

(11) Número de Publicação: **PT 1741426 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 9/14** (2007.10) **A61K 9/22** (2007.10)  
**A61K 9/52** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: <b>1995.11.03</b>	(73) Titular(es): <b>EURO-CELTIQUE S.A.</b> <b>2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653</b> <b>LUXEMBOURG</b>	<b>LU</b>
(30) Prioridade(s): <b>1994.11.04 US 334209</b>		
(43) Data de publicação do pedido: <b>2007.01.10</b>	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.06.04</b> <b>170/2008</b>	<b>HUA-PIN HUANG</b> <b>DAVID SACKLER</b> <b>MARK CHASIN</b> <b>BENJAMIN OSHLACK</b>	<b>US</b> <b>US</b> <b>US</b> <b>US</b>
	(74) Mandatário: <b>JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO</b> <b>R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA</b>	<b>PT</b>

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES DE HIDROMORFONA ADMINISTRÁVEIS POR VIA ORAL E  
OBTIDAS POR EXTRUSÃO DE UMA MASSA FUNDIDA**

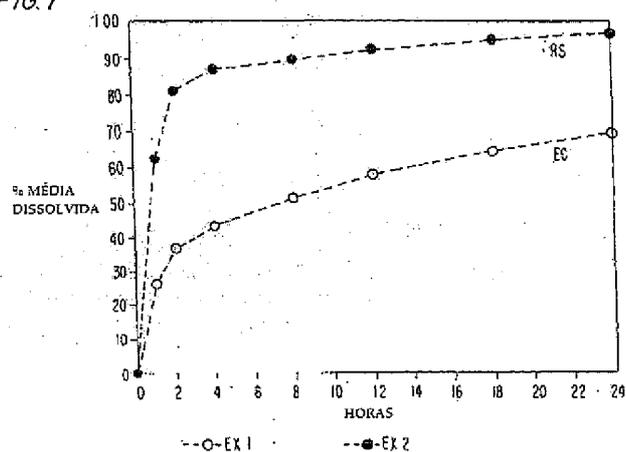
(57) Resumo:

## RESUMO

"FORMULAÇÕES DE HIDROMORFONA ADMINISTRÁVEIS POR VIA ORAL E  
OBTIDAS POR EXTRUSÃO DE UMA MASSA FUNDIDA"

A presente invenção refere-se a formas posológicas analgésicas opióides orais biodisponíveis de libertação constante ("sustained release"), que compreendem um grande número de partículas múltiplas produzidas por técnicas de extrusão de uma massa fundida ("melt").

FIG. 1



## DESCRIÇÃO

### "FORMULAÇÕES DE HIDROMORFONA ADMINISTRÁVEIS POR VIA ORAL E OBTIDAS POR EXTRUSÃO DE UMA MASSA FUNDIDA"

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito à utilização de tecnologia de extrusão de uma massa fundida ("melt") na produção de formulações farmacêuticas biodisponíveis de matriz de libertação constante ("sustained release"). No passado, utilizou-se a extrusão de uma massa fundida ("melt") na produção de formulações de libertação imediata ("immediate release").

Na arte farmacêutica sabe-se como preparar composições que promovem a libertação controlada ("controlled release") de substâncias activas sob o ponto de vista farmacológico, incluídas nessas composições, após administração oral ao homem e a outros animais. Essas composições de libertação lenta utilizam-se para retardar a absorção de um medicamento até o mesmo atingir determinadas zonas do tracto digestivo. Uma tal libertação controlada de um medicamento no tracto digestivo mantém ainda a concentração pretendida do citado medicamento na corrente sanguínea durante um período mais longo do que aquele que ocorreria se se administrassem formas posológicas convencionais de libertação rápida.

Têm sido sugeridos diferentes métodos de preparação de formas posológicas farmacêuticas de libertação controlada. Por exemplo, para libertar componentes activos sob o ponto de vista farmacêutico no tracto digestivo durante períodos prolongados têm sido propostas técnicas de compressão

directa, técnicas de granulação a húmido, técnicas de acondicionamento em cápsulas e similares.

Adicionalmente, conhecem-se na arte, na generalidade, diversos tipos de formulações de libertação constante, incluindo microgrânulos ("pellets") especialmente revestidos, comprimidos revestidos e cápsulas em que a libertação lenta do medicamento activo se obtém por meio da ruptura selectiva do revestimento da preparação ou por meio de uma associação com uma matriz especial para influenciar a libertação de um fármaco. Um certo número de formulações de libertação constante proporciona a libertação sequencial relativa de uma dose individual de um composto activo em períodos pré-determinados após a administração.

Constitui um objectivo de todas as preparações de libertação constante proporcionar um maior período de resposta farmacológica após a administração do fármaco tal como é comumente experimentado após a administração de formas posológicas de libertação rápida. Esses períodos mais longos de resposta proporcionam para muitos benefícios terapêuticos inerentes que não se atingem com as correspondentes preparações de libertação imediata de acção curta. Isso é especialmente verdade no tratamento de doentes com cancro ou de outros doentes com necessidade de um tratamento para o alívio da dor moderada a grave, situação em que se devem conservar os níveis sanguíneos de um medicamento analgésico opióide em uma concentração eficaz sob o ponto de vista terapêutico de modo a proporcionar alívio da dor. A não ser que se administre uma terapia farmacológica convencional de acção rápida rigorosamente a intervalos frequentes de modo a manter efectivamente os níveis sanguíneos do fármaco no estado estacionário ("steady state"), na concentração

sanguínea do fármaco activo ocorrerão "picos" e "vales" devido a absorção rápida, excreção sistémica do composto e durante a desactivação metabólica, produzindo assim problemas especiais na manutenção da eficácia analgésica.

As normas preliminares de preparação e de utilização de composições que proporcionam a libertação constante de um composto activo a partir de um veículo ocupam-se basicamente da libertação da substância activa no fluido fisiológico do tracto digestivo. Contudo, reconhece-se na generalidade que a mera presença de uma substância activa nos fluidos gastrintestinais não garante, por si mesma, a biodisponibilidade.

A fim de ser absorvida, a substância farmacológica activa deve apresentar-se em solução. O tempo necessário para uma forma posológica unitária libertar uma determinada porção de uma substância activa determina-se como a fracção da totalidade da substância farmacológica activa libertada por uma forma posológica unitária durante uma base de tempo especificada mediante um processo padrão conduzido sob condições convencionais. Os fluidos fisiológicos do tracto gastrintestinal constituem os meios para a determinação do tempo de dissolução. O presente estado da arte confirma muitas técnicas de ensaio satisfatórias para avaliar o tempo de dissolução das composições farmacêuticas, encontrando-se essas técnicas de ensaio descritas em compêndios oficiais mundiais.

Embora existam muitos factores diferentes que influenciam a dissolução da substância farmacológica libertada pelo veículo, o tempo de dissolução determinado para uma substância activa sob o ponto de vista farmacológico

proveniente de uma composição específica é relativamente constante e reprodutível. Entre os diferentes factores que influenciam o tempo de dissolução encontra-se a área da superfície da substância farmacológica que vai contactar o meio de solventes de dissolução, o pH da solução, a solubilidade da substância no meio específico de solventes, e as forças propulsoras da concentração de saturação dos materiais dissolvidos no meio de solventes. Dessa forma, a concentração da dissolução de uma substância farmacológica activa é dinamicamente modificada no seu estado estacionário ("steady state") quando se removem os componentes do meio de dissolução por absorção na região tecidual. Sob condições fisiológicas, o nível de saturação dos materiais dissolvidos é repostado pela reserva da forma posológica para manter uma concentração de dissolução relativamente uniforme e constante no meio de solventes proporcionando a absorção no estado estacionário.

O transporte na região tecidual de absorção do tracto gastrintestinal é influenciado pelas forças de equilíbrio de Donnan e osmótico em ambas as superfícies da membrana tendo em vista que a direcção da força propulsora representa a diferença entre as concentrações da substância activa sobre qualquer dos lados da membrana, isto é, a quantidade dissolvida nos fluidos gastrintestinais e a quantidade existente no sangue. Tendo em vista que os níveis sanguíneos se modificam constantemente por diluição, alterações circulatórias, armazenagem tecidual, conversão metabólica e excreção sistémica, o fluxo de materiais activos é orientado do tracto gastrintestinal para a corrente sanguínea.

Não resistindo aos diferentes factores que influenciam ambas a dissolução e a absorção de uma substância

farmacológica, tem-se estabelecido uma forte correlação entre o tempo de dissolução *in vitro* determinado relativamente a uma forma posológica e a biodisponibilidade (*in vivo*). O tempo de dissolução e a biodisponibilidade, factores determinados relativamente a uma composição constituem duas das mais significativas características fundamentais a ter em consideração quando se avaliam composições de libertação constante.

Técnicas de granulação de uma massa fundida ("melt") têm também sido sugeridas para preparar formulações de libertação controlada. Geralmente, a granulação de uma massa fundida ("melt") envolve a manipulação mecânica de um componente activo em uma forma particulada com um ou mais aglutinante(s) apropriado(s) e/ou excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico em um misturador até um ou mais dos aglutinantes fundir(em) e aderir(em) à superfície da forma particulada, originando eventualmente grânulos.

