.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação com liberação prolongada compreende aproximadamente 160 mg de um sistema de administração de liberação prolongada.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação com liberação prolongada compreende aproximadamente 360 mg de um sistema de administração de liberação prolongada.

Em outra modalidade da presente invenção, o sistema de administração de liberação prolongada compreende aproximadamente 25% de goma de alfarroba, aproximadamente 25% de goma xantana, aproximadamente 35% de dextrose, aproximadamente 10% de sulfato de cálcio dihidrato e aproximadamente 5% de etilcelulose.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método de prevenção de descarga rápida da dose de um fármaco na presença de etanol, que compreende: oferecer a um paciente, que possa estar consumindo etanol enquanto está sendo tratado com o fármaco, uma quantidade

terapeuticamente eficaz do fármaco na forma de uma formulação com liberação prolongada resistente ao etanol, que compreende: um fármaco e um sistema de administração com liberação prolongada que compreende pelo menos uma goma hidrofílica, uma goma de homopolissacarídeo e pelo menos um diluente farmacêutico, sendo que pelo menos cerca de 30% da goma hidrofílica utilizada para fazer a formulação com liberação prolongada pode passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270, e a formulação com liberação prolongada libera menos do que aproximadamente 70% do fármaco dentro de um período de 2 horas após a ingestão ou com bebida sem etanol ou com bebida contendo etanol.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método de prevenção de descarga rápida da dose de um fármaco na presença de etanol, que compreende: oferecer a um paciente, que possa estar consumindo etanol enquanto está sendo tratado com o fármaco, uma quantidade terapêuticamente eficaz do fármaco na forma de uma formulação com liberação prolongada resistente ao etanol, que compreende: um fármaco e um sistema de administração com liberação prolongada que compreende pelo menos uma goma hidrofílica, pelo menos um composto catiônico de reticulação selecionado entre cátions metálicos monovalentes, cátions metálicos multivalentes e sais, e pelo menos um diluente farmacêutico, sendo que pelo menos cerca de 30% das partículas de goma hidrofílica utilizadas para fazer a formulação com liberação prolongada podem passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270, e a formulação com liberação prolongada libera menos do que aproximadamente 70% do fármaco dentro de um período de 2 horas após a ingestão ou com bebida sem etanol ou com bebida contendo etanol.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método para aumentar a segurança de uma formulação de um fármaco, que compreende: oferecer a um paciente, que possa estar consumindo etanol enquanto está sendo tratado com o fármaco, uma quantidade terapêuticamente eficaz do fármaco na forma de uma formulação com liberação prolongada resistente ao etanol, que compreende: um fármaco e um sistema de administração com liberação prolongada, sendo que o sistema de administração

com liberação prolongada compreende pelo menos uma goma hidrofílica, pelo menos uma goma de homopolissacarídeo e pelo menos um diluente farmacêutico; sendo que a melhoria da segurança é resultante do tamanho de partícula controlado da goma hidrofílica e das propriedades de liberação
5 prolongada resistente ao etanol da formulação.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método para aumentar a segurança de uma formulação de um fármaco, que compreende: oferecer a um paciente, que possa estar consumindo etanol enquanto está sendo tratado com o fármaco, uma quantidade terapêuticamente
10 eficaz do fármaco na forma de uma formulação com liberação prolongada resistente ao etanol, que compreende: um fármaco e um sistema de administração com liberação prolongada, sendo que o sistema de administração com liberação prolongada compreende pelo menos uma goma hidrofílica, pelo menos um composto catiônico de reticulação selecionado entre cátions metálicos
15 monovalentes, cátions metálicos multivalentes e sais, e pelo menos um diluente farmacêutico, sendo que a melhoria da segurança é resultante do tamanho de partícula controlado da goma hidrofílica e das propriedades de liberação prolongada resistente ao etanol da formulação.

Em um aspecto, a presente invenção apresenta uma
20 formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose a um paciente com aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico entre aproximadamente 4% e
25 aproximadamente 40%, a formulação com liberação prolongada oferece um pico secundário de concentração de oximorfona no sangue, cerca de 12 horas após a administração, e oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após sua administração.

Em algumas modalidades da presente invenção, a
30 formulação compreende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg de oximorfona ou aproximadamente 40 mg de oximorfona.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação é uma dosagem sólida, como, por exemplo, um comprimido, um grânulo, uma cápsula ou um pó.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma
5 formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose a um paciente, a formulação com liberação prolongada oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue inferior a
10 aproximadamente 5 vezes mais alta do que quando a formulação com liberação prolongada é ingerida com aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico entre aproximadamente 4% e aproximadamente 40%, em comparação quando ingerida sem etanol, e a formulação com liberação prolongada oferece analgesia para o paciente durante pelo menos
15 aproximadamente 12 horas após sua administração.

Em uma modalidade da presente invenção, a concentração máxima de oximorfona no sangue é inferior a aproximadamente 2,5 vezes mais alta do que quando a formulação com liberação prolongada é ingerida com aproximadamente de 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor
20 alcoólico de até aproximadamente 40%, em comparação quando ingerida sem etanol.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg de oximorfona ou aproximadamente 40 mg de oximorfona.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação
25 é uma dosagem sólida, como, por exemplo, um comprimido, um grânulo, uma cápsula ou um pó.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um
30 sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose a um paciente, a formulação com liberação prolongada

apresenta uma proporção entre a taxa de concentração máxima de oximorfona no sangue, quando ingerida com cerca de 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico de aproximadamente 40%, e uma taxa de concentração máxima de oximorfona no sangue, quando ingerida após uma refeição muito rica em gordura e sem bebida alcoólica, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, e a formulação com liberação prolongada oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após sua administração.

Em uma modalidade da presente invenção, a proporção entre a taxa de concentração máxima de oximorfona no sangue, quando a formulação é ingerida com cerca de 200 ml a aproximadamente 300 ml com aproximadamente 40% de etanol, e a taxa de concentração máxima de oximorfona no sangue, quando ingerida após uma refeição muito rica em gordura e sem bebida alcoólica, é de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg de oximorfona ou aproximadamente 40 mg de oximorfona.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação é uma dosagem sólida, como, por exemplo, um comprimido, um grânulo, uma cápsula ou um pó.

Em um aspecto, a presente invenção apresenta uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose a um paciente com aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico entre aproximadamente 4% e aproximadamente 40%, a formulação com liberação prolongada oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml e oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após sua administração.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de

aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 7,5 ng/ml ou de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 4 ng/ml.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,3 ng/ml a aproximadamente 3,2 ng/ml ou de aproximadamente 0,4 ng/ml a aproximadamente 2,8 ng/ml.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 10 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,3 ng/ml a aproximadamente 1,8 ng/ml ou de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 1,5 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 7 ng/ml ou de aproximadamente 0,9 ng/ml a aproximadamente 6 ng/ml.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 20 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 3,2 ng/ml ou de aproximadamente 0,75 ng/ml a aproximadamente 2,8 ng/ml.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml ou de aproximadamente 1,9 ng/ml a aproximadamente 12 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 40 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 7 ng/ml ou de aproximadamente 1,4 ng/ml a aproximadamente 5 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 80 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 3,5 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml ou de aproximadamente 4 ng/ml a aproximadamente 13 ng/ml.

Em um aspecto, a presente invenção apresenta uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que a formulação oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,013 ng/ml em aproximadamente 12 horas após a administração oral de uma única dose a um paciente de aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml com aproximadamente de 4% a aproximadamente 40% de etanol, e a formulação oferece analgesia para o paciente durante pelo menos 12 horas após a administração.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 5 mg de oximorfona e oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,07 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 10 mg de oximorfona e oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,15 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 20 mg de oximorfona e oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,3 ng/ml.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 40 mg de oximorfona e oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,06 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 80 mg de oximorfona e oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 1,2 ng/ml.

Em outras modalidades da presente invenção, a formulação é uma forma de dosagem sólida, como, por exemplo, um comprimido, uma cápsula, um grânulo ou um pó.

Em um aspecto, a presente invenção apresenta um método para o alívio da dor, que compreende a administração, a um paciente, de uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose a um paciente com aproximadamente de 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico entre aproximadamente 4% e aproximadamente 40%, a formulação com liberação prolongada oferece um pico secundário de concentração de oximorfona no sangue cerca de 12 horas após a administração e oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após sua administração.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg de oximorfona ou aproximadamente 40 mg de oximorfona. Em uma modalidade da presente invenção, a formulação é uma dosagem sólida, como, por exemplo, um comprimido, um grânulo, uma cápsula ou um pó.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método para o alívio da dor, que compreende a administração, a um paciente, de uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose a um paciente, a formulação com liberação prolongada oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue inferior a aproximadamente 5 vezes mais alta do que quando a formulação com liberação prolongada é ingerida com aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico de até aproximadamente 40%, em comparação quando ingerida sem etanol, e a formulação com liberação prolongada oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após sua administração.

Em uma modalidade da presente invenção, a concentração máxima de oximorfona no sangue é inferior a aproximadamente 2,5 vezes mais alta do que quando a formulação com liberação prolongada é ingerida com aproximadamente de 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico de até aproximadamente 40%, em comparação quando ingerida sem etanol.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg de oximorfona ou aproximadamente 40 mg de oximorfona.

10 Em uma modalidade da presente invenção, a formulação é uma dosagem sólida, como, por exemplo, um comprimido, um grânulo, uma cápsula ou um pó.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método para o alívio da dor, que compreende a administração, a um paciente, de uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose a um paciente, a formulação com liberação prolongada apresenta uma proporção entre a taxa de concentração máxima de oximorfona no sangue, quando ingerida com cerca de 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico de aproximadamente 40%, e uma taxa de concentração máxima de oximorfona no sangue, quando ingerida após uma refeição muito rica em gordura e sem bebida alcoólica, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, e a formulação com liberação prolongada oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após sua administração.

Em uma modalidade da presente invenção, a proporção entre a taxa de concentração máxima de oximorfona no sangue, quando a formulação é ingerida com cerca de 200 ml a aproximadamente 300 ml com aproximadamente 40% de etanol, e a taxa de concentração máxima de oximorfona no sangue, quando ingerida após uma refeição muito rica em gordura e sem bebida alcoólica, é de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg de oximorfona ou aproximadamente 40 mg de oximorfona.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação é uma dosagem sólida, como, por exemplo, um comprimido, um grânulo, uma cápsula ou um pó.

Em um aspecto, a presente invenção apresenta um método para o alívio da dor, que compreende a administração, a um paciente, de uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose a um paciente com aproximadamente de 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico entre aproximadamente 4% e aproximadamente 40%, a formulação com liberação prolongada oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0.1 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml e oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após sua administração.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 7,5 ng/ml ou de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 4 ng/ml.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,3 ng/ml a aproximadamente 3,2 ng/ml ou de aproximadamente 0,4 ng/ml a aproximadamente 2,8 ng/ml.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 10 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,3 ng/ml a aproximadamente 1,8 ng/ml ou de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 1,5 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 7 ng/ml ou de
5 aproximadamente 0,9 ng/ml a aproximadamente 6 ng/ml.

Em algumas modalidades da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 20 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 3,2 ng/ml ou de
10 aproximadamente 0,75 ng/ml a aproximadamente 2,8 ng/ml.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação compreende de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml ou de
15 aproximadamente 1,9 ng/ml a aproximadamente 12 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 40 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 7 ng/ml ou de aproximadamente 1,4 ng/ml a aproximadamente
20 5 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 80 mg de oximorfona e a formulação oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 3,5 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml ou de aproximadamente 4 ng/ml a aproximadamente
25 13 ng/ml.

Em outro aspecto, a presente invenção apresenta um método para o alívio da dor, que compreende a administração, a um paciente, de uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg
30 a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que a formulação com liberação prolongada oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,013 ng/ml em aproximadamente 12 horas após a

administração oral de uma única dose a um paciente de aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico entre aproximadamente 4% e aproximadamente 40%, e a formulação com liberação prolongada oferece analgesia para o paciente durante pelo menos 12 horas após a administração.

5 Em uma modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 5 mg de oximorfona e oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,07 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 10 mg de oximorfona e oferece uma concentração
10 mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,15 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 20 mg de oximorfona e oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,3 ng/ml.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação
15 compreende aproximadamente 40 mg de oximorfona e oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,06 ng/ml.

Em outra modalidade da presente invenção, a formulação compreende aproximadamente 80 mg de oximorfona e oferece uma concentração
mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 1,2 ng/ml.

20 As formulações com liberação prolongada descritas no presente relatório podem ser utilizadas em terapias.

Além disso, as formulações com liberação prolongada descritas no presente relatório podem ser utilizadas na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença.

25 Em uma modalidade da presente invenção, as formulações com liberação prolongada descritas no presente relatório podem ser utilizadas na fabricação de um medicamento para o alívio da dor. Em outras modalidades da presente invenção, a formulação é uma forma de dosagem sólida, como, por exemplo, um comprimido, uma cápsula, um grânulo ou um pó.

30 Estes e outros aspectos, bem como outras modalidades da presente invenção, são descritos no presente relatório de forma detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições:

Conforme utilizada no presente relatório, a menos que seja especificamente indicada de outra forma, a conjunção "ou" é utilizada no sentido inclusivo de "e/ou" e não no sentido exclusivo de "ou/ou".

5 Conforme utilizado no presente relatório, o termo "robusta" refere-se a uma propriedade da formulação com liberação prolongada, que reduz a probabilidade de ter seu perfil de dissolução substancialmente modificado, prejudicado ou que de outra forma venha a falhar. Um exemplo de falha de uma formulação com liberação prolongada é a descarga rápida da dose.
10 Os termos "robusta" e "forte" são sinônimos.

Conforme utilizado no presente relatório, o termo "fina" refere-se ao tamanho de partícula de um polímero que tem um diâmetro inferior a 53 microns ou, alternativamente, partículas que podem passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270.

15 Conforme utilizada no presente relatório, a expressão "descarga rápida da dose" refere-se a uma rápida liberação de um fármaco ou de um ingrediente ativo de uma formulação com liberação prolongada na corrente sangüínea. Esta rápida liberação é geralmente mais rápida do que a liberação prolongada de um fármaco da formulação. A descarga rápida da dose também se
20 refere a uma liberação que tem um pico de concentração do fármaco no plasma sangüíneo mais alto do que o pico de concentração da liberação prolongada do fármaco. A descarga rápida da dose pode, em alguns casos, permite a ocorrência da perigosa dose excessiva do fármaco, o que pode levar a conseqüências fatais.

Conforme utilizada no presente relatório, a expressão
25 "liberação prolongada" significa que o fármaco é liberado da formulação a uma velocidade controlada, para que os níveis sangüíneos terapeuticamente benéficos (porém abaixo dos níveis tóxicos) do fármaco sejam mantidos durante um período de tempo prolongado.

Conforme utilizadas no presente relatório, as expressões
30 "liberação prolongada", "liberação estendida" e "liberação controlada" são consideradas sinônimas, ou seja, têm significado idêntico.

Conforme utilizada no presente relatório, a expressão "liberação imediata" significa que o fármaco é liberado da formulação em um curto período de tempo, ou seja, dentro de aproximadamente 4 horas após a administração da formulação.

5 Conforme utilizada no presente relatório, a sigla "AUC" refere-se à área sob a curva de concentração em função do tempo.

Conforme utilizado no presente relatório, o termo " C_{max} " refere-se à concentração máxima observada.

10 Conforme utilizada no presente relatório, a sigla "RSD" refere-se ao desvio padrão relativo.

Conforme utilizada no presente relatório, a sigla "CI" refere-se ao intervalo de confiança.

Conforme utilizada no presente relatório, a expressão "refeição muito rica em gordura" refere-se a uma refeição com aproximadamente 15 50% do teor calórico derivado de gordura. Um exemplo de refeição muito rica em gordura é dois ovos fritos na manteiga, duas fatias de bacon, duas fatias de torradas com manteiga, 120 gramas de batatas picadas e fritas e 240 gramas de leite integral.

Conforme utilizado no presente relatório, o termo 20 "líquidos" inclui, por exemplo, fluidos gastrointestinais, soluções aquosas (tais como aquelas utilizadas para ensaios de dissolução *in vitro*) e mucosas (como, por exemplo, da boca, do nariz, dos pulmões, do esôfago e similares).

Conforme utilizada no presente relatório, a expressão "resistente a etanol" refere-se à liberação inferior a 50% de um ingrediente ativo 25 (por exemplo, um fármaco) no prazo de uma hora em uma medição do perfil de dissolução, de acordo com os procedimentos da Farmacopéia Americana de liberação de Fármacos USP 23, em solução de etanol a 40% e ácido clorídrico a 0,1N.

Conforme utilizado no presente relatório, o termo 30 "fármaco" inclui qualquer composto químico ou biológico farmacologicamente ativo e qualquer sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, utilizado para o alívio de sintomas e tratamento ou prevenção de um distúrbio.

Os fármacos apropriados para as formulações robustas com liberação prolongada descritas no presente relatório incluem, mas não se limitam a, alprazolam (XANAX XR[®]), carbonato de lítio (LITHOBID[®]), divalproato de sódio (DEPAKOTE[®]), sais neutros de sulfato de dextroanfetamina e 5 anfetamina, com o dextro-isômero do sacarato de anfetamina e aspartato de d-l-anfetamina monohidrato (ADDERALL XR[®]), cloridrato de tramadol (TRAMADOL ER[®]) e opióides, como, por exemplo, morfina (AVINZA[®] e KADIAN[®]) e oxicodona (OXYCONTIN[®]).

Conforme utilizado no presente relatório, o termo “opióide” 10 inclui seus respectivos estereoisômeros, metabólitos, sais, éteres, ésteres e/ou derivados (como, por exemplo, os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos). Os opióides podem ser mu-antagonistas e/ou mu-agonistas/antagonistas mistos.

Exemplos de opióides incluem alfentanil, alilprodina, 15 alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazina, fentanil, heroína, hidrocodona, 20 hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, 6-hidroxiomorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, 25 fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profepetazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol, tilidina, bem como os estereoisômeros, os metabólitos, os sais, os éteres, os ésteres e/ou os derivados dos mesmos.

Em algumas modalidades da presente invenção, o opióide 30 é morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, diidrocodeína, diidromorfina, oximorfona, 6-hidroxiomorfona (incluindo 6-alfa-hidroxiomorfona e/ou 6-beta-hidroxiomorfona) ou tramadol.

Conforme utilizado no presente relatório, o termo "oximorfona" inclui oximorfona, bem como seus respectivos metabólitos e derivados. Os metabólitos de oximorfona incluem, por exemplo, hidroxioximorfona (incluindo 6-alfa-hidroxioximorfona e/ou 6-beta-hidroxioximorfona).

5 Conforme utilizado no presente relatório, o termo "distúrbio" inclui qualquer enfermidade ou um conjunto de sintomas que necessite de tratamento com um fármaco. Exemplos de distúrbios incluem síndrome do pânico (com ou sem agorafobia), distúrbio bipolar (doença maniaco-depressiva), ou episódios mistos ou maníacos agudos relacionados com o transtorno bipolar,
10 epilepsia, epilepsia, enxaqueca, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), depressão e dor.

A dor pode ser de leve a moderada ou de moderada a grave. A dor pode ser aguda ou crônica. A dor também pode ser persistente e exigir alívio contínuo durante as 24 horas por dia, durante um longo período de
15 tempo. A dor pode ser associada, por exemplo, ao câncer, a doenças auto-imunes, infecções, traumas cirúrgicos ou traumas acidentais. O paciente pode ser um animal, um mamífero ou um ser humano. O fármaco pode ser na forma de qualquer sal farmacologicamente aceitável conhecido na técnica.

Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem
20 ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido hidrobromídico, ácido maléico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido pantoico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oléico, ácido mirístico, ácido lauril sulfúrico, ácido naftaleno sulfônico, ácido linoléico, ácido linolênico e algo do gênero.

25 As formulações robustas com liberação prolongada de fármacos são administradas em uma quantidade suficiente para aliviar os sintomas, tratar ou prevenir um distúrbio durante um longo período de tempo, por exemplo, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas, ou por um período de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas.

30 As formulações robustas de dosagem sólida oral com liberação prolongada descritas no presente relatório podem ser administradas

quatro vezes por dia, três vezes por dia, duas vezes por dia ou apenas uma vez por dia.

As formulações robustas com liberação prolongada de opióides são administradas em uma quantidade suficiente para aliviar a dor durante um longo período de tempo, por exemplo, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas, ou por um período de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas.

As formulações robustas de dosagem sólida oral com liberação prolongada de opióides descritas no presente relatório podem ser administradas quatro vezes por dia, três vezes por dia, duas vezes por dia ou apenas uma vez por dia.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um fármaco é uma quantidade suficiente para eliminar ou aliviar os sintomas de um distúrbio (por exemplo, reduzir a dor em comparação à dor presente antes da administração da formulação com liberação prolongada de opióide).

O fármaco pode estar presente na composição em uma quantidade aproximada de 0,5 miligramas a aproximadamente 1000 miligramas, em uma quantidade aproximada de 1 miligrama a aproximadamente 800 miligramas, em uma quantidade aproximada de 1 miligrama a aproximadamente 200 miligramas, ou em uma quantidade aproximada de 1 miligrama a aproximadamente 100 miligramas.

Efeitos do tamanho da partícula sobre a robustez das formulações com liberação prolongada:

Descobriu-se, inesperadamente, que o tamanho das partículas das gomas hidrofílicas, como, por exemplo, goma xantana, afeta as propriedades de dissolução das formulações com liberação prolongada e das formas de dosagem sólidas que compreendem as formulações com liberação prolongada, conseqüentemente, afeta sua robustez.

A descoberta de tal princípio de qualidade adequada ao uso e a compreensão de como o mesmo se aplica ao perfil de dissolução de uma formulação com liberação prolongada de um fármaco (por exemplo, um opióide) era desconhecida até o presente momento.

Em especial, descobriu-se que o tamanho da partícula de gomas hidrofílicas afeta a robustez da formulação granulada de etanol/etilcelulose. Por exemplo, as formulações granuladas de etanol/etilcelulose, que compreendem goma xantana como a goma hidrofílica, são robustas quando a fração de partículas inferiores a 53 microns de diâmetro é de aproximadamente 30% ou mais. Para uma goma hidrofílica diferente, esta fração pode ser menor ou maior, por exemplo, entre aproximadamente 20% e 80%, entre aproximadamente 40% e 60% ou aproximadamente 50%.

Além disso, se as partículas de goma hidrofílica forem peneiradas através de um filtro de malha diferente, a distribuição do tamanho da goma hidrofílica necessária para produzir uma formulação robusta com liberação prolongada poderá ser diferente.

Provavelmente, a robustez das formulações com liberação prolongada descritas no presente relatório é uma combinação da escolha de goma hidrofílica e distribuição de tamanho de partícula. Em geral, quanto mais grossa for a goma hidrofílica, será necessária uma fração maior de partículas pequenas para a formulação robusta, e quanto mais fina for a goma hidrofílica, será necessária uma fração menor de partículas pequenas para a formulação robusta. Em geral, quanto mais fina for a goma hidrofílica, será necessária uma fração menor de partículas pequenas para a formulação robusta.

Em alguns casos, pode ser que seja desejável que a formulação tenha uma percentagem de goma hidrofílica maior do que a quantidade que torna a formulação robusta.

Se a goma hidrofílica for a goma xantana, a formulação pode conter mais de 30% de partículas de goma xantana menores do que 53 microns, por exemplo, aproximadamente 40%, aproximadamente 50% ou aproximadamente 60%.

Sem pretender deter-se à teoria, as propriedades hidrofílicas de certas gomas hidrofílicas (por exemplo, goma xantana) contribuem para a hidratação inicial das formulações com liberação prolongada e das formas de dosagem sólida, que, em uma modalidade da presente invenção, incluem um fármaco, uma ou mais de uma goma de heteropolissacarídeo e uma ou mais de

uma goma de homopolissacarídeo, e, em outra modalidade da presente invenção, incluem um fármaco, uma ou mais de uma goma de heteropolissacarídeo e um ou mais de um composto catiônico de reticulação selecionado entre cátions monovalentes, cátions multivalentes e sais.

5 Descobriu-se que a integridade das formulações com liberação prolongada e das formas de dosagem sólida que compreendem as gomas hidrofílicas, como, por exemplo, goma xantana, também é sensível ao método utilizado para granulação das formulações que compreendem partículas de goma xantana.

10 Quando o método de escolha de granulação for granulação úmida com solventes não-aquosos, como, por exemplo, alcoóis, glicerol, propilenoglicol ou outros solventes não-aquosos, o tamanho das partículas da goma xantana terá um efeito substancial sobre a hidratação e a integridade da formulação granulada com liberação prolongada e da forma de
15 dosagem sólida.

A hidratação rápida da goma xantana em água fria contribui para a integridade das formulações granuladas com liberação prolongada sem água e das formas de dosagem sólida prontas descritas no presente relatório.

20 Descobriu-se que a taxa de hidratação da goma xantana depende do tamanho da partícula de goma xantana.

As partículas de goma xantana com diâmetro menor irá, por exemplo, hidratar mais rapidamente do que as partículas de goma xantana com diâmetro maior.

25 Conseqüentemente, as formulações granuladas com liberação prolongada sem água e as formas de dosagem sólida que compreendem partículas de goma xantana de diâmetro médio e/ou menor irão se hidratar mais rapidamente e serão mais robustas do que as formulações granuladas com liberação prolongada e as formas de dosagem sólida que
30 compreendem partículas de goma xantana de diâmetro médio e/ou maior.

Em algumas modalidades da presente invenção, a granulação úmida com solventes não-aquosos inclui a dispersão de um ou mais

materiais hidrofóbicos (por exemplo, um alquilcelulose, um copolímero de ésteres do ácido acrílico e metacrílico, ceras, goma laca, zeína, óleos vegetais hidrogenados e as misturas de qualquer um destes materiais), em uma quantidade eficaz para desacelerar a hidratação da formulação quando exposta a um fluido ambiental.

Por exemplo, quando o método de escolha de granulação for granulação úmida com etanol e etilcelulose, o tamanho das partículas de goma xantana afetará as propriedades de hidratação e a integridade da formulação granulada com liberação prolongada e da forma de dosagem sólida.

Quando o método de escolha de granulação for granulação úmida com água ou qualquer outra solução aquosa, a hidratação será realizada com a água da solução aquosa e o tamanho da partícula da goma xantana terá um efeito menor, insignificante ou até mesmo inexistente sobre a hidratação da formulação de dosagem sólida.

Com base em sua pouca solubilidade em água fria, não se espera que certas gomas de homopolissacarídeos, como, por exemplo, goma de alfarroba, contribuam com a hidratação inicial da formulação com liberação prolongada e da forma de dosagem sólida.

Conseqüentemente, o tamanho de partícula médio e/ou intermediário destas gomas de homopolissacarídeos não afeta as propriedades de hidratação e a integridade da formulação granulada com liberação prolongada e da forma de dosagem sólida.

O tamanho de partícula pode ser medido por meio do uso de qualquer método apropriado conhecido na técnica. Provavelmente, o método de medição mais comum para calcular o tamanho de partícula consiste em passar as partículas através de uma peneira. Outros exemplos de métodos incluem métodos ópticos, como, por exemplo, medições através de difração a laser, microscopia de luz, medições da área de superfície (por exemplo, porosimetria de mercúrio, adsorção de gás nitrogênio, adsorção de gás criptônio). Outros processos de medições físicas também podem ser utilizados para calcular o tamanho de partícula.

A robustez e a integridade das formas de dosagem sólida, como, por exemplo, comprimidos, cápsulas, grânulos e pós, podem ser medidas por meio do uso de várias técnicas, como, por exemplo, medições do perfil de dissolução. Exemplos de medições do perfil de dissolução incluem as medições de liberação de fármacos, por meio do uso de aparelhos de medição do perfil de dissolução USP do Tipo I, II, III ou IV.

Efeitos do etanol sobre a robustez das formulações com liberação prolongada

Descobriu-se que as formulações com liberação prolongada descritas no presente relatório mantêm as suas propriedades de dissolução com liberação prolongada na presença de etanol.

Sem pretender deter-se à teoria, as propriedades físico-químicas dos compostos hidrofílicos (por exemplo, goma xantana) reticulados por meio de um agente de reticulação (como, por exemplo, goma de alfarroba) são tais que formam, conjuntamente, uma goma ou uma matriz semelhante a uma goma, que é insolúvel ou substancialmente insolúvel em etanol.

Estas propriedades de solubilidade da formulação podem ser atribuídas à natureza hidrofílica do sistema de administração com liberação prolongada, que, em uma modalidade da presente invenção, compreende uma ou mais de uma goma hidrofílica e uma ou mais de uma goma de homopolissacarídeo e, em outra modalidade da presente invenção, compreende uma ou mais de uma goma hidrofílica e um ou mais de um cátion monovalente, cátion multivalente e/ou sais. Pequenas quantidades de agentes hidrofóbicos (por exemplo, polímeros hidrofóbicos, como etilcelulose), não modificam substancialmente as propriedades de dissolução da formulação em etanol, provavelmente porque o sistema de administração com liberação prolongada mantenha sua natureza hidrofílica.

As propriedades do fármaco não correm o risco de prejudicar as propriedades semelhantes da goma ou da goma da matriz, tornando as formulações com liberação prolongada descritas no presente relatório apropriadas e/ou adaptáveis a uma grande variedade de fármacos.

Acredita-se que vários fatores afetem a liberação de um fármaco da formulação na presença de etanol: solubilidade do fármaco em etanol, materiais que compreendem a formulação (por exemplo, os compostos hidrofílicos são mais resistentes ao etanol do que os compostos hidrofóbicos), e a
5 forma de dosagem da formulação (por exemplo, os comprimidos são mais resistentes ao etanol do que as cápsulas).

Outros fatores que podem afetar a liberação de um fármaco da formulação na presença de etanol são: grau de compressão da dosagem (por exemplo, comprimidos mais duros são mais resistentes ao etanol
10 do que os comprimidos mais macios), composição do comprimido (por exemplo, composições dos comprimidos monolíticos são menos resistentes ao etanol do que as formas de dosagem unitária multiparticulada contida em cápsulas gelatinosas) e a presença de um revestimento semelhante a um gel que seja resistente à dissolução em etanol (por exemplo, determinadas celulosas).

15 As formulações com liberação prolongada descritas no presente relatório podem, portanto, ser utilizadas para evitar ou reduzir substancialmente os efeitos indesejáveis do etanol sobre a liberação do fármaco de uma formulação. Exemplos dos efeitos indesejáveis incluem descarga rápida da dose e perfis alterados de dissolução da liberação prolongada.

20 A alteração do perfil da liberação prolongada pode ser exibida, por exemplo, no perfil de biodisponibilidade do fármaco, como, por exemplo, a curva de concentração do plasma sanguíneo em função do tempo alterada após a administração do fármaco com ou sem uma bebida contendo etanol.

25 Os parâmetros típicos utilizados são: o pico da concentração do fármaco (C_{max}), um aumento que pode aumentar o risco de segurança de um fármaco, a concentração do fármaco no final do período terapêutico (C_{min}), uma diminuição que pode diminuir a eficácia do fármaco. As formulações com liberação prolongada descritas no presente relatório exibem
30 aumentos na concentração máxima do fármaco (C_{max}) de aproximadamente 1,7 vezes quando tomadas com álcool a 40%, em comparação quando tomadas com álcool a 0%. Isto é considerado aceitável porque as relações proporcionais de

concentração máxima do fármaco (C_{max}) em um indivíduo, quando um fármaco é administrado a um indivíduo alimentado (com uma alimentação rica em gordura padrão) *versus* um indivíduo em jejum, podem variar de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 3,5, com uma concentração máxima do fármaco (C_{max}) média de aproximadamente 1,5.