A Patente de invenção norte-americana N° 4 957 681 (Klimesch, et al.) descreve um processo contínuo para a preparação de misturas farmacêuticas com pelo menos dois componentes que se determinam continuamente. O processo inclui o doseamento contínuo dos componentes individuais da mistura farmacêutica a uma taxa de pelo menos 50 g/hora mediante balanças electrónicas com registo diferencial que possuem uma precisão doseadora de pelo menos  $\pm 5\%$  em intervalos de tempo inferiores a um minuto e possuem, adicionalmente, transportadores helicoidais ("screw conveyors"), obtendo-se dessa forma uma mistura efectivamente e uniformemente precisa; e a determinação da forma da mistura. O exemplo 1 da Patente de invenção norte-americana N° 4 957 681 é representativo do processo. Utilizando três

balanças de precisão doseiam-se para o alimentador automático de um extrusor as quantidades necessárias de um copolímero com um valor de K igual a 30 e obtido a partir de 60% de N-vinilpirrolid-2-ona (NVP), álcool estearílico e teofilina e submetem-se a extrusão. As temperaturas do cilindro do extrusor constituído por seis ciclos de injeção ("shots") variam entre 30 e 60 °C e a matriz aquece-se até à temperatura de 100 °C. Seguidamente comprime-se o extrudido resultante em comprimidos da forma pretendida. A Patente de invenção norte-americana N° 4 957 681 não descreve a preparação de formulações farmacêuticas opióides de libertação constante.

N. Follonier et al. em Hot-Melt Extruded Pellets for the Sustained Release of Highly Dosed Freely Soluble Drugs, Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 18 (1991) descrevem algumas formulações de cloridrato de diltiazem preparadas utilizando uma técnica de extrusão com rosca de uma massa fundida por aquecimento para obter microgrânulos ("pellets") de libertação constante para se acondicionarem em cápsulas de gelatina dura. Os polímeros utilizados foram a etilcelulose, um copolímero de acrilato de etilo e de metacrilato de metilo contendo grupos de amónio quaternário, acetobutirato de celulose, poli(cloreto de vinilo-co-acetato de vinilo) e um copolímero de etileno e de acetato de vinilo. A fim de baixar a temperatura de extrusão, utilizaram-se alguns plastificantes.

A Patente de invenção internacional WO 93/07859 descreve microgrânulos ("pellets") impregnados com um fármaco por meio de esferonização por fusão em que se mistura o componente activo sob o ponto de vista terapêutico com diversos excipientes e aglutinantes; coloca-se a formulação no

alimentador de um extrusor onde é aquecida e submetida a extrusão a uma velocidade de aproximadamente 0,05 a 10 mm/segundo a uma temperatura compreendida entre aproximadamente 60 e 180 °C. Em um microgranulador ("pelletizer") corta-se depois o extrudido em partículas e colocam-se estas subsequentemente em um esferonizador para uniformizar a formulação de microgrânulos ("pellets").

A Patente de invenção internacional WO 93/07859 refere-se a microgrânulos ("pellets") impregnados com um fármaco, que se fabricam utilizando a esferonização por fusão de formulações obtidas por extrusão incluindo por exemplo o cloridrato de difenidramina como princípio activo.

A Patente de invenção europeia EP 0204596 diz respeito à preparação de micropartículas por extrusão, o que permite uma libertação controlada do princípio activo.

A Patente de invenção inglesa GB 2196848 refere-se a formas posológicas de libertação controlada que compreendem hidromorfona ou um seu sal em uma matriz, em que a formulação apresenta uma taxa de dissolução específica *in vitro*.

A Patente de invenção europeia EP 0557064 refere-se a composições farmacêuticas que compreendem um componente activo hidrossolúvel ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico sob a forma de esferóides constituídos por um componente activo, um agente de esferonização e eventualmente outros excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Apesar dos avanços anteriores e das várias técnicas disponíveis na arte farmacêutica para a preparação de

formulações de libertação constante, existe a necessidade na mesma arte de uma formulação opióide administrável por via oral que proporcione uma duração prolongada do efeito que seja fácil de preparar, por exemplo por meio de técnicas de granulação de uma massa fundida ("melt").

#### OBJECTIVOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Constitui portanto um objectivo da presente invenção proporcionar formulações farmacêuticas de libertação constante ("sustained-release") de acordo com a reivindicação 1..

Constitui também um objectivo da presente invenção proporcionar processos melhorados para a produção de extrudidos farmacêuticos que contêm analgésicos opióides e materiais hidrófobos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico por meio de técnicas de extrusão de uma massa fundida ("melt").

Constitui mais um objectivo da presente invenção proporcionar uma formulação de partículas múltiplas de libertação constante ("sustained-release") extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt"), formulação que não é necessário submeter a esferonização para obter uma forma posológica final.

Constitui igualmente um objectivo da presente invenção fornecer processos de tratamento de doentes humanos necessitados de terapêutica analgésica opióide utilizando formas posológicas preparadas de acordo com os processos referidos na mesma invenção.

De acordo com os objectivos anteriores e outros que tornar-se-ão evidentes a partir da leitura adicional da memória descritiva e das reivindicações anexas, a presente invenção refere-se em parte à surpreendente descoberta que formulações analgésicas de hidromorfona orais de libertação constante ("sustained-release") podem preparar-se utilizando técnicas de extrusão de uma massa fundida ("melt") para se obterem produtos de dose unitária biodisponíveis que proporcionem analgesia em um doente durante, por exemplo, 8 a 24 horas.

A presente invenção refere-se também em parte a novas formas posológicas orais de libertação constante ("sustained-release") extrudidas a partir de uma massa fundida as quais compreendem um material hidrófobo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, um agente retardante escolhido a partir de ceras, álcoois gordos, e ácidos gordos, e um fármaco.

Mais especialmente, um aspecto da presente invenção diz respeito a um extrudido farmacêutico que inclui hidromorfona dispersa em uma matriz. Preferivelmente, o extrudido apresenta-se sob a forma de fita ou de "esparguete" e tem um diâmetro a partir de aproximadamente 0,1 até aproximadamente 5 mm. Para administração oral a um doente divide-se o extrudido em doses unitárias de hidromorfona, extrudido que proporciona um efeito analgésico constante durante 8 a 24 horas ou mais.

As matrizes incluem preferivelmente um material hidrófobo e um segundo material retardante (preferivelmente um veículo hidrófobo fusível) que funciona para reduzir mais ou controlar a libertação do componente activo sob o ponto de vista terapêutico quando a formulação é exposta a soluções

aquosas *in vitro*, ou exposta aos sucos gástrico e/ou intestinal.

Preferivelmente, escolhe-se o material hidrófobo no grupo constituído por alquilceluloses, polímeros e copolímeros dos ácidos acrílico e metacrílico, goma laca, zeína, óleo de rícino hidrogenado ou um óleo vegetal hidrogenado, ou suas misturas.

O material retardante (veículo hidrófobo fusível) escolhe-se preferivelmente a partir de ceras naturais e sintéticas, ácidos gordos, álcoois gordos e misturas dos mesmos. Exemplos incluem cera de abelhas e cera de carnaúba, ácido esteárico, e álcool estearílico. Essa lista não pretende evidentemente ser exclusiva.

O extrudido pode cortar-se em partículas múltiplas utilizando um qualquer dos dispositivos de corte conhecidos na arte. Preferivelmente, as partículas múltiplas apresentam um comprimento de cerca de 0,1 a 5 mm. As partículas múltiplas podem dividir-se depois em doses unitárias tal que cada uma das doses unitárias individuais inclua uma dose de um analgésico opióide suficiente para proporcionar analgesia a um mamífero, preferivelmente a um doente humano.

As doses unitárias de partículas múltiplas podem incorporar-se depois em uma formulação posológica farmacêutica sólida, por exemplo por compressão ou moldagem ("shaping") em comprimidos, acondicionando a quantidade necessária no interior de uma cápsula de gelatina, ou moldando ("forming") o produto extrudido sob a forma de um supositório.

Os extrudidos farmacêuticos de acordo com a presente invenção podem preparar-se misturando o fármaco homogeneamente com todos os componentes da matriz [material hidrófobo, aglutinante e quaisquer excipientes (opcionais) adicionais], colocando a mistura resultante no alimentador de um extrusor aquecido até à temperatura requerida necessária para amolecer a mistura suficientemente de modo a permitir a sua extrusão; procedendo à extrusão da massa viscosa aquecida sob a forma de uma tira semelhante a "esparguete"; permitindo o congelamento e o endurecimento do extrudido e dividindo depois a tira nas partículas ("pieces") pretendidas. Isso pode conseguir-se, por exemplo, cortando as tiras em microgrânulos de 1,5 mm de diâmetro e 1,5 mm de comprimento. Preferivelmente, o extrudido apresenta um diâmetro de cerca de 0,1 até aproximadamente 5 mm e proporciona a libertação constante ("sustained-release") do citado analgésico opióide durante um período de tempo de cerca de 8 até aproximadamente 24 horas.