Conseqüentemente, tomar um fármaco com etanol a 40% tem um efeito comparável a tomar o fármaco após uma alimentação rica em gordura. Tomar o fármaco com etanol a 20% ou 4% tem um efeito menor sobre a concentração máxima do fármaco (C_{max}) do que uma alimentação rica em gordura, como mostrado pelas relações proporcionais de concentração máxima do fármaco (C_{max}) média de aproximadamente 1,2 e de aproximadamente 1,1, respectivamente.

Em uma situação exemplar, uma formulação com um perfil alterado de liberação prolongada pelo etanol pode, por exemplo, liberar uma quantidade maior do fármaco um pouco depois da administração (por exemplo, de 0 a 6 horas), resultando em uma concentração máxima do fármaco (C_{max}) maior do que a pretendida.

Se o fármaco for tóxico, uma concentração máxima do fármaco (C_{max}) maior do que a pretendida pode provocar efeitos colaterais prejudiciais para o paciente, inclusive a morte. Como conseqüência dessa rápida liberação, menos fármaco fica à disposição para liberação subsequente, resultando em uma concentração mínima do fármaco (C_{min}) menor do que a pretendida no final do período terapêutico (isto é, imediatamente antes da administração de uma dose subsequente).

Uma concentração mínima do fármaco (C_{min}) menor do que a pretendida pode resultar em menor eficácia ou até mesmo na ineficácia do fármaco, o que pode implicar na reincidência de um distúrbio a um paciente.

O pico da concentração do fármaco (C_{max}) maior do que o pretendido pode ser, por exemplo, uma concentração quatro vezes maior do que a concentração máxima do fármaco (C_{max}) pretendida. Uma concentração mínima do fármaco (C_{min}) menor do que a pretendida pode ser, por exemplo, uma

concentração inferior a um terço da concentração mínima do fármaco (C_{min}) pretendida.

Na Reunião do Comitê Consultivo de Ciências Farmacêuticas de 26 de outubro de 2005, o pessoal da agência governamental americana Food and Drug Administration (FDA) apresentou resultados de um estudo *in vivo* pós-aprovação de um fármaco conhecido. O estudo demonstrou que ao tomar o fármaco com uma bebida com um teor alcoólico de aproximadamente 40% aumentou cinco vezes a concentração máxima do fármaco (C_{max}) e ao tomar o mesmo fármaco com uma bebida com um teor alcoólico de aproximadamente 20% aumentou duas vezes a concentração máxima do fármaco (C_{max}). Ao tomar o fármaco com uma bebida com um teor alcoólico de aproximadamente 5% causou pouco efeito médio, mas pelo menos um indivíduo aumentou duas vezes a concentração máxima do fármaco (C_{max}).

As formulações com liberação prolongada descritas no presente relatório podem, portanto, ser utilizadas para aumentar a segurança dos fármacos com efeitos potencialmente prejudiciais a altas concentrações, bem como para reduzir o abuso de fármacos que produzem efeitos eufóricos, como, por exemplo, opióides.

As formulações aqui descritas também podem ser utilizadas para reduzir ou prevenir danos a um paciente em situações nas quais um nível reduzido de um fármaco (por exemplo, inferior ao nível terapeuticamente benéfico) possa afetar negativamente a saúde do paciente.

As formulações aqui descritas também podem ser utilizadas na formulação de fármacos de faixa terapêutica estreita, algumas vezes denominados fármacos de baixo índice terapêutico.

Se uma formulação descrita no presente relatório for ingerida com uma bebida alcoólica ou ingerida por um paciente antes ou depois do consumo de uma bebida alcoólica, a formulação conservará, essencialmente, suas propriedades de liberação prolongada e liberará, lentamente, o fármaco da matriz hidrofílica gel resultante.

Uma vez que as formulações da presente invenção não apresentam descarga rápida do fármaco na presença do etanol, elas podem ser

utilizadas na formulação de fármacos que correm o risco de serem tomados com etanol, como, por exemplo, fármacos com possibilidade de abuso e fármacos prescritos para indivíduos que abusam de álcool e/ou fármaco, ou fármacos que produzem efeitos colaterais prejudiciais ou efeitos colaterais letais, se tomados em doses excessivas. Exemplos de tais fármacos incluem opióides.

Além disso, os pacientes sendo tratados de distúrbios, como, por exemplo, síndrome do pânico (com ou sem agorafobia), distúrbio bipolar (doença maníaco-depressiva), episódios mistos ou maníacos agudos relacionados com o transtorno bipolar, epilepsia, enxaqueca, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), depressão e/ou dor, podem ser mais suscetíveis ao consumo de álcool, em comparação à população geral. Isto pode ser resultado da vontade dos pacientes de sentirem os efeitos eufóricos da embriaguez e/ou eliminar ou aliviar os sintomas de seus distúrbios, como, por exemplo, dor.

Devido à liberação lenta do fármaco das formulações da presente invenção, o paciente (por exemplo, um toxicodependente) pode não sentir a euforia que seria imediatamente disponível pelo abuso de formulações convencionais (por exemplo, formulações de opióide) por via inalação/ingestão oral ou ingestão oral com uma bebida alcoólica.

Conseqüentemente, as formulações dos fármacos da presente invenção não seriam utilizadas de forma abusiva pelos pacientes ou seu potencial para abuso seria consideravelmente reduzido (por exemplo, quando comparadas às formulações convencionais de opióide).

Por exemplo, as formulações com liberação prolongada da presente invenção resistem à extração do fármaco da formulação, ao triturar as formulações de dosagem sólida em pó, despejar etanol a 95%, diluir a solução resultante com água à bebida com ter alcoólico e remover o material não dissolvido por meio de filtração, por meio do uso de um filtro para café ou outro filtro de papel. O teor de etanol de bebidas destiladas varia geralmente entre 40% e 45%. Este método de extração é idealizado para ser empregado por toxicodependentes, que queiram abusar de um fármaco da formulação com

liberação sustentada, como, por exemplo, opióide, injetando em si mesmo o fármaco extraído da formulação.

Além disso, uma vez que o fármaco é liberado lentamente de uma formulação com liberação prolongada durante um longo período de tempo, muitas formulações com liberação prolongada contêm quantidades relativamente altas do fármaco.

As formulações com liberação prolongada contendo grandes quantidades de fármacos podem ser mais prejudiciais a um paciente quando falham do que as formulações com liberação imediata, que geralmente contêm quantidades menores do fármaco.

Conseqüentemente, as formulações da presente invenção podem aumentar a segurança dos fármacos que podem ser prejudiciais e/ou letais em níveis mais elevados do que os níveis terapeuticamente benéficos.

Sistema de administração com liberação prolongada

O sistema de administração com liberação prolongada compreende pelo menos um composto hidrofílico.

Em algumas modalidades da presente invenção, o composto hidrofílico é uma goma, por exemplo, uma goma de heteropolissacarídeo, que forma uma matriz gel, que libera o fármaco a uma taxa prolongada mediante exposição a líquidos.

A taxa de liberação do fármaco da matriz gel depende do coeficiente de separação do fármaco entre os componentes da matriz gel e a fase aquosa dentro do trato gastrintestinal.

Nas composições descritas no presente relatório, a proporção ponderal entre o fármaco e o composto hidrofílico varia geralmente entre aproximadamente 1:0,5 e aproximadamente 1:25, ou varia geralmente entre aproximadamente 1:0,5 e aproximadamente 1:20.

O sistema de administração com liberação prolongada compreende geralmente o composto hidrofílico em uma quantidade de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% em peso, de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% em peso, de aproximadamente 40% a

aproximadamente 60% em peso ou em uma quantidade de aproximadamente 50% em peso.

O composto hidrofílico pode ser qualquer composto hidrofílico conhecido na técnica.

5 Exemplos de compostos hidrofílicos incluem gomas, éteres de celulose, resinas acrílicas, polivinil pirrolidona, compostos derivados de proteína e suas misturas.

Exemplos de gomas incluem gomas de heteropolissacarídeo e gomas de homopolissacarídeo, como, por exemplo, goma xantana, goma tragacanto, pectinas, goma acácia, goma caraia, alginatos, ágar, 10 goma guar, hidroxipropilguar, carragenina, goma de alfarroba e goma gelana.

Exemplos de éteres de celulose incluem hidroxialquil celulosas e carboxialquil celulosas, como, por exemplo, hidroxietil celulosas, hidroxipropil celulosas, hidroxipropilmetil celulosas, carboximetil celulosas, e suas 15 misturas.

Exemplos de resinas acrílicas compreendem polímeros e copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, e metil metacrilato.

Em algumas modalidades da presente invenção, o composto hidrofílico é uma goma, por exemplo, uma goma de 20 heteropolissacarídeo, como goma xantana ou seus derivados. Os derivados da goma xantana incluem, por exemplo, goma xantana desacilada, ésteres de carboximetil goma xantana e ésteres de propilenoglicol goma xantana.

Em outra modalidade da presente invenção, o sistema de administração com liberação prolongada compreende pelo menos um agente de 25 reticulação. O agente de reticulação pode ser um composto que seja capaz de reticular o composto hidrofílico para formar uma matriz gel na presença de líquidos. O sistema de administração com liberação prolongada compreende geralmente o agente de reticulação em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 80% em peso, de aproximadamente 2% a 30 aproximadamente 54% em peso, de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% em peso ou em uma quantidade de aproximadamente 25% em peso.

Exemplos de agentes de reticulação incluem homopolissacarídeos.

Exemplos de homopolissacarídeos incluem gomas de galactomanana, como, por exemplo, goma guar, hidroxipropil goma guar e goma
5 de alfarroba.

Em algumas modalidades da presente invenção, o agente de reticulação é uma goma de alfarroba, uma goma guar ou um de seus derivados.

Em outra modalidade da presente invenção, o agente de
10 reticulação é um derivado do ácido algínico ou um hidrocolóide.

Quando o sistema de administração com liberação prolongada compreende pelo menos um composto hidrofílico e pelo menos um agente de reticulação, a proporção entre o composto hidrofílico e o agente de reticulação é geralmente de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1, ou de
15 aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1.

Em algumas modalidades da presente invenção, o sistema de administração com liberação prolongada compreende um ou mais de um composto catiônico de reticulação.

Em algumas modalidades da presente invenção, o
20 composto catiônico de reticulação pode ser utilizado no lugar ou juntamente com o agente de reticulação.

O composto catiônico de reticulação pode ser utilizado em uma quantidade suficiente para reticular o composto hidrofílico, para a formação de uma matriz gel na presença de líquidos.

O composto catiônico de reticulação está presente no
25 sistema de administração com liberação prolongada em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30% em peso ou de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% em peso.

Exemplos de compostos catiônicos de reticulação incluem
30 cátions metálicos monovalentes, cátions metálicos multivalentes e sais inorgânicos, incluindo metais alcalinos e/ou metais alcalinos terrosos na forma de sulfatos, cloretos, boratos, brometos, citratos, acetatos, lactatos e as misturas

destes. Por exemplo, o composto catiônico de reticulação pode ser um ou mais entre: sulfato de cálcio, cloreto de sódio, sulfato de potássio, carbonato de sódio, cloreto de lítio, fosfato de tripotássio, borato de sódio, brometo de potássio, fluoreto de potássio, bicarbonato de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, 5 citrato de sódio, acetato de sódio, lactato de cálcio, sulfato de magnésio, fluoreto de sódio, ou as misturas de tais substâncias.

Quando o sistema de administração com liberação prolongada compreende pelo menos um composto hidrofílico e pelo menos um composto catiônico de reticulação, a proporção entre o composto hidrofílico e o 10 composto catiônico de reticulação é geralmente de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 9:1, ou de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1.

Duas propriedades dos compostos (por exemplo, pelo menos um composto hidrofílico e pelo menos um agente de reticulação; ou pelo menos um composto hidrofílico e pelo menos um composto catiônico de 15 reticulação) que formam uma matriz gel sob exposição a líquidos são: rápida hidratação dos compostos/agentes e uma matriz com alta força gel.

Estas duas propriedades, que são necessárias para a obtenção de uma matriz gel com liberação lenta, são maximizadas pela combinação específica de compostos (por exemplo, pelo menos um composto 20 hidrofílico e pelo menos um agente de reticulação; ou pelo menos um composto hidrofílico e pelo menos um composto catiônico de reticulação). Por exemplo, os compostos hidrofílicos (por exemplo, goma xantana) têm excelentes propriedades de absorção de água por capilaridade que proporcionam rápida hidratação. A combinação de compostos hidrofílicos com materiais que podem reticular a 25 estrutura rígida disposta de forma helicoidal do composto hidrofílico (por exemplo, agentes de reticulação e/ou compostos catiônicos de reticulação) atua, portanto, sinergisticamente para oferecer uma viscosidade maior do que a esperada (isto é, alta força gel) da matriz gel.

Em algumas modalidades da presente invenção, o 30 sistema de administração com liberação prolongada também compreende um ou mais de um diluente farmacêutico conhecido na técnica. Exemplos de diluentes farmacêuticos incluem monossacarídeos, dissacarídeos, álcoois poliídricos e suas

misturas, como por exemplo, amido, lactose, dextrose, sacarose, celulose microcristalina, sorbitol, xilitol, frutose e suas misturas.

Em outras modalidades da presente invenção, o diluente farmacêutico é solúvel em água, como, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose
5 ou suas misturas. A proporção entre o diluente farmacêutico e o composto hidrofílico é geralmente de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, ou de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1.

O sistema de administração com liberação prolongada compreende geralmente um ou mais de um diluente farmacêutico em uma
10 quantidade de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% em peso, por exemplo, aproximadamente 35% em peso.

Em outras modalidades da presente invenção, o sistema de administração com liberação prolongada compreende um ou mais de um diluente farmacêutico em uma quantidade de aproximadamente 40% a
15 aproximadamente 80% em peso.

Em algumas modalidades da presente invenção, o sistema de administração com liberação prolongada também compreende um ou mais de um polímero hidrofóbico. Os polímeros hidrofóbicos podem ser utilizados em uma quantidade suficiente para desacelerar a hidratação do composto
20 hidrofílico sem atrapalhá-la. Por exemplo, o polímero hidrofóbico pode estar presente no sistema de administração com liberação prolongada em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% em peso, de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% em peso, de aproximadamente 3% a aproximadamente 7% em peso ou em uma quantidade de aproximadamente
25 5% em peso.

Exemplos de polímeros hidrofóbicos incluem alquil celulosas (por exemplo, alquil celulosas C₁₋₆, carboximetilcelulose), outros compostos ou materiais celulósicos hidrofóbicos (por exemplo, acetato de celulose ftalato, hidroxipropilmetilcelulose ftalato), polímeros de acetato polivinílico
30 (por exemplo, ftalato de polivinil acetato), polímeros ou copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico e/ou metacrílico, ceras, zeína, goma laca, óleos vegetais

hidrogenados e as misturas de tais substâncias. O polímero hidrofóbico pode ser, por exemplo, metil celulose, etil celulose ou propil celulose.

As composições descritas no presente relatório também podem ser misturadas com um ou mais de um agente umectante (como, por exemplo, óleo de rícino polietoxilado, óleo de rícino hidrogenado polietoxilado, ácido graxo polietoxilado de óleo de rícino, ácido graxo polietoxilado de óleo de rícino hidrogenados, um ou mais de um lubrificante (como, por exemplo, estearato de magnésio), um ou mais de um agente de tamponamento, um ou vários corantes e/ou outros ingredientes convencionais.

Em algumas modalidades da presente invenção, as formulações robustas com liberação prolongada que compreendem um fármaco são formulações de dosagem sólida, como, por exemplo, formulações de dosagem sólida administráveis oralmente, como, por exemplo, comprimidos, cápsulas contendo uma pluralidade de grânulos, comprimidos sublinguais, pós ou grânulos.

Em algumas modalidades da presente invenção, as formulações de dosagem sólida administráveis oralmente são comprimidos. Opcionalmente, os comprimidos compreendem um revestimento entérico ou um revestimento hidrofóbico.