Um outro objectivo da presente invenção dirige-se a formas posológicas farmacêuticas que incluem um extrudido preparado como descrito antes. Corta-se o extrudido em partículas múltiplas utilizando um qualquer dispositivo de corte conhecido na arte, por exemplo uma lâmina. As partículas múltiplas dividem-se depois em doses unitárias que contêm uma quantidade eficaz do analgésico opióide para proporcionar analgesia ou alívio da dor em um doente humano durante o intervalo de dosagem pretendido. A dose unitária de partículas múltiplas pode incorporar-se depois em comprimidos, por exemplo por compressão directa, moldar-se em supositórios, ou acondicionar-se em cápsulas utilizando um qualquer dos meios conhecidos na arte.

Em ainda um outro objectivo da presente invenção, refere-se um método de tratamento de um doente com formulações de libertação constante ("sustained-release") preparadas como descrito antes. Esse método inclui a administração de uma forma posológica que contem o novo extrudido a um doente com necessidade de uma terapêutica analgésica opióide. Tendo em vista os objectivos da presente invenção, está implícito que uma dose unitária contém uma quantidade eficaz do princípio activo sob o ponto de vista terapêutico para produzir alívio da dor e/ou analgesia no doente. Um perito na especialidade confirmará que a dose do analgésico opióide administrada a um doente variará devido a numerosos factores; por exemplo o(s) analgésico(s) opióide(s) específico(s) a administrar, o peso e a tolerância do doente, outros agentes terapêuticos a administrar concomitantemente, etc..

Como mencionado antes, para que uma forma posológica seja eficaz tendo em vista o seu objectivo pretendido, essa mesma forma posológica deve ser biodisponível. Relativamente aos objectivos da presente invenção, o termo "biodisponível" define-se como a quantidade total de uma substância farmacológica que é absorvida e se encontra disponível para proporcionar o efeito terapêutico pretendido após a administração de uma forma posológica unitária. Geralmente, a biodisponibilidade de uma dada forma posológica determina-se mediante comparação com um produto farmacológico de referência conhecido, enquanto comumente determinado e aceite pelas Agências Reguladoras Governamentais (Governmental Regulatory Agencies), como a FDA norte-americana.

O termo "biodisponibilidade" define-se tendo em vista os objectivos da presente invenção como o grau até ao qual um fármaco (por exemplo, um analgésico opióide) é absorvido a partir da forma posológica unitária e se encontra disponível no seu local de acção.

A expressão "libertação constante" ("sustained release"), o termo "prolongamento" ("extended duration"), e a expressão "libertação controlada" ("controlled release") definem-se tendo em vista os objectivos da presente invenção como a libertação do fármaco (por exemplo, um analgésico opióide) a uma taxa tal que os níveis sanguíneos (por exemplo, plasmáticos) se mantêm dentro dos limites terapêuticos mas inferiores aos níveis tóxicos durante um período de tempo superior a 8 horas, mais preferivelmente durante aproximadamente 12 até aproximadamente 24 horas, ou mais.

A expressão "dose unitária" define-se relativamente aos objectivos da presente invenção como a quantidade total de partículas múltiplas necessárias para administrar a dose pretendida de um princípio activo sob o ponto de vista terapêutico (por exemplo, um analgésico opióide) a um doente.

Os extrudidos da presente invenção permitem preferivelmente a libertação do opióide (ou dos seus sais) durante um período constante de tempo em um meio aquoso. A expressão "meio aquoso" define-se relativamente aos objectivos da presente invenção como um qualquer meio que contem água, por exemplo a água, um meio de dissolução aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, suco gástrico e/ou suco intestinal e similares.

## BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Os desenhos seguintes ilustram uma forma de realização da presente invenção e não pretendem limitar o âmbito da mesma invenção igualmente englobado pelas reivindicações.

A Figura 1 representa um gráfico que mostra os resultados dos ensaios de dissolução dos Exemplos 1 e 2;

A Figura 2 representa um gráfico que mostra as taxas de dissolução dos Exemplos 3 a 6;

As Figuras 3 e 4 representam gráficos que mostram a dependência do pH dos resultados dos ensaios de dissolução dos Exemplos 3 e 6 respectivamente;

A Figura 5 representa um gráfico que mostra os resultados dos ensaios de dissolução dos Exemplos 7 e 8 contra o Exemplo 6;

A Figura 6 representa um gráfico que mostra os resultados dos ensaios de dissolução dos Exemplos 9 e 10;

A Figura 7 representa um gráfico que mostra os resultados dos ensaios de dissolução dos Exemplos 11 e 12;

A Figura 8 representa um gráfico que mostra os resultados dos ensaios de dissolução dos Exemplos 15 e 16;

A Figura 9 constitui uma representação esquemática de um sistema para realizar a presente invenção;

A Figura 10 representa um gráfico que mostra os resultados da biodisponibilidade em refeição/jejum do Exemplo 20;

A Figura 11 representa um gráfico que mostra as concentrações plasmáticas de morfina do Exemplo 21 obtidas mediante administração das cápsulas provenientes do Exemplo 6 contra MS Contin®;

A Figura 12 representa um gráfico que mostra as concentrações plasmáticas de oxicodona do Exemplo 22 obtidas

mediante administração das cápsulas provenientes dos Exemplos 11 e 13 contra OxyContin®;

A Figura 13 representa um gráfico das concentrações plasmáticas de oxycodona do Exemplo 14;

A Figura 14, consiste em uma representação gráfica das concentrações de hidromorfona do Exemplo 24 utilizando as cápsulas do Exemplo 17 contra Dilaudid®;

A Figura 15 representa um gráfico que exhibe as concentrações plasmáticas de hidromorfona do Exemplo 24 utilizando cápsulas provenientes do Exemplo 18 contra Dilaudid®;

A Figura 16 representa um gráfico das concentrações plasmáticas de hidromorfona no estado estacionário ("steady-state") do Exemplo 25 utilizando as cápsulas do Exemplo 17; e

A Figura 17 representa um gráfico das concentrações plasmáticas de hidromorfona do Exemplo 26 utilizando as cápsulas do Exemplo 19.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA**

As formas posológicas de libertação constante compreendem hidromorfona como o princípio activo sob o ponto de vista terapêutico. Nessas formulações, incorpora-se o fármaco em uma fita extrudida de uma massa fundida ("melt") que inclui um material hidrófobo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico como uma alquilcelulose ou um polímero ou copolímero acrílico. Em algumas formas de realização, ainda se adiciona de preferência um plastificante ao material hidrófobo a fim de reduzir a temperatura de extrusão. A escolha do plastificante mais apropriado faz-se com base na sua capacidade para diminuir a temperatura de transição vítrea (T<sub>g</sub>) do polímero. Em formas de realização alternativas

preferidas, utiliza-se um veículo hidrófobo fusível (que pode também funcionar como aglutinante) em vez de um plastificante. O veículo hidrófobo fusível permite preferivelmente uma libertação mais lenta do princípio activo sob o ponto de vista terapêutico a partir de uma formulação de uma massa fundida ("melt") extrudida. Quando considerado necessário, podem adicionar-se quaisquer outros excipientes farmacêuticos conhecidos dos peritos na especialidade.

Um outro aspecto da presente invenção está direccionado para melhores matrizes de massas fundidas ("melt") extrudidas que incluem um material hidrófobo e um aglutinante gordo como previamente especificado. De acordo com isso, associa-se um princípio activo sob o ponto de vista terapêutico com um ou mais materiais hidrófobos apropriados e submete-se a extrusão um veículo hidrófobo fusível para formar um extrudido. Esse extrudido pode cortar-se depois em partículas múltiplas que se incorporam posteriormente em formas posológicas de libertação constante ("sustained release").

#### **Princípios Activos Sob o Ponto de Vista Terapêutico**

As formas posológicas orais opióides de libertação constante de acordo com a presente invenção incluem hidromorfona como o componente activo sob o ponto de vista terapêutico em uma quantidade entre aproximadamente 4 e aproximadamente 64 mg de cloridrato de hidromorfona. Alternativamente, a forma posológica pode conter quantidades equivalentes molares de outros sais de hidromorfona ou da hidromorfona base.

As formas posológicas de libertação constante da presente invenção na generalidade alcançam e mantêm níveis

terapêuticos sobretudo sem aumentos significativos na intensidade e/ou na natureza de efeitos secundários simultâneos, como náuseas, vômitos ou sonolência, que estão frequentemente associados a níveis sanguíneos elevados de analgésicos opióides. Existe também a certeza que permite sugerir que a utilização das formas posológicas da presente invenção conduzem a um risco reduzido de habituação a fármacos.

Na presente invenção, formularam-se analgésicos opióides orais de modo a proporcionarem uma maior durabilidade da acção do analgésico. Surpreendentemente, essas formulações, em posologias diárias comparáveis de um fármaco convencional de libertação imediata estão associadas a uma menor incidência quanto à gravidade de reacções farmacológicas adversas e podem também administrar-se em uma dose diária mais baixa do que a medicação oral convencional mantendo ao mesmo tempo o controlo da dor.

Quando o princípio activo sob o ponto de vista terapêutico incluído nas formas posológicas de acordo com a presente invenção é um analgésico opióide, a forma posológica pode incluir ainda um ou mais componente(s) adicional(ais) que pode(m) ou não actuar em sinergia com os analgésicos opióides da presente invenção. Exemplos desses princípios activos sob o ponto de vista terapêutico adicionais incluem componentes anti-inflamatórios não esteróides, incluindo ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozin, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetin, zomepirac,

tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam ou isoxicam, e similares. Outros fármacos adicionais apropriados que se podem incluir nas formas posológicas de acordo com a presente invenção compreendem acetaminofeno, aspirina, analgésicos e antipiréticos derivados de salicilatos ou seus sais, e outros analgésicos não opióides.