Formulações robustas com liberação prolongada contendo oximorfona

Em uma modalidade da presente invenção, as formulações robustas com liberação prolongada descritas no presente relatório compreendem uma quantidade analgesicamente eficaz de oximorfona ou um sal de oximorfona farmacologicamente aceitável.

A administração de oximorfona é freqüentemente atrapalhada pela biodisponibilidade muito baixa das formulações orais com liberação prolongada de oximorfona, que exigem uma freqüência de dosagem a cada quatro horas. A biodisponibilidade das formulações robustas com liberação prolongada descritas no presente relatório é suficientemente elevada, por isso podem ser utilizadas para tratar pacientes que sofrem de dores, por meio da administração de apenas uma dose ou duas doses ao dia.

As formulações robustas com liberação prolongada de oximorfona são administradas em uma quantidade suficiente para aliviar a dor durante um longo período de tempo, por exemplo, por um período de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas, ou por um período de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas.

As formulações robustas de dosagem sólida oral com liberação prolongada de oximorfona descritas no presente relatório podem ser administradas quatro vezes por dia, três vezes por dia, duas vezes por dia ou apenas uma vez por dia.

Em determinadas modalidades da presente invenção, mediante a ingestão oral da formulação robusta com liberação prolongada contendo oximorfona e o contato desta formulação com os fluidos gastrointestinais, a formulação robusta com liberação prolongada incha e gelifica, para a formação de uma matriz gel hidrofílica, a partir da qual a oximorfona é liberada. O inchaço da matriz gel provoca a redução na densidade aparente da formulação e oferece a flutuabilidade necessária para permitir que a matriz gel flutue no conteúdo do estômago, para fornecer uma liberação lenta de oximorfona. A matriz hidrofílica, cujo tamanho depende do tamanho da formulação original, pode inchar consideravelmente e tornar-se obstruída perto da abertura do piloro. Uma vez que a oximorfona é dispersa através da formulação (e conseqüentemente em toda a matriz gel), uma quantidade constante de oximorfona é liberada por unidade de tempo *in vivo*, por meio de dispersão ou erosão das porções externas da matriz gel hidrofílica. O processo continua, com a matriz gel permanecendo flutuando no estômago, até que praticamente toda a oximorfona seja liberada.

Em determinadas modalidades da presente invenção, a química de alguns dos componentes da formulação, como, por exemplo, o composto hidrofílico (por exemplo, goma xantana), é tal que os componentes são considerados agentes de auto-tamponamento, que são substancialmente insensíveis à solubilidade da oximorfona e às alterações de pH ao longo da extensão do trato gastrointestinal.

Além disso, acredita-se que a química dos componentes da formulação seja similar a certas substâncias mucoadesivas conhecidas, como, por exemplo, policarbofil. As propriedades mucoadesivas são desejáveis para sistemas de administração bucal.

5 Conseqüentemente, a formulação robusta com liberação prolongada pode interagir livremente com a mucina no trato gastrointestinal e, assim, fornecer outro modo pelo qual uma taxa constante de distribuição da oximorfona possa ser obtida.

10 Em uma modalidade da presente invenção, quando medidas de acordo com os procedimentos da Farmacopéia Americana de liberação de Fármacos USP 23, cuja citação é feita no presente relatório a título de referência em sua totalidade, as formulações robustas com liberação prolongada da presente invenção apresenta uma dissolução *in vitro* de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% em peso de oximorfona após 1
15 hora, de aproximadamente 45% a aproximadamente 80% em peso de oximorfona após 4 horas e pelo menos aproximadamente em peso de oximorfona após horas.

20 As características de liberação *in vitro* e *in vivo* das formulações robustas com liberação prolongada da presente invenção podem ser modificadas por meio do uso de misturas de um ou mais de um composto diferente insolúvel em água e/ou solúvel em água, por meio do uso de diferentes agentes plastificantes, variando a espessura da camada da película de liberação prolongada, incluindo o fornecimento de compostos modificadores de liberação no revestimento e/ou o fornecimento de passagens através do revestimento.

25 Algumas modalidades da presente invenção apresentam formulações de dosagem sólida com liberação prolongada que compreendem de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de cloridrato de oximorfona, ou de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de cloridrato de oximorfona, e de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 200 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, ou de aproximadamente 120
30 mg a aproximadamente 200 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, ou de aproximadamente 160 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, sendo que o sistema de administração com liberação

prolongada compreende de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 41,7% de goma de alfarroba, ou aproximadamente 25% de goma de alfarroba, de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 41,7% de goma xantana tendo pelo menos aproximadamente 30% de partículas menores que aproximadamente 53
5 microns de diâmetro, ou aproximadamente 25% de goma xantana tendo pelo menos aproximadamente 30% de partículas menores que aproximadamente 53 microns de diâmetro, de aproximadamente 20% a aproximadamente 55% de dextrose, ou aproximadamente 35% de dextrose, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de sulfato de cálcio diidratado, ou aproximadamente 10%
10 de sulfato de cálcio diidratado, e de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de etilcelulose, ou aproximadamente 5% de etilcelulose.

Outras modalidades da presente invenção apresentam formulações de dosagem sólida com liberação prolongada que compreendem de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de cloridrato de oximorfona,
15 ou de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de cloridrato de oximorfona, e de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 200 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, ou de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 200 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, ou de aproximadamente 160 mg de um sistema de administração
20 com liberação prolongada, sendo que o sistema de administração com liberação prolongada compreende de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 41,7% de goma de alfarroba, ou aproximadamente 25% de goma de alfarroba, de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 41,7% de goma xantana tendo pelo menos aproximadamente 30% de partículas que podem passar através de uma
25 peneira com abertura de malha No. 270, ou aproximadamente 25% de goma xantana tendo pelo menos aproximadamente 30% de partículas que podem passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270, de aproximadamente 20% a aproximadamente 55% de dextrose, ou aproximadamente 35% de dextrose, de aproximadamente 5% a aproximadamente
30 20% de sulfato de cálcio diidratado, ou aproximadamente 10% de sulfato de cálcio diidratado, e de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de etilcelulose, ou aproximadamente 5% de etilcelulose.

Algumas modalidades da presente invenção apresentam formulações de dosagem sólida com liberação prolongada que compreendem de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de cloridrato de oximorfona, ou de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de cloridrato de oximorfona, e de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 420 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, ou de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 420 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, ou de aproximadamente 360 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, sendo que o sistema de administração com liberação prolongada compreende de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 41,7% de goma de alfarroba, ou aproximadamente 25% de goma de alfarroba, de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 41,7% de goma xantana tendo pelo menos aproximadamente 30% de partículas menores que aproximadamente 53 microns de diâmetro, ou aproximadamente 25% de goma xantana tendo pelo menos aproximadamente 30% de partículas menores que aproximadamente 53 microns de diâmetro, de aproximadamente 20% a aproximadamente 55% de dextrose, ou aproximadamente 35% de dextrose, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de sulfato de cálcio diidratado, ou aproximadamente 10% de sulfato de cálcio diidratado, e de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de etilcelulose, ou aproximadamente 5% de etilcelulose.

Outras modalidades da presente invenção apresentam formulações de dosagem sólida com liberação prolongada que compreendem de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de cloridrato de oximorfona, ou de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de cloridrato de oximorfona e de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 420 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, ou de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 420 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, ou de aproximadamente 360 mg de um sistema de administração com liberação prolongada, sendo que o sistema de administração com liberação prolongada compreende de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 41,7% de goma de alfarroba, ou aproximadamente 25% de goma de alfarroba, de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 41,7% de goma xantana, sendo que

pelo menos aproximadamente 30% das partículas de goma xantana podem passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270, ou aproximadamente 25% de goma xantana tendo pelo menos aproximadamente 30% de partículas que podem passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270, de aproximadamente 20% a aproximadamente 55% de dextrose, ou aproximadamente 35% de dextrose, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% de sulfato de cálcio diidratado, ou aproximadamente 10% de sulfato de cálcio diidratado, e de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de etilcelulose, ou aproximadamente 5% de etilcelulose.

Quando administradas oralmente aos pacientes, as formulações robustas de liberação prolongada da presente invenção exibem as seguintes características *in vivo*:

(a) um pico plasmático de oximorfona ocorre entre aproximadamente 2 e aproximadamente 6 horas após a administração;

(b) a duração do efeito analgésico da oximorfona é de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas, e;

(c) a biodisponibilidade relativa da oximorfona é de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 em comparação a uma solução aquosa de oximorfona administrada por via oral.

Embora as composições de oximorfona descritas no presente relatório possam ser administradas como o único composto farmacêutico ativo nos métodos da presente invenção, elas também podem ser utilizadas em combinação com um ou mais compostos que sejam conhecidos por serem terapeuticamente eficazes contra a dor.

Em uma modalidade da presente invenção, são apresentados kits farmacêuticos contendo um ou mais recipientes cheios com uma ou mais de uma formulação robusta com liberação prolongada de oximorfona, conforme descrição no presente relatório.

Os kits farmacêuticos também podem incluir outros compostos farmacêuticos conhecidos na técnica por serem terapeuticamente eficazes contra a dor, bem como podem incluir instruções para o uso dos mesmos.

Preparação de formulações robustas com liberação prolongada

As formulações robustas com liberação prolongada da presente invenção podem ser preparadas por meio de métodos de granulação úmida.

As formas de dosagem sólida descritas no presente relatório podem ser preparadas por meio de compressão direta ou por granulação úmida das formulações.

Em algumas modalidades da presente invenção, as formulações com liberação prolongada são produzidas por meio da técnica de granulação úmida. Na técnica de granulação úmida, os componentes (por exemplo, compostos hidrofílicos, como goma xantana, agentes de reticulação, diluentes farmacêuticos, compostos catiônicos de reticulação, polímeros hidrofóbicos, etc.) são misturados e depois umedecidos com um ou mais líquidos (por exemplo, água, propilenoglicol, glicerina, álcool), para a produção de uma massa úmida que posteriormente é seca. A massa seca é então moída com equipamentos convencionais em grânulos do sistema de administração com liberação prolongada. Posteriormente, o sistema de administração com liberação prolongada é misturado nas quantidades desejadas com o fármaco e, opcionalmente, com um ou mais agentes umectantes, um ou mais agentes lubrificantes, um ou mais agentes de tamponamento, um ou vários corantes, ou outros ingredientes convencionais para elaborar uma composição granulada.

O sistema de administração com liberação prolongada e o fármaco podem ser misturados, por exemplo, por meio do uso de um misturador de alto cisalhamento. O fármaco pode ser finamente e homogeneamente disperso no sistema de administração com liberação prolongada. A composição granulada, em uma quantidade suficiente para fazer um lote homogêneo de comprimidos, é submetida à compressão em uma máquina convencional em escala de produção, sob pressões normais de compressão, ou seja, entre aproximadamente 2.000 a 16.000 psi. A mistura não deve ser comprimida até um ponto em que exista uma dificuldade subsequente com a hidratação sob exposição a líquidos.

Exemplos de métodos para a preparação dos sistemas de administração com liberação prolongada são descritos nas Patentes Norte-Americanas Nos. 4.994.276, 5.128.143, 5.135.757, 5.455.046, 5.512.297 e 5.554.387, cujas apresentações são incorporadas no presente relatório a título de referênci
5 a referência em sua totalidade.

Descobriu-se, inesperadamente, que o tamanho de partícula do composto hidrofílico (por exemplo, goma xantana) afeta a robustez e a integridade da formulação com liberação prolongada e das formas de dosagem sólida quando o sistema de administração com liberação prolongada é granulado úmido com uma solução não-aquosa, como, por exemplo, suspensão de etanol/etilcelulose.
10

Em especial, a fração de pequenas partículas (por exemplo, menor do que 53 microns de diâmetro) do composto hidrofílico (por exemplo, goma xantana) afeta a robustez e a integridade da formulação com liberação prolongada e das formas de dosagem sólida preparadas por granulação úmida com um solvente não-aquoso. Por exemplo, se a goma xantana utilizada para fazer a formulação contiver menos do que uma determinada fração (por exemplo, cerca de 30%) de pequenas partículas de goma xantana, a formulação com liberação prolongada ficará propensa a falhar. Quando a fração de pequenas
15 partículas de goma xantana utilizada para fazer a formulação contém ou excede um determinado valor limiar, as formulações ficam robustas e não tendem a falhar. Por exemplo, uma vez que uma fração limite de cerca de 30% de partículas de goma xantana menores do que 53 microns de diâmetro é obtida ou excedida, nenhuma alteração na robustez e na integridade da formulação com liberação prolongada e das formas de dosagem sólida é observada (vide Tabela
20 4).

Um especialista na técnica saberá que outras combinações de tamanhos de partícula de goma xantana e frações limite também poderão ser utilizadas para fabricar as formulações robustas com liberação prolongada da presente invenção. Por exemplo, uma formulação contendo
30 partículas de goma xantana menores do que 45, 38, 32, 25 ou 20 microns de diâmetro pode ser robusta quando a fração limiar for inferior a aproximadamente

30%, por exemplo, entre aproximadamente 5% e 25% ou entre aproximadamente 10% e 20%. Uma formulação contendo partículas de goma xantana menores do que 63, 75, 90, 106, 125 ou 150 microns de diâmetro pode ser robusta quando a fração limiar for superior a aproximadamente 30%, por exemplo, entre 5 aproximadamente 30% e 100% ou entre aproximadamente 50% e 90%. A robustez e a integridade das formulações com liberação prolongada e das formas de dosagem sólida granuladas com uma solução não-aquosa podem ser melhoradas por meio do controle da distribuição do tamanho de partículas do composto hidrofílico (por exemplo, goma xantana). O controle da distribuição do tamanho de partículas do composto hidrofílico pode ser alcançado, por exemplo, 10 peneirando as partículas do composto hidrofílico (por exemplo, goma xantana) por meio do uso de uma peneira (por exemplo, através de uma peneira com abertura de malha No. 270) que permite que partículas menores do que um determinado tamanho (por exemplo, 53 microns de diâmetro) passem através da mesma. 15 Bateladas, lotes e combinações destes, tendo uma fração desejada de partículas de um tamanho desejado, podem então ser utilizados para a combinação com outros componentes para fazer uma formulação com liberação prolongada.

Como alternativa, o composto hidrofílico (por exemplo, goma xantana) pode ser fabricado de forma a ter a distribuição de partículas 20 desejada e, neste caso, nem peneiramento e nem outro processo será necessário. Além disso, o composto hidrofílico com a distribuição de partículas desejada (como, por exemplo, tamanho de partículas médio, tamanho de partículas intermediário, tamanho de partículas mínimo, tamanho de partículas máximo ou uma combinação destes) pode ser recebido de uma fonte externa, 25 como, por exemplo, de um distribuidor ou de um fabricante comercial.

Quando o sistema de administração com liberação prolongada é granulado úmido com água ou com qualquer outra solução aquosa, o tamanho de partícula do composto hidrofílico (por exemplo, goma xantana) não parece afetar a robustez e a integridade da formulação com liberação prolongada 30 e da forma de dosagem sólida (vide Tabela 5).

O tamanho de partícula médio das formulações farmacêuticas antes de comprimir é de aproximadamente 50 microns a

aproximadamente 400 microns ou de aproximadamente 185 microns a aproximadamente 265 microns. A densidade média das formulações farmacêuticas é de aproximadamente 0,3 g/ml a aproximadamente 0,8 g/ml, ou de aproximadamente 0,5 g/ml a aproximadamente 0,7 g/ml. Os comprimidos
5 formados a partir das formulações farmacêuticas geralmente têm de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 kg de dureza.

Quando a etapa de compressão para fazer a formulação de dosagem sólida for realizada por meio do uso granulação úmida, em vez de compressão direta, o tamanho de partícula do composto hidrofílico (por exemplo,
10 goma xantana) não afetará a robustez e as propriedades de dissolução da forma de dosagem sólida.

Em algumas modalidades da presente invenção, os revestimentos com liberação prolongada em torno de um núcleo principal compreendem pelo menos um fármaco. Por exemplo, o núcleo principal que
15 compreende o fármaco pode ser revestido com uma película com liberação prolongada, que, quando exposta a líquidos, libera o fármaco do núcleo a uma taxa prolongada.