O princípio activo sob o ponto de vista terapêutico (não opióide) adicional pode incorporar-se em uma forma de libertação controlada ou em uma forma de libertação imediata. O fármaco adicional pode incorporar-se em uma matriz de libertação controlada juntamente com o opióide; incorporar-se como uma camada de libertação controlada separada ou uma camada de libertação imediata ou pode incorporar-se sob a forma de um pó, um granulado, etc., em uma cápsula de gelatina com os extrudidos de acordo com a presente invenção.

#### **Componentes da Matriz**

Os extrudidos da presente invenção incluem pelo menos um material hidrófobo. O material hidrófobo permite de preferência a libertação constante do analgésico opióide até à formulação final. Os materiais hidrófobos preferidos que se podem utilizar de acordo com a presente invenção incluem alquilceluloses como derivados celulósicos naturais ou sintéticos (por exemplo, a etilcelulose), polímeros e copolímeros dos ácidos acrílico e metacrílico, goma laca, zeína, substâncias cerosas que incluem óleo de rícino hidrogenado ou um óleo vegetal hidrogenado, ou suas misturas. Essa lista não pretende ser exclusiva, podendo utilizar-se um

qualquer material hidrófobo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com a presente invenção que seja capaz de permitir a libertação constante do princípio activo e que funda (ou amoleça até ao grau necessário para se submeter a extrusão).

Em algumas formas de realização preferidas da presente invenção, o material hidrófobo é um polímero acrílico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, que inclui embora sem carácter limitativo copolímeros do ácido acrílico e do ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero do ácido metacrílico e de uma alquilamina, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico)(anidrido), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anidrido do ácido metacrílico), e copolímeros de metacrilato de glicidilo. Em outras formas de realização, o material hidrófobo é escolhido entre materiais como hidroxialquilceluloses como a hidroxipropilmetilcelulose e misturas dos anteriores.

O material retardante é preferivelmente um veículo hidrófobo fusível que pode incluir uma ou mais substância(s) termoplástica(s) cerosa(s) insolúvel(eis) em água possivelmente misturada(s) com uma ou mais substância(s) termoplástica(s) cerosa(s) que se apresenta(m) menos hidrófoba(s) do que uma ou mais da(s) citada(s) substância(s) cerosa(s) insolúvel(eis) em água. A fim de alcançar uma libertação constante, as substâncias cerosas individuais do material aglutinante devem ser durante as fases iniciais de

libertação fundamentalmente não degradáveis e insolúveis nos sucos gastrintestinais.

Substâncias cerosas insolúveis em água úteis podem ser as que exibem uma solubilidade aquosa menor do que cerca de 1:5 000 (p/p).

Esses materiais transportadores hidrófobos fusíveis são preferivelmente insolúveis em água com maior(es) ou menor(es) tendência(s) hidrófila e/ou hidrófoba marcante(s). Preferivelmente, os materiais retardantes úteis na presente invenção possuem um ponto de fusão de cerca de 30 até aproximadamente 200 °C, preferivelmente de cerca de 45 até aproximadamente 90 °C. Especificamente, um veículo hidrófobo fusível pode compreender ceras naturais ou sintéticas, álcoois gordos (como álcool laurílico, miristil-estearílico, cetílico ou preferivelmente cetoestearílico), ácidos gordos, incluindo embora sem carácter limitativo ésteres de ácidos gordos, glicéridos de ácidos gordos (mono-, di-, e tri-glicéridos), gorduras hidrogenadas, hidrocarbonetos, ceras normais, ácido esteárico, álcool estearílico, e polímeros hidrófobos e hidrófilos com cadeias principais hidrocarbonadas. Ceras apropriadas incluem, por exemplo, cera de abelhas, "glycowax" (um produto ceroso de Glyco Products, Co), rícino ("cástor wax") e cera de carnaúba. Para os objectivos da presente invenção, uma substância cerosa define-se como um qualquer material que habitualmente é sólido à temperatura ambiente e possui um ponto de fusão de cerca de 30 até aproximadamente 100 °C.

Materiais transportadores, hidrófobos fusíveis apropriados, que se podem utilizar de acordo com a presente invenção incluem hidretos de carbono de cadeias longas (C<sub>8</sub>-

C<sub>50</sub>, especialmente C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), substituídas ou insubstituídas, comestíveis como ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres glicerílicos de ácidos gordos, óleos minerais e vegetais e ceras naturais e sintéticas. Preferem-se hidrocarbonetos com um ponto de fusão entre 25 e 90 °C. Em algumas formas de realização preferem-se materiais hidrocarbonados de cadeias longas, álcoois gordos (alifáticos). Uma forma posológica oral pode conter até 60% (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto de cadeia longa, comestível.

Adicionalmente aos componentes anteriores, uma matriz de libertação constante pode conter também quantidades apropriadas de outros materiais, por exemplo, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, adjuvantes de granulação, corantes, aromatizantes e lubrificantes que são convencionais na arte farmacêutica. As quantidades desses materiais adicionais serão as suficientes para proporcionar o efeito desejado na formulação pretendida. Adicionalmente aos componentes anteriores, uma matriz de libertação constante que incorpore partículas múltiplas extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt") pode conter também se pretendido quantidades apropriadas de outros materiais, por exemplo diluentes, lubrificantes, aglutinantes, adjuvantes de granulação, corantes, aromatizantes e lubrificantes que são convencionais na arte farmacêutica em quantidades até aproximadamente 50% em peso do material particulado. Exemplos específicos de veículos e excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que se podem utilizar para formular fórmulas posológicas orais estão descritos no Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

A fim de facilitar a preparação de uma forma posológica oral sólida de libertação constante de acordo com a presente invenção apresenta-se, em um outro aspecto da mesma invenção, um processo para a preparação de uma forma posológica oral sólida de libertação constante de acordo com a presente invenção que consiste em incorporar opióides ou um seu sal em uma matriz de uma massa fundida extrudida de libertação constante. A incorporação na matriz pode realizar-se, por exemplo, misturando o analgésico opióide, juntamente com pelo menos um material hidrófobo e preferivelmente um material retardante adicional (veículo hidrófobo fusível) para se obter uma mistura homogênea. Aquece-se seguidamente essa mistura homogênea até à temperatura adequada à qual pelo menos a mistura amolece suficientemente para se submeter a extrusão. A mistura homogênea resultante submete-se depois a extrusão utilizando, por exemplo, um extrusor de dupla-rosca, para formar tiras. O extrudido é, de preferência, arrefecido e cortado em partículas múltiplas utilizando um qualquer dispositivo conhecido na arte. As tiras arrefecem-se e cortam-se em partículas múltiplas. Essas partículas múltiplas distribuem-se depois em doses unitárias. Preferivelmente, o extrudido apresenta um diâmetro de cerca de 0,1 até aproximadamente 5 mm e promove a libertação constante do princípio activo sob o ponto de vista terapêutico durante um período de tempo de cerca de 8 até aproximadamente 24 horas.

Um processo opcional para a preparação de extrudidos de massas fundidas, materiais de partículas múltiplas e doses unitárias de acordo com a presente invenção inclui a pesagem directa para um extrusor de um agente retardante insolúvel em água, um princípio activo sob o ponto de vista terapêutico, e um eventual aglutinante, o aquecimento da citada mistura homogênea, a extrusão da mesma mistura homogênea para formar

desse modo tiras; o arrefecimento dessas tiras que contêm a referida mistura homogénea, e o corte das mesmas tiras em partículas com uma dimensão de cerca de 0,1 mm até aproximadamente 12 mm; e a divisão das citadas partículas em doses unitárias. Nesse aspecto da presente invenção, realiza-se um processo de fabrico relativamente contínuo.

O diâmetro da abertura do extrusor ou da porta de saída pode também ajustar-se para variar a espessura das tiras extrudidas. Além do mais, a porta de saída do extrusor não precisa de ser redonda, pode ser oval, rectangular, etc.. As fitas recolhidas à saída podem reduzir-se a partículas utilizando uma ferramenta de corte em arame quente ("hot wire cutter"), uma guilhotina, etc..

Um sistema multiparticulado extrudido a partir de uma massa fundida pode apresentar-se, por exemplo, sob a forma de grânulos, esferóides ou microgrânulos ("pellets") dependendo do orifício de saída do extrusor. Para os objectivos da presente invenção, as expressões "multiparticulado(s) extrudido(s) a partir de uma massa fundida" e "sistema(s) multiparticulado(s) extrudido(s) a partir de uma massa fundida" e "partículas extrudidas a partir de uma massa fundida" referir-se-ão a um grande número de unidades, preferivelmente entre limites de tamanho e/ou de forma similares e contendo um ou mais princípio(s) activo(s) e um ou mais excipiente(s), incluindo preferivelmente um agente retardante como descrito na presente memória descritiva. A esse respeito, as partículas múltiplas extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt") apresentar-se-ão entre os limites de cerca de 0,1 até aproximadamente 12 mm em comprimento e exibirão um diâmetro de cerca de 0,1 até aproximadamente 5 mm. Além disso, está implícito que as partículas múltiplas

extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt") ocorrerão em uma qualquer forma geométrica dentro desses limites de tamanho como pérolas, microesferas, sementes, microgrânulos ("pellets"), etc..