Em uma modalidade da presente invenção, o revestimento com liberação prolongada compreende pelo menos um composto
20 insolúvel em água. O composto insolúvel em água pode ser um polímero hidrofóbico. O polímero hidrofóbico pode ser o mesmo ou diferente do polímero hidrofóbico utilizado no sistema de distribuição com liberação prolongada.

Exemplos de polímeros hidrofóbicos incluem alquil celulosas (por exemplo, alquil celulosas C₁₋₆, carboximetilcelulose), outros
25 compostos ou materiais celulósicos hidrofóbicos (por exemplo, acetato de celulose ftalato, hidroxipropilmetilcelulose ftalato), polímeros de acetato polivinílico (por exemplo, ftalato de polivinil acetato), polímeros ou copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico e/ou metacrílico, zeína, ceras (sozinhas ou misturadas com alcoóis graxos), goma laca, óleos vegetais hidrogenados e as misturas de
30 tais substâncias. O polímero hidrofóbico pode ser, por exemplo, metil celulose, etil celulose ou propil celulose.

As formulações robustas com liberação prolongada podem ser revestidas com um composto insolúvel em água com um ganho de peso de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% em peso.

5 O revestimento com liberação prolongada também pode compreender pelo menos um agente plastificante, como, por exemplo, citrato de trietila, ftalato de dibutila, propilenoglicol, polietilenoglicol ou as misturas de tais substâncias.

O revestimento com liberação prolongada também pode compreender pelo menos um composto insolúvel em água, como, por exemplo, 10 polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetil celulosas ou as misturas de tais substâncias.

O revestimento com liberação prolongada também pode compreender pelo menos um composto solúvel em água, em uma quantidade de aproximadamente 1% a aproximadamente 6% em peso, por exemplo, em uma quantidade de aproximadamente 3% em peso.

15 O revestimento com liberação prolongada pode ser aplicado ao núcleo com fármaco, por meio de aspersão de uma solução aquosa do composto insolúvel em água sobre o dito núcleo com fármaco.

O núcleo com fármaco pode ser uma composição granulada feita, por exemplo, por meio de granulação úmida ou seca dos pós 20 mistos do fármaco e pelo menos um agente aglutinante; por meio de revestimento de uma pérola inerte com um fármaco e pelo menos um agente aglutinante; ou por meio de pós mistos de esferonização de um fármaco e pelo menos um agente de esferonização.

Exemplos de agentes aglutinantes incluem 25 hidroxipropilmetilcelulosas.

Exemplos de agentes de esferonização incluem celulosas microcristalinas. O núcleo interno principal pode ser um comprimido feito por meio de compressão de grânulos ou por meio de compressão de um pó contendo um fármaco.

30 Em outras modalidades da presente invenção, as composições que compreendem pelo menos um fármaco e um sistema de distribuição com liberação prolongada, conforme descrição no presente relatório,

são revestidas com um revestimento com liberação prolongada, conforme descrição.

Em outras modalidades da presente invenção, as composições que compreendem pelo menos um fármaco e um sistema de distribuição com liberação prolongada, conforme descrição no presente relatório, são revestidas com um polímero hidrofóbico, conforme descrição.

Em outras modalidades da presente invenção, as composições que compreendem pelo menos um fármaco e um sistema de distribuição com liberação prolongada, conforme descrição no presente relatório, são revestidas com um revestimento entérico, como, por exemplo, acetato de celulose ftalato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de polivinil acetato, copolímero de ácido metacrílico, goma-laca, succinato de hidroxipropilmetilcelulose, trimelitato de acetato de celulose ou as misturas de tais substâncias.

Em outras modalidades da presente invenção, as composições que compreendem pelo menos um fármaco e um sistema de distribuição com liberação prolongada, conforme descrição no presente relatório, são revestidas com um polímero hidrofóbico, conforme descrição, e também são revestidas com um revestimento entérico, conforme descrição.

Em qualquer uma das modalidades da presente invenção descritas no presente relatório, as composições que compreendem o fármaco e um sistema de distribuição com liberação prolongada, conforme descrição no presente relatório, podem ser opcionalmente revestidas com um revestimento hidrofílico que pode ser aplicado acima ou abaixo da película com liberação prolongada, acima ou abaixo do revestimento hidrofóbico e/ou acima ou abaixo do revestimento entérico. Exemplos de revestimentos hidrofílicos compreendem hidroxipropilmetilcellulose.

Sem pretender deter-se a qualquer teoria da presente invenção, mediante a ingestão oral da formulação robusta com liberação prolongada contendo um fármaco e o contato desta formulação com os fluidos gastrointestinais, a formulação robusta com liberação prolongada incha e gelifica, para a formação de uma matriz gel hidrofílica, a partir da qual o fármaco é

liberado. O inchaço da matriz gel provoca a redução na densidade aparente da
formulação e oferece a flutuabilidade necessária para permitir que a matriz gel
flutue no conteúdo do estômago, para fornecer uma liberação lenta do fármaco. A
matriz hidrofílica, cujo tamanho depende do tamanho da formulação original, pode
5 inchar consideravelmente e tornar-se obstruída perto da abertura do piloro. Uma
vez que o fármaco é disperso por toda a formulação (e conseqüentemente em
toda a matriz gel), uma quantidade constante do fármaco é liberada por unidade
de tempo *in vivo* por meio de dispersão ou erosão das porções externas da matriz
gel hidrofílica. Este fenômeno é referido como um perfil de liberação de ordem
10 zero ou cinética de ordem zero. O processo continua, com a matriz gel
permanecendo flutuando no estômago, até que praticamente todo o fármaco seja
liberado.

Sem pretender deter-se a qualquer teoria da presente
invenção, a química de alguns dos componentes da formulação, como, por
15 exemplo, o composto hidrofílico (por exemplo, goma xantana), é de tal forma que
os componentes são considerados agentes de auto-tamponamento, que são
substancialmente insensíveis à solubilidade dos fármacos e às alterações de pH
ao longo da extensão do trato gastrointestinal.

Além disso, acredita-se que a química dos componentes
20 da formulação seja similar a certas substâncias mucoadesivas conhecidas, como,
por exemplo, policarbofil. As propriedades mucoadesivas são desejáveis para os
sistemas de administração bucal.

Conseqüentemente, é possível que a formulação robusta
com liberação prolongada possa interagir livremente com a mucina no trato
25 gastrointestinal e, assim, fornecer outro modo pelo qual uma taxa constante de
distribuição do fármaco possa ser obtida.

Os dois fenômenos supramencionados (matriz gel
hidrofílica e propriedades muco-adesivas) são mecanismos possíveis pelos quais
as formulações robustas com liberação prolongada da presente invenção podem
30 interagir com a mucina e com os fluidos do trato gastrointestinal, e proporcionar
uma taxa constante de distribuição dos fármacos.

Utilidade das formulações robustas com liberação prolongada

As formulações robustas com liberação prolongada e as formas de dosagem sólida da presente invenção são úteis para a formulação de fármacos que apresentam um risco ao paciente, no caso de falha da formulação.

As formulações robustas com liberação prolongada e as formas de dosagem sólida descritas no presente relatório são úteis para fornecer (por exemplo, por prescrição, administração) fármacos que apresentam um risco ao paciente, no caso de falha da formulação. Exemplos de tais fármacos incluem, por exemplo, opióides, tal como a oximorfona.

As formulações robustas com liberação prolongada e as formas de dosagem sólida descritas no presente relatório são úteis para o tratamento de um distúrbio (como, por exemplo, dor), por prescrição e/ou administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz das formulações robustas com liberação prolongada do fármaco (por exemplo, um opióide, tal como a oximorfona) para um paciente que pode consumir etanol enquanto está sendo tratado com o fármaco. Uma quantidade terapêuticamente eficaz é uma quantidade suficiente para eliminar ou aliviar o distúrbio (isto é, reduzir os sintomas, em comparação com os sintomas presentes antes da administração da formulação robusta com liberação prolongada).

Embora as formulações robustas com liberação prolongada e as formas de dosagem sólida descritas no presente relatório possam ser administradas como a única composição farmacêutica ativa nos métodos da presente invenção, elas também podem ser utilizadas em combinação com um ou mais compostos e/ou composições que sejam conhecidos por serem terapêuticamente eficazes contra o referido distúrbio.

A presente invenção também apresenta kits farmacêuticos que compreendem uma ou mais formulações de fármacos, conforme descrição no presente relatório.

Os kits farmacêuticos podem, por exemplo, compreender um ou mais recipientes cheios com uma ou mais formulações robustas com

liberação prolongada e/ou formas de dosagem sólida, conforme descrição no presente relatório.

Os kits farmacêuticos também podem incluir outros compostos farmacêuticos conhecidos na técnica por serem terapeuticamente eficazes contra um distúrbio, bem como podem incluir instruções para o uso dos mesmos.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos são incluídos apenas a título de ilustração e não pretendem limitar o âmbito das reivindicações em anexo.

10 Alguns experimentos foram realizados com sulfato de albuterol, que tem dosagem, solubilidade e outras propriedades físico-químicas semelhantes aos opióides, como, por exemplo, oximorfona e oxicodona.

Exemplo 1: Preparo do sistema de administração com liberação prolongada de TIMERx-N[®] por meio do uso de granulação com etilcelulose/etanol

15 Lotes do sistema de administração com liberação prolongada de TIMERx-N[®] foram preparados de acordo com os procedimentos relacionados àqueles descritos nas Patentes Norte-Americanas Nos. 4.994.276, 5.128.143 e 5.554.387, as quais são incorporadas no presente relatório a título de referência, em sua totalidade.

Lotes de goma xantana (Jungbunzlauer, Perhoven, Áustria ou PC Kelco, Chicago, IL) foram testados por tamanho de partículas, por meio do uso de uma série de peneiras de malha.

25 Estas peneiras de malha incluem uma peneira com abertura de malha No. 270, que permite que partículas menores do que 53 microns passem através da mesma (partículas finas). A fração em peso das partículas de goma xantana que passam através das peneiras (isto é, fração de goma xantana fina) foi determinada. Bateladas com frações conhecidas de goma xantana fina foram então preparadas. TIMERx-N[®] foi preparado por mistura seca 30 das quantidades necessárias de goma xantana, goma de alfarroba, sulfato de cálcio e dextrose, em um misturador/granulador de alta velocidade durante 3 minutos.

Uma suspensão de polímero hidrofóbico (etilcelulose) foi preparada ao dissolver etilcelulose em álcool etílico. A suspensão foi adicionada à mistura seca e o material foi subsequente granulado por 4 minutos, durante a operação dos picadores/impulsores. A granulação foi então seca em um secador de leito fluidizado para uma perda por secagem (LOD) de menos de 9% em peso (por exemplo, uma perda por secagem típica foi de aproximadamente 3% a 5%). A granulação foi então moída por meio do uso de uma tela de 1,0 mm (0,040"). Os ingredientes do excipiente com liberação prolongada são apresentados na Tabela 1.

10

Tabela 1:

Composição de TIMERx-N[®]	
Componente	%
1. Goma Xantana	25
2. Goma de Alfarroba	25
3. Sulfato de Cálcio	10
4. Dextrose	35
5. Etil Celulose	5
6. Álcool Etílico	~20*

*removido durante o processo

Exemplo 2: Preparo do sistema de administração com liberação prolongada de TIMERx-M50A[®] por meio do uso de granulação com água

15

Lotes do sistema de administração com liberação prolongada de TIMERx-M50A[®] foram preparados de acordo com os procedimentos relacionados àqueles descritos na Patente Norte-Americana No. 5.399.358, a qual está incorporada no presente relatório a título de referência em sua totalidade. Bateladas de goma xantana com frações conhecidas de partículas finas foram então preparadas de acordo com o Exemplo 1. TIMERx-M50A[®] foi preparado por mistura seca das quantidades necessárias de goma xantana, goma de alfarroba, sulfato de cálcio e manitol em um misturador/granulador de alta velocidade durante 3 minutos. A água foi adicionada à mistura seca e a mistura foi granulada por mais 3 minutos, durante a operação dos picadores/impulsores. A

20

granulação foi então seca em um secador de leito fluidizado para uma perda por secagem (LOD) de menos de 6% em peso. A perda por secagem típica foi entre aproximadamente 3% e 5%. A granulação foi então moída por meio do uso de uma tela de 0,065". Os ingredientes do sistema de distribuição com liberação prolongada são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2:

Composição de TIMERx-M50A[®]	
Componente	%
Goma Xantana	20
Goma de Alfarroba	30
Manitol	40
Sulfato de Cálcio	10
Água	~30-40*

*removido durante o processo

Exemplo 3: Preparo de formulações com liberação prolongada e formas de dosagem sólida com diversas quantidades de goma xantana fina

Uma formulação com liberação prolongada foi preparada ao peneirar sulfato de albuterol, ProSolv SMCC[®] 90 (celulose microcristalina silicificada, JRS Pharma LP, Patterson, Nova Iorque) e TIMERx-N[®] ou TIMERx-M50A[®] separadamente, através de uma peneira com abertura de malha No. 20.

O sulfato de albuterol, ProSolv SMCC[®] 90 e ou TIMERx-N[®] ou TIMERx-M50A[®] preparados de acordo com os Exemplos 1 e 2, respectivamente, foram misturados durante 11 minutos em um misturador Patterson-Kelley P/K Blendmaster V.Pruv[™] (estearil fumarato de sódio, NF, O JRS Pharma LP, Patterson, Nova Iorque) foi adicionado a esta mistura e esta foi misturada durante cinco minutos.

A granulação misturada foi comprimida a 224,0 mg e aproximadamente 11 Kp de dureza na prensa de compressão, por meio do uso de uma ferramenta de borda biselada côncava de padrão redondo 5/16". A composição do comprimido final é listada na Tabela 3.

Tabela 3:

Composição do Comprimido		
Componente	%	mg/comprimido
Sulfato de Albuterol	17,9	40,0
TIMERx-N [®] ou TIMERx-M50A [®]	71,4	160,0
ProSolv SMCC [®] 90	8,9	20,0
Pruv [™]	1,8	4,0

Exemplo 4: Medições do perfil de dissolução das formas de dosagem sólida com diversas quantidades de goma xantana fina

Os comprimidos de sulfato de albuterol com sistemas de administração com liberação prolongada de TIMERx-N[®] e TIMERx-M50A[®] foram preparados conforme descrição no Exemplo 3. Os perfis de dissolução foram avaliados por meio do uso do Aparelho USP do Tipo 2 de ensaio de dissolução em 900 ml de tampão fosfato de potássio 50 mM (pH 4,5). A solução foi agitada a 50 r.p.m. Uma série de amostras de aproximadamente 1,5 ml foi retirada a intervalos previamente determinados durante um período de até 14 horas.

A liberação dos fármacos para todos os comprimidos foi monitorada por cromatografia líquida de alta eficiência no modo fase reversa (RP-HPLC), por meio do uso de uma coluna Waters Symmetry[®] C18 (4,6 x 250 mm), ou equivalente, precedida por uma pré-coluna Phenomenex[®] SecurityGuard[™] C18 (4 x 3,0 mm). O comprimento de onda de monitoramento foi fixado a 226 nm. A fase móvel era constituída de tampão:acetonitrila:metanol, em proporções de 85:10:5 v/v. A solução era constituída de 1 ml de trietilamina e 1 ml de ácido trifluoroacético em 1 litro de água. A temperatura da coluna era de 30^oC e a taxa de fluxo foi estabelecida a 1,5 ml/minuto.

Para determinar a percentagem do fármaco liberada a cada momento, a concentração da amostra colhida naquele momento foi comparada à concentração de uma solução padrão. A solução padrão foi preparada ao dissolver 45 mg de sulfato de albuterol em 100 ml de solução tampão fosfato de potássio 50 mM (pH 4,5) e depois 5 ml desta solução foram diluídos em 50 ml com mais solução tampão fosfato de potássio 50 mM (pH 4,5).

Os resultados dos experimentos de dissolução com comprimidos feitos com formulação granulada de TIMERx-N[®] e álcool/etilcelulose

contendo goma xantana com diferentes distribuições de tamanho de partícula são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4:

Sistema de Administração com Liberação Prolongada	% de sulfato de albuterol com liberação de TIMERx-N [®] (etanol/etilcelulose-granulada)						
	13,7%	27,9%	31,6%	42,0%	48,5%	85,2%	88,8%
Fração de Goma Xantana Fina - Tempo							
0,5 hora	102,3	94,2	17,2	17,7	16,8	19,0	18,9
1 hora	102,7	96,9	28,7	27,9	27,6	29,3	29,0
2 horas			45,2	43,4	44,3	44,9	44,5
3 horas			57,8	55,5	57,1	56,8	56,7
4 horas			68,0	65,9	67,0	66,3	66,7
6 horas			82,6	79,9	80,8	79,5	80,8
8 horas			91,7	88,6	89,2	88,1	89,8
10 horas			97,2	93,7	94,0	93,1	94,5
12 horas			100,5	96,6	96,9	96,3	97,2
14 horas			102,7	97,9	98,4	98,2	98,7

Os comprimidos contendo 13,7% e 27,9% de goma xantana fina na formulação granulada de TIMERx-N[®] e álcool/etilcelulose liberaram quase toda a quantidade de fármaco, quase que de imediato. Este é um exemplo da indesejada descarga rápida da dose. Os comprimidos contendo 31,6% ou mais de goma xantana fina dissolveram da forma esperada, com liberação prolongada. Os dados da Tabela 4 indicam que não parece haver qualquer diferença substancial nos perfis de dissolução das formulações contendo entre aproximadamente 31,6% e aproximadamente 88,8% de partículas de goma xantana fina.

Os resultados dos experimentos de dissolução com comprimidos feitos com formulação granulada de TIMERx-M50A[®] e água

contendo goma xantana com diferentes distribuições de tamanho de partícula são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5:

Sistema de Administração com Liberação Prolongada	% de sulfato de albuterol com liberação de TIMERx-M50A[®] (água-granulada)	
Tamanho de Partícula da Goma Xantana	Abertura de malha menor de No. 80 (< 180 microns)	Abertura de malha menor de No. 200 (< 75 microns)
0,5 hora	17,5	19,8
1 hora	29,5	29,9
2 horas	47,6	45,4
3 horas	62,6	58,1
4 horas	74,2	68,6
6 horas	88,4	83,0
8 horas	96,8	91,6
10 horas	101,0	96,5
12 horas	103,4	99,0
14 horas	104,8	99,9

Os comprimidos feitos por compressão direta de formulações granuladas de TIMERx-M50A[®] e água contendo goma xantana não são sensíveis ao tamanho de partícula da goma xantana. Os dados da Tabela 5 indicam que não parece haver qualquer diferença substancial nos perfis de dissolução dos comprimidos feitos com goma xantana tendo um tamanho de partícula inferior a 180 microns e inferior a 75 microns, quando a goma xantana é granulada com água no processo de produção da formulação.

A Tabela 6 apresenta os perfis de dissolução dos comprimidos feitos por compressão direta e granulação das formulações granuladas com liberação prolongada de etanol/etilcelulose com diferentes frações de partículas de goma xantana na peneira com abertura de malha No. 270 (fina).

Tabela 6:

Sistema de Administração com Liberação Prolongada	% de sulfato de albuterol com liberação de TIMERx-N [®] (etanol/etilcelulose-granulada)			
	Fração de Goma Xantana Fina - Tempo	27,9% (comprimido feito por compressão direta)	27,9% (comprimido feito por granulação úmida)	34,8% (comprimido feito por compressão direta)
0,5 hora	80,1	17,3	17,2	17,9
1 hora	92,8	25,6	28,7	29,0
2 horas		39,2	45,2	46,3
3 horas		50,7	57,8	59,7
4 horas		59,6	68,0	70,5
6 horas		72,5	82,6	83,9
8 horas		81,2	91,7	92,1
10 horas		88,1	97,2	97,2
12 horas		91,9	100,5	99,2
14 horas			102,7	99,7

A comparação dos perfis de dissolução dos comprimidos contendo TIMERx-N[®], que foram fabricados por meio do uso de compressão direta ou granulação úmida na etapa de compressão, mostra que a robustez dos comprimidos parece ser sensível ao tamanho de partícula da goma xantana quando os comprimidos são fabricados por compressão direta, mas não quando são fabricados por granulação úmida. Os comprimidos com formulação granulada de TIMERx-N[®] e etanol/etilcelulose com 27,9% de partículas finas apresentaram perfis de dissolução desejados quando submetidos à compressão por meio do uso de granulação úmida, mas não quando submetidos à compressão por meio do uso de compressão direta. A compressão direta das formulações granuladas de etanol/etilcelulose produziu comprimidos com os perfis de dissolução desejados quando a fração de goma xantana fina foi superior a aproximadamente 30%.

Exemplo 5: Resistência ao etanol das formas de dosagem sólida com diversas quantidades de goma xantana fina

Os comprimidos de formulações de TIMERx-N[®] de sulfato de albuterol foram preparados conforme descrição no Exemplo 3. Os perfis de dissolução de cada formulação foram medidos conforme descrição no Exemplo 4. Um meio constituído de etanol a 40% e solução de ácido clorídrico 0,1 M a 60% foi utilizado como um modelo de dissolução na presença de álcool. Uma solução de ácido clorídrico 0,1 M foi escolhida para imitar o ambiente biológico da área estomacal/gastrointestinal superior, onde a formulação com liberação prolongada começa a liberação do fármaco.

Os experimentos de dissolução foram realizados por meio do uso do Aparelho USP do Tipo 2 de ensaio de dissolução, de acordo com os métodos descritos acima. Os resultados dos experimentos de dissolução com comprimidos feitos com formulação granulada de TIMERx-N[®] e álcool/etilcelulose contendo goma xantana com diferentes distribuições de tamanho de partícula são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7:

Sistema de Administração com Liberação Prolongada	% de sulfato de albuterol com liberação de TIMERx-N [®] (etanol/etilcelulose-granulada)							
	Fração de Goma Xantana Fina em meio de dissolução Tempo	28% em solução tampão	28% em etanol a 40%	35% em solução tampão	35% em etanol	42% em solução tampão	42% em etanol	86% em solução tampão
0,5 hora	98,5	100,0	15,7	28,8	18,7	16,1	17,8	15,8
1 hora	99,9	101,2	26,8	38,1	29,6	25,5	27,5	24,1
2 horas	99,8	99,5	45,2	51,5	46,9	40,3	45,1	34,9
3 horas	99,8	99,5	58,7	63,6	60,2	53,0	57,9	44,6
4 horas	99,8	99,5	69,6	76,9	70,9	63,7	67,7	52,5
6 horas	99,8	99,5	86,5	92,8	85,4	78,0	81,5	66,0
8 horas	99,8	99,5	96,8	99,0	94,2	87,6	89,4	74,2
10 horas	99,8	99,5	103,3	101,7	98,9	96,6	94,3	80,9

12 horas	99,8	99,5	105,9	103,5	101,7	103,1	96,9	85,9
14 horas	99,8	99,5	108,0	105,0	103,7	106,5	98,1	88,9

Os comprimidos contendo 28% de goma xantana fina na formulação granulada de TIMERx-N® e álcool/etilcelulose liberaram quase toda a quantidade de fármaco, quase que imediatamente. Este é um exemplo da indesejada descarga rápida da dose. Os comprimidos contendo 35% ou mais de goma xantana fina dissolveram da forma esperada, com liberação prolongada. Os dados da Tabela 7 indicam que não parece haver qualquer diferença substancial nos perfis de dissolução das formulações contendo entre aproximadamente 35% e aproximadamente 86% de partículas de goma xantana fina, embora a formulação contenha aproximadamente 86% de partículas de goma xantana fina dissolvida de forma ligeiramente mais lenta na solução de etanol a 40% do que em uma solução tampão padrão.

Conseqüentemente, a formulação contendo cerca de 30% ou mais de partículas de goma xantana fina apresentam propriedades robustas de dissolução e dissolve com liberação prolongada na presença e na ausência do teor alcoólico de uma bebida.

Exemplo 6: Preparação de formulações robustas com liberação prolongada de oximorfona e formas de dosagem sólida

Um sistema de administração com liberação prolongada foi preparado por mistura seca de goma xantana, goma de alfarroba, sulfato de cálcio diidratado e dextrose em um misturador/granulador de alta velocidade durante alguns minutos. Uma suspensão foi preparada pela mistura de etilcelulose com álcool. A suspensão foi adicionada à mistura seca e a mistura foi granulada por alguns minutos, durante a operação dos picadores/impulsores. A granulação foi então seca para uma perda por secagem (LOD) de menos de 10% em peso. A granulação foi então moída por meio do uso de uma tela. As quantidades relativas dos ingredientes utilizados para preparar o sistema de administração com liberação prolongada são listadas na Tabela 8A.

Tabela 8A:

Excipiente	% da Formulação
Goma de Alfarroba, FCC	25,0

Goma Xantana, NF	25,0
Dextrose, USP	35,0
Sulfato de Cálcio Diidratado, NF	10,0
Etilcelulose, NF	5,0
Álcool, SD3A (Anídrico)	(10)
Total	100,00

Os comprimidos contendo 40 mg de cloridrato de oximorfona foram preparados por meio do uso do sistema de administração com liberação prolongada mostrado na Tabela 8A. As quantidades de ingredientes por comprimido são listadas na Tabela 8B.

5

Tabela 8B:

Componente	Quantidade por Comprimido (mg)
Cloridrato de oximorfona, USP (mg)	40
Sistema de administração com liberação prolongada de TIMERx-N [®]	160
Celulose microcristalina silicificada, NF	20
Estearil fumarato de sódio, NF	2
Peso teórico total do produto não revestido	222
Metilparabeno	0,08140
Opadry [®] colorido	8,88
Opadry [®] transparente	1,11
Peso teórico total do produto final (revestido)	232,07

Exemplo 7: Resistência à extração dos comprimidos com liberação prolongada de oximorfona em pó

Comprimidos de formulações com liberação prolongada de TIMERx-N[®] com 40 mg de oximorfona foram testados para abuso potencial em uma via intravenosa de administração. Uma pessoa, como, por exemplo, um

10

toxicodependente, tentando abusar da formulação, pode tentar extrair o opióide dos comprimidos e injetar em si mesmo com a solução resultante.

Comprimidos de formulações com liberação prolongada de TIMERx-N[®] com 40 mg de oximorfona foram preparados de acordo com os procedimentos do Exemplo 6 e triturados a pó. No teste de extração de água, o pó resultante foi disperso em 30 ml de água e agitado por 5 segundos. No teste de extração de água/etanol a 95%, o pó resultante foi disperso em 15 ml de etanol a 95%, agitado por 5 segundos e depois diluído com mais 15 ml de água. No teste de extração de água/etanol a 95%, o pó resultante foi disperso em 30 ml de etanol a 95% e agitado por 5 segundos. Em cada teste, a solução resultante foi colocada para assentar durante 15 minutos antes de ser filtrada através de um filtro de papel. A recuperação da oximorfona das soluções filtradas foi medida por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) a 40°C, por meio do uso de uma coluna Zorbax[®] XDB-C18 e um detector de raio ultravioleta fixado em 230 nm. A recuperação da oximorfona de cada teste é mostrada na Tabela 9.

Tabela 9:

Comprimido	% da Dose recuperada após extração em:		
	Água	Etanol a 95%/ água	Etanol a 95%
1	3,3	14,8	87,3
2	3,8	13,3	85,3
3	3,3	11,3	82,5
Média	3,5	13,0	85,0

Quando os comprimidos com liberação prolongada contendo 40 mg de oximorfona, formulados com TIMERx-N[®] feito com goma xantana contendo pelo menos 30% de partículas que podem passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270, foram transformados em pó e extraídos com água, foram liberados cerca de 3% a 4% de oximorfona em água após 15 minutos. Para simular o abuso, colocando um comprimido em 95% de etanol e depois diluindo a uma concentração digerível, os comprimidos em pó foram suspensos em 95% de etanol por 5 segundos, seguido pela diluição com água para a obtenção de uma solução de etanol a 47,5%. Nesse experimento,

entre aproximadamente 11% e 15% de oximorfona foram liberados na solução de água/etanol após 15 minutos. Os comprimidos com liberação prolongada contendo 40 mg de oximorfona em formulados com TIMERx-N[®] feitos com goma xantana contendo pelo menos 30% de partículas que podem passar através de uma peneira com abertura de malha No. 270 podem, portanto, resistir à extração em mais de um potencial cenário de abuso.

Exemplo 8: Perfis de dissolução de comprimidos com liberação prolongada de oximorfona na presença de bebida com teor alcoólico

Comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg foram preparados conforme descrição no Exemplo 6. Os testes de dissolução foram realizados em conjuntos de 12 comprimidos em 500 ml de solução de ácido clorídrico 0,1N e soluções de etanol/ácido clorídrico 0,1N com concentrações de etanol a 4%, 20% e 40%. A liberação da oximorfona foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), conforme descrição acima.

Os comprimidos permaneceram intactos no decorrer dos testes de dissolução testes em todos os meios. As concentrações médias de oximorfona liberadas são apresentadas na Tabela 10A. Os fatores de similaridade (f_2) para o meio de dissolução do etanol contra o meio de ácido clorídrico 0,1N foram calculados por meio do uso de métodos padrão e os resultados indicam que a taxa de liberação do fármaco está inversamente correlacionada com a quantidade de etanol no meio de dissolução (Tabela 10B). Um aumento no teor de etanol do meio de dissolução diminuiu moderadamente a taxa de liberação do fármaco. Os resultados dos experimentos de dissolução foram resumidos na Tabela 10A.

Tabela 10A:

Meio	% Média liberada de oximorfona (n=12)						
	0 hora	0,5 hora	1 hora	2 horas	4 horas	8 horas	12 horas
HCl 0,1N	0	22	33	49	70	97	102
% RSD*	0	3,2	2,7	1,8	1,0	1,0	0,6
Variação	0	21-23	32-35	48-50	69-71	96-97	101-102

Etanol 4%	0	22	33	49	69	96	102
% RSD*	0	3,3	3,0	2,5	2,0	1,6	1,8
Variação	0	21-23	31-34	46-50	66-70	93-99	99-106
Etanol 20%	0	18	28	42	61	89	100
% RSD*	0	2,1	2,4	2,5	2,9	2,0	1,9
Variação	0	17-18	27-29	40-45	59-66	86-93	97-103
Etanol 40%	0	15	24	37	54	78	94
% RSD*	0	6,0	2,2	1,8	1,9	2,3	3,2
Variação	0	14-18	23-25	35-38	52-56	74-81	90-101

* RSD = Desvio Padrão Relativo

A presença de até 40% de etanol não influenciou significativamente o perfil de dissolução dos comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg. A presença de 4% de etanol teve um efeito insignificante sobre o perfil de dissolução dos comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg em comparação ao seu perfil de dissolução sem etanol. A liberação da oximorfona foi inversamente correlacionada com a quantidade de etanol no meio de dissolução.

A presença de 20% e 40% de etanol no meio de dissolução retardou a liberação de oximorfona, que ainda era liberada de forma controlada. Nenhuma descarga rápida da droga foi observada em concentrações de etanol entre 0% e 40%. Conseqüentemente, os comprimidos com formulações com liberação prolongada descritos no presente relatório liberam oximorfona de forma controlada na presença de até pelo menos 40% de etanol.

Tabela 10B:

	Fator de similaridade (f_2) para perfis de dissolução comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg em soluções de etanol e ácido clorídrico 0,1N
--	--

Meio	Etanol a 4%	Etanol a 20%	Etanol a 40%
Em relação a ácido clorídrico 0,1N	97	60	45

Os fatores de similaridade (f_2) para o meio de dissolução contendo etanol em relação ao meio de ácido clorídrico 0,1N (0% de etanol) foram 97, 60 e 45 para as soluções de etanol a 4%, 20% e 40%, respectivamente. Conseqüentemente, os comprimidos de oximorfona resistem às concentrações de etanol das bebidas alcoólicas e não apresentam uma rápida descarga da dose na presença de pelo menos até 40% de etanol.