Uma vantagem específica proporcionada pela presente invenção consiste na preparação de formulações de partículas múltiplas extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt") de libertação constante que não necessitem de processamento posterior, por exemplo, o extrudido pode cortar-se somente com as dimensões pretendidas e dividir-se em doses unitárias do princípio activo sob o ponto de vista terapêutico sem necessidade da fase de esferonização.

Em uma forma de realização preferida, as formas posológicas orais preparam-se de modo a incluir uma quantidade eficaz de partículas múltiplas extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt") em uma cápsula. Por exemplo, um grande número de partículas múltiplas extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt") podem colocar-se em uma cápsula de gelatina em uma quantidade suficiente para proporcionar uma dose eficaz de libertação constante quando ingerida e em contacto com o suco gástrico.

Em uma outra forma de realização preferida, comprime-se uma quantidade apropriada de um extrudido de partículas múltiplas em um comprimido oral utilizando um equipamento de compressão convencional realizando técnicas padrão. Técnicas e composições para preparar comprimidos (por compressão e moldagem), cápsulas (de gelatina dura e mole) e pílulas estão também descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol. editor), 1553-1593 (1980).

Ainda em uma outra forma de realização preferida, o extrudido pode moldar-se em comprimidos como os divulgados na Patente de invenção norte-americana N° 4 957 681 (Klimesch, et al.), descritos antes em detalhe suplementar.

Ainda em uma forma de realização adicional, o extrudido pode moldar-se em supositórios que contenham uma dose unitária do princípio activo sob o ponto de vista terapêutico. Isso pode conseguir-se utilizando técnicas e equipamento que os peritos na arte bem conhecem.

Eventualmente, podem revestir-se sistemas de partículas múltiplas extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt") ou comprimidos de libertação constante, ou pode revestir-se ainda uma cápsula de gelatina, com um revestimento de libertação constante que compreende um dos materiais hidrófobos descritos antes. Esses revestimentos incluem preferivelmente uma quantidade suficiente de material hidrófobo de modo a obter um nível de ganho em peso de cerca de 2 até aproximadamente 30 por cento, apesar da camada poder ser muito maior dependendo das propriedades físicas do composto opióide analgésico específico utilizado e da taxa de libertação pretendida, entre outras coisas. Em algumas formas de realização preferidas de acordo com a presente invenção, o polímero hidrófobo que compreende o revestimento de libertação constante é um polímero acrílico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, como os descritos antes na presente memória descritiva. O solvente que se utiliza para o material hidrófobo no revestimento pode ser um qualquer solvente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo água, metanol, etanol, cloreto de metileno e suas misturas.

As formas posológicas unitárias da presente invenção podem incluir ainda associações de partículas múltiplas extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt") que contém um ou mais dos princípios activos sob o ponto de vista terapêutico descritos previamente antes de serem encapsulados. Além do mais, as formas posológicas unitárias podem incluir também uma quantidade de um princípio activo sob o ponto de vista terapêutico de libertação imediata tendo em vista um efeito terapêutico imediato. O princípio activo sob o ponto de vista terapêutico de libertação imediata pode incorporar-se, por exemplo, sob a forma de microgrânulos ("pellets") separados em uma cápsula de gelatina, ou pode aplicar-se como revestimento sobre a superfície de um comprimido obtido por compressão que se preparou a partir de um extrudido de partículas múltiplas como apresentado antes.

As formulações de libertação controlada da presente invenção libertam lentamente o princípio activo sob o ponto de vista terapêutico, por exemplo, quando ingeridas e em contacto com sucos gástricos, e seguidamente com sucos intestinais. O perfil de libertação controlada das formulações extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt") da presente invenção pode alterar-se, por exemplo, mediante variação da quantidade de agente retardante, isto é, do polímero hidrófobo, mediante variação da quantidade de plastificante em relação ao polímero hidrófobo, mediante a inclusão de componentes ou excipientes adicionais, mediante alteração do método de fabrico, etc.. Em algumas formas de realização da presente invenção, as formas posológicas de libertação constante da presente invenção libertam preferivelmente o princípio activo sob o ponto de vista terapêutico a uma taxa que é independente do pH, por exemplo, entre pH 1,6 e 7,2. Em outras formas de realização, as

formulações podem desenhar-se para proporcionarem a libertação do componente activo sob o ponto de vista terapêutico dependente do pH.

Em outras formas de realização da presente invenção, prepara-se o material extrudido a partir de uma massa fundida sem a inclusão do princípio activo sob o ponto de vista terapêutico, que se adiciona seguidamente ao extrudido. Essas formulações caracteristicamente apresentarão o princípio activo sob o ponto de vista terapêutico misturado conjuntamente com o material extrudido da matriz, e seguidamente poder-se-á comprimir a mistura de modo a proporcionar uma formulação de libertação lenta. Essas formulações podem ser vantajosas, por exemplo, quando o princípio activo sob o ponto de vista terapêutico incluído na formulação é sensível a temperaturas necessárias para o amolecimento do material hidrófobo e/ou do material retardante.

#### **Formulações Analgésicas Opióides**

A presente invenção tem por objectivo formulações orais de libertação constante de hidromorfona que são administráveis na base de uma vez por dia, e que se preparam a partir de extrudidos provenientes de uma massa fundida ("melt") descritos na presente memória descritiva. Essas formas posológicas proporcionarão uma libertação *in vitro* [quando avaliadas pelo Método da Pá ou do Cesto da USP ("USP Paddle or Basket Method") a 100 rpm em 900 ml de um tampão aquoso (pH entre 1,6 e 7,2) à temperatura de 37 °C] de cerca de 1 até aproximadamente 42,5% do opióide libertado após uma hora, de cerca de 5 até aproximadamente 65% do opióide libertado após 2 horas, de cerca de 15 até aproximadamente

85% do opióide libertado após 4 horas, de cerca de 20 até aproximadamente 90% do opióide libertado após 6 horas, de cerca de 35 até aproximadamente 95% do opióide libertado após 12 horas, de cerca de 45 até aproximadamente 100% do opióide libertado após 18 horas, e de cerca de 55 até aproximadamente 100% do opióide libertado após 24 horas, em peso. Essas formulações podem ainda caracterizar-se por um nível plasmático mais elevado ("peak") no período de cerca de 2 até aproximadamente 8 horas após a administração oral, e preferivelmente de cerca de 4 até aproximadamente 6 horas após a administração. Essas formulações caracterizam-se ainda por um  $W_{50}$  de cerca de 4 até aproximadamente 12 horas.

Em algumas formas de realização preferidas, a forma posológica opióide oral de libertação constante durante 24 horas proporciona uma taxa rápida de crescimento inicial da concentração plasmática do opióide após administração oral, tal que o nível plasmático mais elevado ("peak") obtido *in vivo* ocorre entre cerca de 2 até aproximadamente 8 horas após administração oral, e/ou a semivida de absorção é de cerca de 1 até aproximadamente 8 horas após administração oral (em jejum). Mais preferivelmente nessa forma de realização a semivida de absorção é 1 a 6 horas e possivelmente 1 a 3 horas após administração oral (em jejum). Essas formulações proporcionam uma dissolução *in vitro* sob as condições especificadas antes, de cerca de 12,5 até aproximadamente 42,5% do opióide libertado após uma hora, de cerca de 25 até aproximadamente 65% do opióide libertado decorridas 2 horas, de cerca de 45 até aproximadamente 85% do opióide libertado após 4 horas, e superior a aproximadamente 60% do opióide libertado após 8 horas, em peso.

## DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

Os exemplos seguintes ilustram diversos aspectos da presente invenção. Não devem ser interpretados como limitativos das reivindicações qualquer que seja o modo considerado.

### TÉCNICAS DE EXTRUSÃO DE MASSAS FUNDIDAS

Sistemas de extrusão de massas fundidas característicos que permitem a realização da presente invenção incluem uma roda motriz ("drive motor") de extrusor apropriada que possui velocidade variável e controlo de torque ("torque control") constante, controlos de iniciar-parar ("start-stop controls"), e amperímetro. Adicionalmente, o sistema incluirá uma consola de controlo da temperatura que inclui sensores de temperatura, dispositivos de arrefecimento e indicadores de temperatura em todo o extrusor. Adicionalmente, o sistema incluirá um extrusor como um extrusor de parafuso duplo que consiste em dois parafusos contra-rotativos inter-penetrantes envolvidos por um cilindro ou rolo com uma abertura ou matriz à saída. As matérias-primas entram através de um alimentador automático e movem-se ao longo do cilindro pela acção dos parafusos ou roscas e são obrigadas a passar através da matriz sob a forma de fitas ou de tiras que são seguidamente transportadas como por meio de um tapete rolante contínuo de modo a permitir o seu arrefecimento e a serem encaminhadas para um microgranulador ("pelletizer") ou um outro dispositivo apropriado para converter as tiras ou fitas extrudidas em um sistema multiparticulado ou de partículas múltiplas. O microgranulador ("pelletizer") pode compreender cilindros, uma faca fixa, uma ferramenta de corte rotativa ("rotating cutter") e similares. Instrumentos e sistemas

apropriados são disponibilizados por distribuidores como C. W. Brabender Instruments, Inc. of South Hackensack, New Jersey. Para os peritos experientes na arte evidenciam-se outros aparelhos apropriados.

Um outro aspecto da presente invenção está relacionado com a preparação de partículas múltiplas extrudidas a partir de uma massa fundida ("melt") como apresentada antes de um modo que controla a quantidade de ar incorporado no produto extrudido. Mediante o controlo da quantidade de ar incorporado no extrudido observou-se surpreendentemente que a taxa de libertação do princípio activo sob o ponto de vista terapêutico pelo, por exemplo, extrudido sob a forma de partículas múltiplas, se pode alterar significativamente. Em algumas formas de realização, observou-se surpreendentemente que a dependência do pH do produto extrudido se pode igualmente alterar.

Dessa forma, em um outro objectivo da presente invenção, o produto extrudido a partir de uma massa fundida ("melt") prepara-se de um modo que fundamentalmente exclui ar durante a fase de extrusão do processo. Isso pode conseguir-se, por exemplo, utilizando um extrusor de Leistritz com ligação a um sistema de vazio. Observou-se surpreendentemente que as partículas múltiplas extrudidas preparadas de acordo com a presente invenção utilizando o extrusor de Leistritz sob vazio proporcionam um produto extrudido a partir de uma massa fundida ("melt") com diferentes características físicas. O extrudido é, em particular, essencialmente não poroso quando observado sob ampliação utilizando, por exemplo, um microscópio electrónico de varredura que permite a obtenção de uma SEM ["scanning electron micrograph (micrografia electrónica de varredura)]. Em desacordo com a convicção

convencional, observou-se que as formulações essencialmente não porosas proporcionam uma libertação mais rápida do princípio activo sob o ponto de vista terapêutico, comparativamente com a mesma formulação preparada sem vazío. SEMs de partículas múltiplas preparadas utilizando um extrusor sob vazío afiguram-se muito lisas, tendendo essas partículas múltiplas a mostrarem-se mais robustas do que as partículas múltiplas preparadas sem vazío. Observou-se que em pelo menos algumas formulações, a utilização de uma extrusão sob vazío proporciona um produto extrudido de partículas múltiplas que é mais dependente do que a sua formulação correspondente preparada sem vazío.

#### **Procedimento Geral de Fabrico de Microgrânulos ("Pellets")**

A técnica seguinte utilizou-se para fabricar o extrudido e as partículas múltiplas dos Exemplos 1 a 26:

-Misture a quantidade necessária de fármaco, material hidrófobo e aglutinante juntamente com quaisquer excipientes adicionais.

-Encha um alimentador automático com a quantidade apropriada da mistura fármaco/excipiente.

-Ajuste as temperaturas das zonas de aquecimento do extrusor até à temperatura pretendida, de acordo com a formulação. Caracteristicamente, a temperatura deve fixar-se em aproximadamente 83 °C. Aguarde até as zonas de aquecimento correspondentes atingirem temperaturas estacionárias.

-Fixe a velocidade de rotação do parafuso do extrusor em 20 rpm. Ligue o alimentador, o tapete rolante e o microgranulador. Após a fusão dos excipientes e a incorporação do fármaco na mistura amolecida, submete-se a massa viscosa resultante a extrusão obtendo-se tiras semelhantes a "esparquete". O diâmetro da abertura do extrusor pode ajustar-se de modo a variar a espessura da tira resultante.

-Fixe a velocidade do tapete rolante até um valor apropriado (por exemplo, 3 a 100 ft/minuto). Deixe que congele(m) a(s) tira(s) semi-sólida(s) extrudidas e/ou endureça(m) enquanto transportada(s) através do tapete rolante para o microgranulador. Para assegurar o

congelamento apropriado podem ser necessários dispositivos de arrefecimento adicionais. (Se o material congela suficientemente depressa, pode não ser necessário o tapete rolante para arrefecer a tira.)

-Estabeleça uma velocidade apropriada para a faca do cilindro (por exemplo, 3 a 100 ft/minuto e 100 a 800 rpm). Corte as tiras congeladas no tamanho pretendido (por exemplo, 3 a 5 mm de diâmetro, 0,3 a 5 mm de comprimento).

-Recolha o produto sob a forma de microgrânulos ("pellets").

-Acondicione o peso pretendido desses microgrânulos em cápsulas de gelatina dura para se obterem doses apropriadas do fármaco

### Método de Dissolução

Para se obterem perfis de dissolução para as formas posológicas dos Exemplos 1 a 25, utilizou-se o seguinte método de dissolução:

(Método II das Pás da USP a 100 rpm à temperatura de 37 °C)

Meios - 1ª hora em 700 ml de suco gástrico artificial [SGF (simulated gastric fluid)], pH 1,2 sem enzima, seguidamente 900 ml de suco intestinal artificial [SIF (simulated intestinal fluid)], pH 7,5 sem enzima

Realizando na análise técnicas de HPLC

Os exemplos seguintes ilustram diversos aspectos da presente invenção. Não têm por objectivo serem interpretados como limitativos das reivindicações seja qual for o método utilizado.

### EXEMPLOS 1 a 2 (Exemplos de referência)

### FORMULAÇÕES DE CLOROFENIRAMINA DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA

Nesses exemplos, prepararam-se microgrânulos ("pellets") de maleato de clorofeniramina de liberação controlada de acordo com o procedimento de fabrico anterior utilizando etilcelulose e um polímero acrílico (Eudragit RSPO), respectivamente como agente retardante. As formulações estão apresentadas nos Quadros 1 e 2 que se seguem. A dissolução dessas formulações está apresentada na Figura 1. A velocidade de liberação do fármaco pelos microgrânulos ("pellets") de etilcelulose (preparados à temperatura de 105 °C) é significativamente mais lenta do que a dos microgrânulos ("pellets") de Eudragit RSPO (preparados à temperatura de 85 °C).

EX.1 QUADRO 1	
Composição	Amt. (mg) por Cápsula
Maleato de Clorofeniramina	60
Etilcelulose	84
Ácido esteárico	36
Total	180

EX.2 QUADRO 2	
Composição	Amt. (mg) por Cápsula
Maleato de Clorofeniramina	60
Eudragit RSPO	84
Ácido esteárico	36
Total	180

#### EXEMPLOS 3 a 6 Exemplos de referência

### FORMULAÇÕES DE MORFINA DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA

Ex. 3 Para produzir microgrânulos ("pellets") de sulfato de morfina de libertação controlada empregaram-se os excipientes utilizados no Ex. 2.

<b>EX. 3 QUADRO 3</b>	
<b>Composição</b>	<b>Amt. (mg) por Cápsula</b>
Sulfato de Morfina	60
Eudragit RSPO	42
Ácido esteárico	18
Total	120

A velocidade de libertação do fármaco do Exemplo 3 foi mais lenta do que a expectável especialmente nas horas posteriores à dissolução.

Ex. 4 a 5 Os Exemplos 4 a 5 prepararam-se de acordo com o Exemplo 3 anterior. Para aumentar a taxa de dissolução do fármaco nas horas imediatas, incorporaram-se na formulação quantidades variáveis de Eudragit L-100. A taxa de dissolução do fármaco aumenta com quantidades crescentes de Eudragit L-100 na formulação. Nos quadros 4 a 6 seguintes descrevem-se formulações de cápsulas de sulfato de morfina:

<b>EX. 4 QUADRO 4</b>	
<b>Composição</b>	<b>Amt. (mg) por Cápsula</b>
Sulfato de Morfina	60
Eudragit RSPO	38,4
Eudragit L-100	3,6
Ácido esteárico	18
Total	120

<b>EX. 5 QUADRO 5</b>	
<b>Composição</b>	<b>Amt. (mg) por Cápsula</b>
Sulfato de Morfina	60

Eudragit RSPO	33,6
Eudragit L-100	8,4
Ácido esteárico	18
Total	120

Ex. 6. Preparou-se uma formulação de sulfato de morfina de libertação constante compreendendo os componentes especificados no Quadro 6 seguinte:

**QUADRO 6**

Componentes	Ant. (mg)/Cápsula	Porcentagem na Fórmula
Sulfato de morfina	60	50
Eudragit RSPO	36	30
Eudragit L-100	6	5
Ácido esteárico	18	15
Total	120	100

A formulação do Exemplo 6 preparou-se como se segue:

#### **Fabricação dos Microgrânulos**

a. Descrição do sistema extrusor - O extrusor de parafuso duplo consiste em um par de parafusos contra-rotativos e um bloco cilíndrico equipado com zonas de aquecimento/arrefecimento. Faz-se escoar o extrudido para um microgranulador ("pelletizer") através de um tapete rolante e corta-se em microgrânulos ("pellets") do tamanho pretendido.

b. Técnica de fabrico

1. Misture o fármaco e todos os excipientes em um misturador apropriado.
2. Coloque a mistura em um alimentador de pós
3. Ajuste as temperaturas das zonas de aquecimento do extrusor até aproximadamente 83 °C.