Exemplo 9: Efeito do etanol sobre a biodisponibilidade da oximorfona dos comprimidos com liberação prolongada de oximorfona

Voluntários saudáveis foram utilizados em um estudo para avaliar a farmacocinética de comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg quando co-administrados com 240 ml de com um teor alcoólico de 40%, 20%, 4% e 0% (água).

O estudo feito com 28 indivíduos foi aleatório, aberto, dose única, cruzado e em quatro fases. Para bloquear os efeitos opióides da oximorfona, foi administrado cloridrato de naltrexona (50 mg) cerca de 12 e 2 horas antes de cada administração de oximorfona, e novamente 12 horas após a sua administração. Os indivíduos ficaram em jejum durante a noite, pelo menos 8 horas antes da administração do fármaco. Água foi permitida à vontade, exceto 1 hora antes e 1 hora após a administração do fármaco. Uma refeição padrão foi servida 4 horas e 10 horas após a administração do fármaco.

Os comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg foram administrados em quatro ocasiões distintas com 240 ml de A) 40% de etanol, B) 20% de etanol, C) 4% de etanol ou D) 0% de etanol. Amostras sangüíneas seriadas foram obtidas a partir de 0 a 48 horas após a administração do fármaco. Amostras de plasma foram analisadas quanto à oximorfona. Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados para a oximorfona por meio do uso de métodos não-compartimentais para a avaliação dos dados. Estimativas pontuais e 90% dos intervalos de confiança (IC) para os parâmetros da

concentração máxima transformados em logaritmo natural AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} foram calculados por meio do uso da média dos quadrados mínimos (LSMeans). Qualquer tratamento em que um indivíduo vomitou durante o intervalo da administração do fármaco (0-12 horas) foi excluído da análise farmacocinética principal.

Trinta indivíduos foram incluídos no estudo. Vinte e cinco indivíduos concluíram o estudo, o que significa que estes indivíduos receberam todos os quatro tratamentos. Os indivíduos que vomitaram durante o intervalo da administração do fármaco (0-12 horas) tiveram que ter o tratamento excluído da análise farmacocinética. Dez indivíduos vomitaram durante o intervalo entre 0 e 12 horas do tratamento A (40% de etanol) e cinco indivíduos vomitaram durante o intervalo entre 0 e 12 horas do tratamento B (20% de etanol). Nenhum indivíduo vomitou no tratamento C (4% de etanol) ou D (0% de etanol). Os dados da concentração plasmática média em função do tempo para cada tratamento, excluindo os dados do indivíduo de um tratamento (se o indivíduo vomitou ou não) são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11:

Concentrações plasmáticas médias de oximorfona (excluindo indivíduos que vomitaram)				
[pg/ml]				
Tempo (hora)	Etanol a 0% (N=25)	Etanol a 4% (N=25)	Etanol a 20% (N=20)	Etanol a 40% (N=15)
0 hora	0,000	4,200	1,115	0,000
0,25 hora	316,248	269,400	255,910	686,880
0,5 hora	1218,988	1067,048	1307,611	1968,407
0,75 hora	1572,360	1469,992	2067,158	2520,593
1 hora	1716,480	1556,372	2135,500	2630,867
1,5 hora	1726,720	1785,560	2352,500	2746,200
2 horas	1930,840	1944,920	2442,200	2466,000
3 horas	1694,800	1854,040	2179,750	2556,667
4 horas	1450,800	1754,880	1838,400	2416,000

5 horas	1800,600	2002,400	1768,700	2402,533
6 horas	1681,080	1877,440	1591,350	1944,933
8 horas	1262,880	1517,480	1359,550	1061,200
10 horas	1002,800	1187,000	1162,000	889,200
12 horas	1429,316	1489,280	1420,050	1223,667
16 horas	876,800	872,760	958,400	854,067
24 horas	443,872	451,920	403,305	407,993
36 horas	254,988	238,020	241,980	261,647
48 horas	95,180	99,976	85,675	116,207

As análises estatísticas dos parâmetros farmacocinéticos são apresentadas na Tabela 12.

Tabela 12:

Parâmetros farmacocinéticos (SD)	Tratamento com oximorfona (excluindo os indivíduos que vomitaram)			
	Etanol a 40%	Etanol a 20%	Etanol a 4%	Etanol a 0%
C_{max} (pg/ml)	3917 (1672)	3089 (1150)	2564 (1037)	2373 (870)
T_{max} (h)	1,50 (0,75-6,0)	1,50 (0,75-8,0)	3,0 (1,0-12,0)	2,0 (0,5-12,0)
AUC_{0-t} (pg*g/ml)	36385 (12441)	35389 (11495)	35146 (12534)	33350 (11864)
AUC_{0-inf} (pg*g/ml)	39973 ^a (13595)	36889 (12356)	37551 ^b (13452)	36034 ^b (11388)
$T_{1/2}$ (h)	11,3 ^a (3,5)	9,9 (3,2)	10,4 ^b (4,1)	10,7 ^b (4,7)
N	15	20	25	25
Mediana e variação relatada para T_{max} ^a n=13 ^b n=24				

As médias geométricas proporcionais (GMR) e 90% de intervalo de confiança (IC) para aqueles tratamentos nos quais os indivíduos terminaram o estudo sem vomitarem entre 0 e 12 horas são mostradas na Tabela 13.

5

Tabela 13:

Parâmetros farmacocinéticos	Tratamento com oximorfona					
	Etanol a 40%/Etanol a 0%		Etanol a 20%/Etanol a 0%		Etanol a 4%/Etanol a 0%	
	Proporção	90% de intervalo de confiança (IC)	Proporção	90% de intervalo de confiança (IC)	Proporção	90% de intervalo de confiança (IC)
C_{max}	1,703	1,476 1,966	1,309	1,151 1,488	1,073	0,952 1,209
AUC_{0-t}	1,129	1,03 1,24	1,040	0,95 1,13	1,055	0,97 1,14
AUC_{0-inf}	1,127	1,03, 1,24	1,010	0,93, 1,09	1,022	0,95 1,10

Os dados da concentração plasmática média em função do tempo na Tabela 11 mostram que os tratamentos com 40% e 20% de etanol produzem concentrações plasmáticas mais altas durante as primeiras 4 a 6 horas, em comparação ao tratamento com 0% de etanol. As concentrações plasmáticas médias do tratamento com 4% de etanol foram semelhantes ao tratamento com 0% de etanol. Todos os dados foram semelhantes de 16 a 48 horas após a dosagem. Picos secundários foram observados 5 horas para os tratamentos de etanol a 4% e a 0% e 12 horas para todos os quatro tratamentos. Apesar de a concentração plasmática média do tratamento com etanol a 40% ter sido superior ao tratamento com etanol a 0%, 4% ou 20% de 0,5 a 6 horas, a concentração depois declinou e foi inferior a dos outros três tratamentos de 8 a 12 horas. A concentração máxima (C_{max}) foi o único parâmetro farmacocinético que pareceu estar diretamente relacionado ao tratamento com etanol (Tabela 12).

Com base nas proporções da Tabela 13, pode-se observar que os aumentos nas concentrações máximas (C_{max}) foram 70%, 31% e 7% para os tratamentos com etanol a 40%, etanol a 20% e etanol a 4%,

20

respectivamente, em comparação com o tratamento com etanol a 0%. As mudanças em AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} variaram de 1% a 13% para os tratamentos com etanol comparados com o tratamento sem etanol (Tabela 13). Com exceção da concentração máxima (C_{max}), nenhuma diferença significativa foi observada para os parâmetros farmacocinéticos entre os diferentes tratamentos.

A análise de todos os indivíduos, independentemente se vomitaram ou não, é apresentada nas Tabelas 14 e 15. Os dados da concentração plasmática média em função do tempo para cada tratamento, sem qualquer exclusão devido a vômito, são mostrados na Tabela 14.

10

Tabela 14:

Concentrações plasmáticas médias de oximorfona (incluindo indivíduos que vomitaram) [pg/ml]				
Tempo (hora)	Etanol a 0% (N=25)	Etanol a 4% (N=25)	Etanol a 20% (N=20)	Etanol a 40% (N=15)
0 hora	0,000	4,200	0,892	0,000
0,25 hora	316,248	269,400	205,892	544,828
0,5 hora	1218,988	1067,048	1090,458	1775,428
0,75 hora	1572,360	1469,992	1718,917	2641,636
1 hora	1716,480	1556,372	1860,522	2640,640
1,5 hora	1726,720	1785,560	2045,680	2481,396
2 horas	1930,840	1944,920	2138,240	2208,060
3 horas	1694,800	1854,040	1981,320	2166,160
4 horas	1450,800	1754,880	1720,920	2152,960
5 horas	1800,600	2002,400	1695,680	2635,628
6 horas	1681,080	1877,440	1481,040	2311,740
8 horas	1262,880	1517,480	1226,040	1259,644
10 horas	1002,800	1187,000	1024,568	866,844
12 horas	1429,316	1489,280	1250,080	981,016
16 horas	876,800	872,760	844,264	692,216
24 horas	443,872	451,920	359,224	338,700

36 horas	254,988	238,020	227,056	233,728
48 horas	95,180	99,976	80,784	97,752

Os perfis da concentração plasmática em função do tempo, sem excluir os tratamentos (n=25) nos quais os indivíduos vomitaram (Tabela 14), mostraram o tratamento com etanol a 40% com um pico secundário em 5 horas, o que não estava claramente evidente na Tabela 11, onde apenas 5 indivíduos foram representados. O tratamento com etanol a 20% (n=25) pareceu ser semelhante ao da Tabela 11, no qual havia 20 indivíduos. Os tratamentos com etanol a 4% e 0% representaram a mesma amostra de indivíduos como aqueles da Tabela 11. Como anteriormente indicado na Tabela 12, a concentração máxima (C_{max}) foi o único parâmetro farmacocinético que pareceu estar 10 diretamente relacionado ao tratamento com etanol (Tabela 15).

Tabela 15:

Parâmetros farmacocinéticos médios (SD)	Tratamento com oximorfona (incluindo os indivíduos que vomitaram, N=25)			
	Etanol a 40%	Etanol a 20%	Etanol a 4%	Etanol a 0%
C_{max} (pg/ml)	4124 (2251)	2815 (1227)	2564 (1037)	2373 (870)
T_{max} (h)	1,50 (0,75-6,0)	2,0 (0,75-8,0)	3,0 (1,0-12,0)	2,0 (0,5-12,0)
AUC_{0-t} (pg g/ml)	33677 (13772)	31815 (13456)	35146 (12533)	33350 (11864)
AUC_{0-inf} (pg g/ml)	37128 ^a (14803)	34677 ^b (13432)	37551 (13452)	36034 (11388)
$T_{1/2}$ (h)	11,7 ^a (4,5)	9,9 ^b (3,1)	10,4 (4,1)	10,7 (4,7)
N	25	25	25	25
^a n=22				
^b n=23				

Os dados das médias geométricas proporcionais (GMR) mostrados na Tabela 16 indicam que os aumentos nas concentrações máximas (C_{max}) foram 62%, 15% e 8% para os tratamentos com etanol a 40%, etanol a 20% e etanol a 4%, respectivamente, em comparação com o tratamento com etanol a 0%. As mudanças em AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} variaram de -10% a 7% para os tratamentos com etanol comparados com o tratamento sem etanol (Tabela 16). A concentração máxima a 40% e 20%, os aumentos de AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} foram menores quando os indivíduos que vomitaram foram incluídos.

Tabela 16:

Parâmetros farmacocinéticos	Tratamento com oximorfona (incluindo os indivíduos que vomitaram, N=25)					
	Etanol a 40%/Etanol a 0%		Etanol a 20%/Etanol a 0%		Etanol a 4%/Etanol a 0%	
	Proporção	90% de intervalo de confiança (IC)	Proporção	90% de intervalo de confiança (IC)	Proporção	90% de intervalo de confiança (IC)
C_{max}	1,623	1,365, 1,931	1,145	0,963, 1,362	1,077	0,905, 1,281
AUC_{0-t}	0,961	0,79, 1,18	0,897	0,73, 1,10	1,070	0,87, 1,31
AUC_{0-inf}	0,953	0,78, 1,16	0,920	0,75, 1,12	1,034	0,87, 1,26

Exemplo 10: Efeito dos alimentos sobre a biodisponibilidade dos comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg e dos comprimidos com liberação imediata de oximorfona 4 x 10 mg

Um estudo foi realizado em voluntários saudáveis para avaliar o efeito dos alimentos sobre a biodisponibilidade de comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg e comprimidos com liberação imediata de oximorfona 4x10 x mg. O estudo feito em 28 indivíduos foi aleatório, aberto, dose única, cruzado e em quatro fases. Os comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg e os comprimidos com liberação imediata de oximorfona 4 x 10 mg foram avaliados com indivíduos alimentados e com indivíduos em jejum. Para bloquear os efeitos opióides da oximorfona, foi

administrado cloridrato de naltrexona (50 mg) cerca de 12 horas antes de cada administração de oximorfona. Os indivíduos ficaram em jejum durante a noite, pelo menos 8 horas antes da administração do fármaco. Para os indivíduos alimentados, foi servido um café da manhã com alto teor de gordura e estes

5 indivíduos receberam a administração do fármaco 10 minutos após o término do café da manhã. Cada dose foi administrada com 240 ml de água. Os participantes não puderam ingerir qualquer outro alimento até 4 horas após a administração do fármaco. Amostras sanguíneas seriadas foram obtidas a partir de 0 até 72 horas após a administração do fármaco. As amostras de plasma foram analisadas

10 quanto à oximorfona. Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados para a oximorfona por meio do uso de métodos não-compartimentais. Estimativas pontuais e 90% dos intervalos de confiança (IC) para os parâmetros da concentração máxima transformados em logaritmo natural, AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} foram calculados por meio do uso da média dos quadrados mínimos (LSMeans).

15 Vinte e cinco indivíduos terminaram o estudo. Os dados da concentração plasmática média em função do tempo para os tratamentos com indivíduos alimentados e com indivíduos em jejum para o comprimido com liberação prolongada são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17:

Concentrações plasmáticas médias de oximorfona em comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg [ng/ml]		
Tempo (hora)	Indivíduos Alimentados	Indivíduos em Jejum
0 hora	0,000	0,00
0,25 hora	0,47	0,22
0,5 hora	1,68	0,97
0,75 hora	1,92	1,90
1 hora	2,09	2,61
1,5 hora	2,18	3,48
2 horas	2,18	3,65
3 horas	2,00	2,86

4 horas	1,78	2,45
5 horas	1,86	2,37
6 horas	1,67	2,02
8 horas	1,25	1,46
10 horas	1,11	1,17
12 horas	1,34	1,21
24 horas	0,55	0,47
36 horas	0,21	0,20
48 horas	0,06	0,05
60 horas	0,03	0,01
72 horas	0,00	0,00

Como mostra a Tabela 17, o tratamento com indivíduos alimentados produziu concentrações plasmáticas de oximorfona mais elevadas durante as primeiras 8 horas, em comparação com o tratamento com indivíduos em jejum. As concentrações plasmáticas médias para ambos os tratamentos foram similares a partir das 10 até 48 horas após a administração do fármaco. Picos secundários foram observados 5 horas para o tratamento com indivíduos em jejum e 12 horas para ambos os tratamentos. Os dados da concentração plasmática média em função do tempo de oximorfona para os tratamentos com indivíduos alimentados e com indivíduos em jejum para o comprimido com liberação imediata são apresentados na Tabela 18. O tratamento com indivíduos alimentados produziu concentrações plasmáticas de oximorfona mais elevadas durante as primeiras 10 horas, em comparação com o tratamento com indivíduos em jejum. As concentrações plasmáticas médias para ambos os tratamentos foram similares a partir das 12 até 48 horas após a administração do fármaco. Picos secundários foram observados 12 horas para os tratamentos com indivíduos alimentados e com indivíduos em jejum.