4. Ajuste a velocidade de rotação do parafuso do extrusor para 20 rpm.
5. Ligue o alimentador, o tapete rolante e o microgranulador.
6. Após a fusão dos excipientes e a incorporação do fármaco na mistura amolecida, procede-se à extrusão da massa viscosa sob a forma de tiras semelhantes a esparguete.
7. O extrudido é congelado e endurecido ao mesmo tempo que é transportado para um microgranulador ("pelletizer") através de um tapete rolante.
8. A faca do cilindro do microgranulador corta as tiras em microgrânulos de 1,5 mm de diâmetro e 1,5 mm de comprimento.

#### ACONDICIONAMENTO EM CÁPSULAS

Após o fabrico dos microgrânulos ("pellets"), acondicionaram-se 120 mg dos mesmos em cápsulas de gelatina dura N° 2, fazendo com que as cápsulas contivessem 60 mg de sulfato de morfina. Seguidamente analisaram-se as mesmas cápsulas utilizando a seguinte metodologia de dissolução:

Observou-se que as cápsulas do Exemplo 6 apresentaram os seguintes resultados de dissolução:

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	18	24
% Média dissolvida	16	33	52	72	84	95	102

Como se pode observar na Figura 3. a taxa de dissolução do fármaco obtida a partir do produto do Ex. 3 mostrou uma significativa dependência do pH. A taxa de libertação foi mais lenta em SIF [(simulated intestinal fluid) suco intestinal artificial] do que em SGF [(simulated gastric fluid) suco gástrico artificial].

Na Figura 4., pode observar-se que devido à adição de Eudragit L-100 a taxa de dissolução do fármaco obtido no Ex.

6 foi menos dependente do pH. A velocidade de libertação do fármaco foi mais rápida em SIF durante as horas posteriores à dissolução o que é desejável tendo em vista uma biodisponibilidade total.

**EXEMPLOS 7 a 8 (Exemplos de referência)**

Como demonstrado na Fig. 5, com uma escolha correcta de plastificantes, pode reduzir-se a velocidade de libertação do fármaco pela fórmula que contem Eudragit L-100. Essa situação pode ser necessária para alcançar perfis pretendidos de concentração farmacológica plasmática após a administração oral dos microgrânulos ("pellets").

<b>EX. 7                      QUADRO 7</b>	
<b>Composição</b>	<b>Amt. (mg) por Cápsula</b>
Sulfato de Morfina	60
Eudragit RSPO	33,6
Eudragit L-100	8,4
Ácido esteárico	9
Ftalato de dietilo	9
Total	120

<b>EX. 8                      QUADRO 8</b>	
<b>Composição</b>	<b>Amt. (mg) por Cápsula</b>
Sulfato de Morfina	60
Eudragit RSPO	33,6
Eudragit L-100	8,4
Ácido esteárico	9
Citrato de tributilo	9
Total	120

**EXEMPLOS 9 a 10 (comparativos)**

Como uma formulação alternativa utilizou-se uma associação diferente de polímero/cera. Como se pode observar na Figura 6. a velocidade de dissolução do fármaco em etilcelulose/acetofalato de polivinilo foi um pouco mais rápida.

<b>EX. 9                    QUADRO 9</b>	
<b>Composição</b>	<b>Amt. (mg) por Cápsula</b>
Sulfato de Morfina	60
Etilcelulose	38,4
Acetofalato de polivinilo	3,6
Ácido esteárico	18
Total	120

<b>EX. 10                    QUADRO 10</b>	
<b>Composição</b>	<b>Amt. (mg) por Cápsula</b>
Sulfato de Morfina	60
Etilcelulose	38,4
Acetofalato de polivinilo	7,2
Ácido esteárico	18
Total	120

**EXEMPLOS 11 a 14 (Exemplos de referência)**

**FORMULAÇÕES DE OXICODONA DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA**

Aplicou-se ao cloridrato de oxycodona a fórmula utilizada no Ex. 6. Devido à elevada potência da oxycodona, utilizaram-se apenas 20 mg de fármaco. Os 40 mg em falta substituíram-se por 40 mg de talco (Ex. 12). No Ex. 11 não se procedeu a qualquer substituição. Quando analisada em apenas SGF ou SIF, a utilização de Eudragit L fez com que a formulação se tornasse menos dependente do pH. Os resultados estão apresentados na Figura 7.

**QUADRO 11**

Componentes	Amt (mg)/Cápsula	Porcentagem na Fórmula
Cloridrato de oxicodona	20	25
Eudragit RSPO	36	45
Eudragit L-100	6	7,5
Ácido esteárico	18	22,5
Total	80	100

A técnica de fabrico dos microgrânulos ("pellets") e o método de dissolução são iguais aos descritos no Exemplo 6.

Observou-se que as cápsulas anteriores apresentam os resultados de dissolução referidos no Quadro 11a que se segue.

**QUADRO 11a**

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	18	24
% Média dissolvida	14	29	45	66	81	94	101

<b>EX. 12 QUADRO 12</b>	
Composição	Amt. (mg) por Cápsula
Cloridrato de Oxicodona	20
Eudragit RSPO	36
Eudragit L-100	6
Ácido esteárico	18
Talco	40
Total	120

Ex. 13 Utilizando a fórmula seguinte e realizando a tecnologia descrita no Exemplo 6 fabricaram-se cápsulas de cloridrato de oxicodona para administrar uma vez por dia. A formulação está descrita no Quadro 13 seguinte.

**QUADRO 13**

Componentes	Amt (mg)/Cápsula	Porcentagem na Fórmula
Cloridrato de oxicodona	20	25

Eudragit RSPO	39	48,75
Eudragit L-100	3	3,75
Ácido esteárico	18	22,5
Total	80	100

A técnica de fabrico dos microgrânulos ("pellets") é igual à descrita no Exemplo 6. Contudo, acondicionaram-se 80 mg de microgrânulos ("pellets") em cápsulas de modo conterem 20 mg de cloridrato de oxicodona.

Utilizando a seguinte metodologia de dissolução, analisaram-se as cápsulas anteriores:

1. Método II das Pás em aparelho do tipo da USP, 100 rpm à temperatura de 37 °C
2. Meios - Ou 900 ml de suco gástrico artificial [SGF (simulated gastric fluid)], pH 1,2 sem enzima, ou 900 ml de suco intestinal artificial [SIF (simulated intestinal fluid)], pH 7,5 sem enzima.
3. Método analítico - Cromatografia líquida de alta resolução.

Os resultados de dissolução estão apresentados no Quadro 13a seguinte:

**QUADRO 13a**

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	18	24
% Média dissolvida (SGF)	13	20	29	41	51	62	71
% Média dissolvida (SIF)	14	21	31	44	57	68	80

Ex. 14 Para preparar um comprimido de cloridrato de oxicodona de libertação controlada que se dissolva preferivelmente em um pH baixo, utiliza-se a seguinte fórmula:

**QUADRO 14**

Componentes	Amt (mg)/Comprimido	Porcentagem na Fórmula
Cloridrato de Oxycodona	40	30,8
Eudragit RS30D	14	10,8
Lactose Seca por Atomização	35,25	27,1
PVP	5	3,9
Triacetina	2	1,5
Álcool Estearílico	25	19,2
Talco	2,5	1,9
Estearato de Magnésio	1,25	0,9
Revestimento em Película	5	3,9
Total	130	100

**Processo de Fabricação Integral**

1. Misture o Eudragit RS30D (suspensão) e a Triacetina durante 5 minutos.
2. Coloque a lactose seca por atomização, o cloridrato de oxycodona e a PVP em uma estufa de leito fluido.
3. Atomize a suspensão sobre os pós em uma estufa de leito fluido.
4. Passe o granulado através de um moinho Comil para reduzir os grumos.
5. Funda o álcool estearílico à temperatura de 70 °C.
6. Incorpore o álcool estearílico amolecido no granulado seco em um Misturador Collete.
7. Transfira o granulado ceroso para um tabuleiro de arrefecimento e deixe o granulado congelar.
8. Passe o granulado através de um moinho Comil.
9. Misture o granulado ceroso com talco e estearato de magnésio em um Misturador Collete.
10. Comprima o granulado lubrificado utilizando uma máquina de compressão rotativa.
11. Aplique um revestimento em película sobre os comprimidos.

Analisaram-se depois esses comprimidos utilizando a seguinte metodologia de dissolução descrita no Exemplo 13.

Os comprimidos anteriores apresentaram os seguintes resultados de dissolução:

**QUADRO 14a**

Tempo (horas)	1	2	4	8	12
% Média dissolvida (SGF)	39	53	70	90	99
% Média dissolvida (SIF)	35	48	65	83	93

**EXEMPLOS 15 a 19**

**FORMULAÇÕES DE HIDROMORFONA DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA**

Ex. 15 a 16. Ao cloridrato de hidromorfona aplicou-se a fórmula utilizada no Ex. 6. Devido à elevada potência da hidromorfona, utilizaram-se apenas 8 mg do fármaco. Os 52 mg em falta substituíram-se por 52 mg de talco (Ex. 16) ou 52 mg de excipientes (Ex. 15). Os resultados estão apresentados na Figura 8.