Os perfis da concentração plasmática média em função do tempo de oximorfona para os tratamentos com indivíduos alimentados e com indivíduos em jejum para o comprimido com liberação imediata de oximorfona (4 x 10 mg) são apresentados na Tabela 18.

Tabela 18:

Concentrações plasmáticas médias de oximorfona em comprimidos com liberação imediata de oximorfona (4 x 10 mg) [ng/ml]		
Tempo (hora)	Indivíduos Alimentados	Indivíduos em Jejum
0 hora	0,000	0,00
0,25 hora	3,34	1,79
0,5 hora	7,28	6,59
0,75 hora	6,60	9,49
1 hora	6,03	9,91
1,5 hora	4,67	8,76
2 horas	3,68	7,29
3 horas	2,34	4,93
4 horas	1,65	3,11
5 horas	1,48	2,19
6 horas	1,28	1,71
8 horas	0,92	1,28
10 horas	0,78	1,09
12 horas	1,04	1,24
24 horas	0,40	0,44
36 horas	0,16	0,18
48 horas	0,04	0,05
60 horas	0,01	0,01
72 horas	0,00	0,00

O tratamento com indivíduos alimentados que receberam comprimidos com liberação imediata de oximorfona (4 x 10 mg) produziu concentrações plasmáticas de oximorfona mais elevadas durante as primeiras 10 horas, em comparação com o tratamento com indivíduos em jejum. As concentrações plasmáticas médias de oximorfona para ambos os tratamentos foram similares a partir das 12 até 48 horas após a administração do fármaco. Picos secundários foram observados 12 horas para o tratamento com indivíduos em jejum e com indivíduos alimentados. A concentração máxima C_{max} foi

aumentada na presença de alimento, tanto para os comprimidos com liberação imediata de oximorfona, como para os comprimidos com liberação prolongada de oximorfona, e a AUC foi aumentada na presença de alimento para os comprimidos com liberação imediata de oximorfona (Tabela 19). Com base nos dados das médias geométricas proporcionais (GMR), pode-se observar que a alimentação aumentou as concentrações máximas (C_{max}) a 51% e 38% para os comprimidos com liberação prolongada de oximorfona e para os comprimidos com liberação imediata de oximorfona, respectivamente, quando comparada à administração aos indivíduos em jejum. A alimentação aumentou AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} por volta de 43% e 38%, respectivamente, para os comprimidos com liberação imediata de oximorfona. Para os comprimidos com liberação prolongada de oximorfona com alimentação, os aumentos de AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} foram inferiores a 10% e os 90% dos intervalos de confiança (IC) ficaram entre 80% e 125%.

Tabela 19:

Parâmetros farmacocinéticos médios (SD)	Tratamento com oximorfona (N=25)			
	Comprimidos com liberação prolongada (40 mg)		Comprimidos com liberação imediata (4 x 10 mg)	
	Indivíduos alimentados	Indivíduos em jejum	Indivíduos alimentados	Indivíduos em jejum
C_{max} (pg/ml)	4250 (1210)	2790 (840)	12090 (5420)	9070 (4090)
T_{max} (h)	2,00 (0,55-5,0)	1,00 (0,5-12,0)	1,0 (0,25-3,0)	0,50 (0,25-2,0)
AUC_{0-t} (pg*g/ml)	38200 (11040)	35700 (10580)	51350 (20200)	36000 (12520)
AUC_{0-inf} (pg*g/ml)	41170 (10460)	40620 (11380)	54100 (20260)	39040 (12440)
$T_{1/2}$ (h)	10,5 (5,5)	12,2 (7,6)	9,6 (3,6)	11,7 (6,2)
Mediana e variação				

relatada para T_{max}

Tabela 20:

Parâmetros farmacocinéticos	Tratamento com oximorfona (N=25)			
	Comprimidos com liberação prolongada (40 mg)		Comprimidos com liberação imediata (4 x 10 mg)	
	Proporção entre indivíduos alimentados/indivíduos jejum	90% de intervalo de confiança (IC)	Proporção entre indivíduos alimentados/indivíduos jejum	90% de intervalo de confiança (IC)
C_{max}	1,507	1,377, 1,6970	1,376	1,156, 1,637
AUC_{0-t}	1,07	0,94, 1,22	1,43	1,32, 1,55
AUC_{0-inf}	1,02	0,91, 1,15	1,38	1,28, 1,41

Com base nos dados das médias geométricas proporcionais (GMR), Tabela 20, pode-se observar que a alimentação aumentou as concentrações máximas (C_{max}) a 51% e 38% para os comprimidos com liberação prolongada de oximorfona e para os comprimidos com liberação imediata de oximorfona, respectivamente, quando comparada à administração aos indivíduos em jejum. A alimentação aumentou a AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} por volta de 43% e 38%, respectivamente, para os comprimidos com liberação imediata de oximorfona. Para os comprimidos com liberação prolongada de oximorfona, os aumentos de AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} com alimentação foram pequenos e os 90% dos intervalos de confiança (IC) ficaram entre 80% e 125%.

O estudo *in vitro* (Exemplo 8) mostrou que etanol a 40% não aumentou a taxa de dissolução do comprimido com liberação prolongada de oximorfona 40 mg. Esses dados indicam que a matriz de liberação do fármaco da formulação não fica comprometida com concentrações de bebidas com teor alcoólico e não ocorre a liberação prematura de oximorfona *in vivo* quando

exposta ao etanol a concentrações de até 40%. No entanto, os dados do estudo de etanol em humanos demonstraram que a co-administração de 240 ml de etanol a 40% e em menor grau de etanol a 20% aumentou a concentração máxima C_{max} do comprimido com liberação prolongada de oximorfona 40 mg, enquanto não apresentou um efeito aparente na área sob a curva de concentração em função do tempo (AUC), Tabelas 12 e 13. Os resultados *in vitro* e *in vivo* sugerem que bebidas com teor alcoólico não afetam diretamente a integridade da formulação, mas pode causar outro(s) efeito(s), que pode(m) levar a um aparente aumento da taxa de absorção de oximorfona.

De forma interessante, uma taxa aumentada de absorção de oximorfona também é observada quando comprimidos com liberação prolongada de oximorfona 40 mg são administrados após uma refeição com alto teor de gordura (Tabelas 19 e 20). A magnitude do aumento e o processo de concentração plasmática média em função do tempo são semelhantes quando comprimidos de oximorfona formulados com TIMERx-N[®] são administrados após uma refeição com alto teor de gordura ou com etanol (vide Tabelas 11 e 16). Esta observação sugere que pode haver um mecanismo comum entre a alimentação e o etanol que leva ao aumento da concentração máxima C_{max} . Os parâmetros farmacocinéticos medidos após a administração de comprimidos com liberação imediata de oximorfona e soluções orais também foram afetados quando tomados após uma refeição com alto teor de gordura (Tabelas 19 e 20). Além de um aumento da concentração máxima C_{max} , a curva de concentração em função do tempo (AUC) para os comprimidos com liberação imediata também aumentou, ao contrário dos resultados para os comprimidos com liberação prolongada, onde a curva de concentração em função do tempo (AUC) não alterou significativamente após a ingestão de etanol ou de alimento. Estas diferenças sugerem que os comprimidos com liberação prolongada não liberam oximorfona a uma taxa acelerada na presença de etanol, mas que apenas o nível de oximorfona dissolvida no trato gastrointestinal é afetado pelo alimento ou pelo etanol.

Os resultados *in vitro* não indicam qualquer interação entre a formulação com liberação prolongada e o etanol. Os resultados do estudo de biodisponibilidade demonstraram que existe uma interação farmacocinética

quando um comprimido com liberação prolongada de oximorfona 40 mg é consumido com 240 ml de etanol a 40%, o que representa um consumo excessivo de etanol, com aumentos resultantes no pico de concentrações plasmáticas semelhantes àqueles observados quando comprimidos com liberação prolongada de oximorfona são tomados depois de uma refeição com alto teor de gordura. O mecanismo que fundamenta este fenômeno anda não está claro até o momento.

Com base na avaliação dos dados *in vitro* e *in vivo* anteriores, acredita-se que os aumentos na concentração máxima C_{max} observados não sejam causados pela liberação antecipada da oximorfona devido à desintegração do sistema de administração com liberação prolongada (isto é, descarga rápida da dose), mas um aparente aumento da taxa de absorção, que é independente da formulação.

Resultados similares são esperados com outros fármacos, pois as propriedades do sistema de administração com liberação prolongada afetam as propriedades de dissolução da formulação a um grau significativamente maior do que a natureza do fármaco na formulação. Acredita-se que o ensaio de dissolução de etanol deva ser um procedimento padrão para o desenvolvimento de novos produtos com liberação prolongada.

As patentes, as publicações e os pedidos de patentes aqui citados são incorporados no presente relatório a título de referência em sua totalidade.

Diversas modificações da presente invenção, além daquelas descritas no presente relatório, ficarão aparentes aos especialistas na técnica a partir da descrição acima. As ditas modificações estão dentro do âmbito e do espírito da presente invenção, conforme definidos pelas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. FORMULAÇÕES ROBUSTAS COM LIBERAÇÃO PROLONGADA DE OXIMORFONA E MÉTODO PARA O ALÍVIO DA DOR

caracterizado pelo fato de compreender a administração, a um paciente, de uma
5 formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose a um paciente de aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico entre aproximadamente 4% e
10 aproximadamente 40%, a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferece um pico secundário de concentração de oximorfona no sangue aproximadamente 12 horas após a administração, e a formulação oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após a administração.

15 **2. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg de oximorfona.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender aproximadamente 40 mg de oximorfona.

4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona ser uma forma de dosagem sólida.

25 **5. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de a forma de dosagem sólida ser selecionada do grupo que consiste em um pó, um grânulo, um comprimido e uma cápsula.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de a forma de dosagem sólida ser um comprimido.

30 **7. MÉTODO PARA O ALÍVIO DA DOR** caracterizado pelo fato de compreender a administração, a um paciente, de uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de

uma única dose a um paciente, a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue inferior a aproximadamente 5 vezes mais alta do que quando a formulação é ingerida com aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico de até aproximadamente 40%, em comparação quando ingerida sem etanol, e a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após sua administração.

8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de a concentração máxima de oximorfona no sangue ser inferior a aproximadamente 2,5 vezes mais alta do que quando a formulação com liberação prolongada de oximorfona é ingerida com aproximadamente de 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico de até aproximadamente 40%, em comparação quando ingerida sem etanol.

9. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg de oximorfona.

10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender aproximadamente 40 mg de oximorfona.

11. MÉTODO PARA O ALÍVIO DA DOR caracterizado pelo fato de compreender a administração, a um paciente, de uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose a um paciente, a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferece uma proporção entre a concentração máxima de oximorfona no sangue, quando ingerida com aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico de aproximadamente 40%, e a concentração máxima de oximorfona no sangue, quando ingerida após uma refeição muito rica em gordura e sem bebida alcoólica, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, e a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após a administração.

12. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de a proporção entre a taxa de concentração máxima de oximorfona no sangue, quando a formulação com liberação prolongada de oximorfona é ingerida com aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico de aproximadamente 40%, e a taxa de concentração máxima de oximorfona no sangue, quando ingerida após uma refeição muito rica em gordura e sem bebida alcoólica, ser de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5.

13. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg de oximorfona.

14. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender aproximadamente 40 mg de oximorfona.

15. **MÉTODO PARA O ALÍVIO DA DOR** caracterizado caracterizado pelo fato de compreender a administração, a um paciente, de uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que após a administração oral de uma única dose, a um paciente, de aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico entre aproximadamente 4% e aproximadamente 40%, a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferece uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml, e a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferece analgesia para o paciente durante pelo menos aproximadamente 12 horas após a administração.

16. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 7,5 ng/ml.

17. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona

oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 4 ng/ml.

5 **18. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg de oximorfona e a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,3 ng/ml a aproximadamente 3,2 ng/ml.

10 **19. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,4 ng/ml a aproximadamente 2,8 ng/ml.

15 **20. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender aproximadamente 10 mg de oximorfona e a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,3 ng/ml a aproximadamente 1,8 ng/ml.

20 **21. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 1,5 ng/ml.

25 **22. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg de oximorfona e a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 7 ng/ml.

30 **23. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,9 ng/ml a aproximadamente 6 ng/ml.

24. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona

compreender aproximadamente 20 mg de oximorfona e a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 3,2 ng/ml.

5 **25. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 0,75 ng/ml a aproximadamente 2,8 ng/ml.

10 **26. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona e a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml.

15 **27. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 1,9 ng/ml a aproximadamente 12 ng/ml.

20 **28. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender aproximadamente 40 mg de oximorfona e a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 7 ng/ml.

25 **29. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 1,4 ng/ml a aproximadamente 5 ng/ml.

30 **30. MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender aproximadamente 80 mg de oximorfona e a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 3,5 ng/ml a aproximadamente 15 ng/ml.

31. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona oferecer uma concentração máxima de oximorfona no sangue de aproximadamente 4 ng/ml a aproximadamente 13 ng/ml.

5 32. **MÉTODO PARA O ALÍVIO DA DOR** caracterizado pelo fato de compreender a administração, a um paciente, de uma formulação com liberação prolongada de oximorfona, que compreende um sistema de administração com liberação prolongada e de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de oximorfona, sendo que a formulação com liberação
10 prolongada de oximorfona oferece uma concentração mínima de oximorfona no sangue de pelo menos aproximadamente 0,013 ng/ml em aproximadamente 12 horas após a administração oral de uma única dose, a um paciente, de aproximadamente 200 ml a aproximadamente 300 ml, com um teor alcoólico entre aproximadamente 4% e aproximadamente 40%, e a formulação com liberação
15 prolongada de oximorfona oferece analgesia para o paciente durante pelo menos 12 horas após a administração.

33. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender aproximadamente 5 mg de oximorfona.

20 34. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender aproximadamente 10 mg de oximorfona.

35. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona
25 compreender aproximadamente 20 mg de oximorfona.

36. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender aproximadamente 40 mg de oximorfona.

30 37. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona compreender aproximadamente 80 mg de oximorfona.

38. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de a concentração mínima de oximorfona no sangue ser de pelo menos aproximadamente 0,07 ng/ml.

39. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de a concentração mínima de oximorfona no sangue ser de pelo menos aproximadamente 0,15 ng/ml.

5 40. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de a concentração mínima de oximorfona no sangue ser de pelo menos aproximadamente 0,3 ng/ml.

41. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de a concentração mínima de oximorfona no sangue ser de pelo menos aproximadamente 0,6 ng/ml.

10 42. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de a concentração mínima de oximorfona no sangue ser de pelo menos aproximadamente 1,2 ng/ml.

43. **MÉTODO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 42, caracterizado pelo fato de a formulação com liberação prolongada de oximorfona ser uma forma de dosagem sólida.

15 44. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de a forma de dosagem sólida ser selecionada do grupo que consiste em um pó, um grânulo, um comprimido e uma cápsula.

20 45. **MÉTODO**, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de a forma de dosagem sólida ser um comprimido.

RESUMO**“FORMULAÇÕES ROBUSTAS COM LIBERAÇÃO PROLONGADA DE OXIMORFONA E MÉTODOS DE USO DAS MESMAS”**,

trata-se a presente invenção de formulações robustas com liberação prolongada,
5 de formas de dosagem sólida compreendendo as ditas formulações e métodos
para produção e uso das ditas formulações e das ditas formas de dosagem sólida.
A robustez das formulações robustas com liberação prolongada está relacionada
com o tamanho de partícula da goma hidrofílica. As formulações robustas com
liberação prolongada resistem à descarga rápida da dose quando ingeridas com
10 álcool. As formulações são úteis para o tratamento de um paciente que esteja
sofrendo de um distúrbio, como, por exemplo, dores. As formulações
compreendem pelo menos um fármaco. Em uma modalidade, o fármaco é um
opióide, como, por exemplo, oximorfona.