<b>EX. 15                      QUADRO 15</b>	
<b>Composição</b>	<b>Amt. (mg) por Cápsula</b>
Cloridrato de Hidromorfona	8
Eudragit RSPO	67,2
Eudragit L-100	11,2
Ácido esteárico	33,6
Total	120

EX. 16 QUADRO 16	
Composição	Amt. (mg) por Cápsula
Cloridrato de Hidromorfona	8
Eudragit RSPO	36
Eudragit L-100	6
Ácido esteárico	18
Talco	52
Total	120

Ex. 17 Utilizando a tecnologia descrita no Exemplo 6 prepararam-se cápsulas de cloridrato de hidromorfona para administrar uma vez por dia com a fórmula descrita no seguinte Quadro 17.

QUADRO 17

Componentes	Amt (mg)/Cápsula	Porcentagem na Fórmula
Cloridrato de Hidromorfona	8	10
Eudragit RSPO	53	66,25
Álcool Estearílico	19	23,75
Total	80	100

O processo de fabrico dos microgrânulos ("pellets") é igual ao descrito no Exemplo 6. No entanto, prepararam-se microgrânulos ("pellets") de 1,0 mm de diâmetro e de 1,0 mm de comprimento. Cada cápsula acondiciona 80 mg de microgrânulos ("pellets") e contém 8 mg de cloridrato de hidromorfona.

Analisaram-se as cápsulas anteriores utilizando a metodologia de dissolução descrita no Exemplo 6.

Nas cápsulas anteriores observaram-se os resultados de dissolução apresentados no Quadro 17a seguinte:

**QUADRO 17a**

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	18	24
% Média dissolvida	17	28	32	45	56	69	82

Ex. 18 Fabricaram-se cápsulas de Cloridrato de Hidromorfona para administrar uma vez por dia com a fórmula descrita no seguinte Quadro 18 conforme o segundo exemplo da tecnologia descrita no Exemplo 6.

**QUADRO 18**

Componentes	Amt (mg)/Cápsula	Porcentagem na Fórmula
Cloridrato de Hidromorfona	8	10
Eudragit RSPO	48	60
Álcool Estearílico	24	30
Total	80	100

O processo de fabrico dos microgrânulos ("pellets") e o método de dissolução são iguais aos descritos no Exemplo 6.

Observou-se que as cápsulas anteriores apresentam os resultados de dissolução descritos no Quadro 18a seguinte:

**QUADRO 18a**

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	18	24
% Média dissolvida	23	29	40	56	69	84	96

Ex. 19 De acordo com o método descrito no Exemplo 6, fabricaram-se cápsulas de cloridrato de hidromorfona, para se administrarem uma vez por dia, com a seguinte fórmula.

**QUADRO 19**

Componentes	Amt (mg)/Cápsula	Porcentagem na Fórmula
Cloridrato de Hidromorfona	8	10
Eudragit RSPO	41,5	51,9
Eudragit L-100	8,5	10,6
Ácido Estearílico	22	27,5
Total	80	100

O processo de fabrico dos microgrânulos ("pellets") e o método de dissolução são iguais aos descritos no Exemplo 6.

Observou-se que as cápsulas anteriores apresentam os seguintes resultados de dissolução.

**QUADRO 19a**

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	18	24
% Média dissolvida	4	14	36	52	64	75	84

**EXEMPLO 20 (Exemplo de referência)**

Nesse Exemplo, realizou-se um estudo de biodisponibilidade. Administraram-se formulações de sulfato de morfina do Exemplo 3 a catorze indivíduos. Os resultados estão apresentados no Quadro 20 seguinte e na Figura 10.

Quadro 20			
Grupo	AUC	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Exemplo 3, em jejum	230	15,7	2,1
Exemplo 3, alimentados	213	14,0	3,2

A partir dos dados anteriores, pode observar-se que sem a acção dos alimentos a formulação constitui a candidata ideal a produto de libertação prolongada ou a produto de uma única administração diária.

**EXEMPLO 21 (Exemplo de referência)**

Biodisponibilidade de cápsulas com 60 mg de sulfato de morfina sob a forma de partículas múltiplas obtidas por extrusão de uma massa fundida ("melt").

O estudo de biodisponibilidade de cápsulas de morfina do Exemplo 6 realizou-se em 12 voluntários masculinos normais. Administraram-se cápsulas de 60 mg quer na presença quer na ausência de alimentos em uma dose única. Colheram-se periodicamente amostras de sangue para um estudo cruzado de dois braços e dosearam-se relativamente às concentrações de morfina utilizando uma cromatografia gasosa com detecção de massa (GC/MS). A partir dos dados, calcularam-se os seguintes parâmetros farmacocinéticos e apresentaram-se no Quadro 21 seguinte.

**QUADRO 21**

Tratamento	AUC, n.hora/ml	C <sub>max</sub> , n/ml	T <sub>max</sub> , horas
Jejum	228	15,7	2,1
Com alimentos	210	14,0	3,2

Quando se procede à comparação com os níveis sanguíneos de MS Contin®, comprimidos de 30 mg de sulfato de morfina comercializados para se administrarem em uma única dose duas vezes por dia, no estado de jejum, pode observar-se que as cápsulas do Exemplo 6 são apropriadas para se administrarem uma vez por dia. Na 24<sup>a</sup> hora os níveis sanguíneos estão perfeitamente acima dos de MS-Contin e dentro dos limites terapêuticos (Figura 11).

**EXEMPLO 22 (Exemplo de referência)**

**Biodisponibilidade de cápsulas de 20 mg de OXY-MEM**

Em 10 voluntários machos normais realizou-se um estudo de biodisponibilidade de cápsulas de oxicodona dos exemplos 11 e 13. Administraram-se cápsulas do Exemplo 13 quer com quer sem alimentos. Administraram-se cápsulas do exemplo 11 sem alimentos. O estudo realizou-se em um modelo cruzado de quatro braços, de dose única. Colheram-se amostras sanguíneas

periodicamente e analisaram-se relativamente às concentrações de oxicodona utilizando a cromatografia gasosa com detecção de massa (GC/MS).

A partir dos dados, calcularam-se os seguintes parâmetros farmacocinéticos como se apresentam no Quadro 22 que se segue:

**QUADRO 22**

Tratamento	AUC, n.hora/ml	C <sub>max</sub> , n/ml	T <sub>max</sub> , horas
Exemplo 13, em jejum	207	9,7	5,3
Exemplo 13, com alimentos	261	14,8	6,4
Exemplo 11, em jejum	244	12,9	6,0
Oxycontin, em jejum	249	20,8	3,2

A partir dos dados anteriores, pode concluir-se que ambos os Exemplos, 11 e 13, mas especialmente o Exemplo 13, são apropriados para se administrarem uma vez por dia. Isso está graficamente demonstrado na Figura 12.

### **EXEMPLO 23 (Exemplo de referência)**

#### **Biodisponibilidade dos Comprimidos do Exemplo 14.**

Em 25 voluntários normais realizou-se um estudo de biodisponibilidade de comprimidos de oxicodona de libertação controlada. Administraram-se esses comprimidos com ou sem alimentos. O estudo realizou-se segundo um modelo cruzado randomizado, de dose única. Colheram-se amostras de sangue periodicamente e dosearam-se relativamente às concentrações de oxicodona utilizando a cromatografia gasosa com detecção de massa (GC/MS). Na Figura 13 apresentam-se as curvas de concentração plasmática de oxicodona versus o tempo.

A partir dos dados, calcularam-se os seguintes parâmetros farmacocinéticos.

**QUADRO 23**

Tratamento	AUC, ng.hora/ml	C <sub>max</sub> , ng/ml	T <sub>max</sub> , horas
Exemplo 14, em jejum	422	39,3	3,1
Exemplo 14, com alimentos	416	35,3	4,8

Surpreendentemente, observou-se que a preparação de cloridrato de oxicodona de libertação controlada, que se dissolveu preferencialmente em pH baixo não mostrou efectiva perda de vantagens provocada pelos alimentos. A partir dos dados de C<sub>max</sub>, pode observar-se que não existe qualquer alteração significativa nos níveis sanguíneos da oxicodona quando em vez de ingerido em jejum o fármaco foi ingerido com alimentos ( $35,3/39,3 = 0,09$ ). A partir dos dados da AUC [(area under the curve) área sob a curva], parece que a quantidade de fármaco absorvido com ou sem alimentos é similar ( $416/422 = 0,986$ ).

#### **EXEMPLO 24**

##### **Biodisponibilidade de cápsulas de 8 mg de HH-MEM.**

O estudo de biodisponibilidade de cápsulas de hidromorfona dos Exemplos 17 e 18 realizou-se em 12 voluntários machos normais utilizando um estudo cruzado de cinco braços, de dose única. Aos indivíduos administraram-se ou um comprimido de Dilaudid de 8 mg (libertação imediata) ou cápsulas de HH-MEM de 8 mg. Os comprimidos de Dilaudid administraram-se após um jejum nocturno. As cápsulas de MEM administraram-se com ou sem alimentos. Colheram-se amostras de sangue periodicamente e dosearam-se relativamente às

concentrações de hidromorfona utilizando a cromatografia gasosa com detecção de massa (GC/MS). A partir dos dados, calcularam-se os seguintes parâmetros farmacocinéticos.

**QUADRO 24**

Tratamento	AUC, n.hora/ml	C <sub>max</sub> , n/ml	T <sub>max</sub> , horas
Exemplo 17, em jejum	19,23	0,76	3,9
Exemplo 17, com alimentos	21,47	0,93	1,9
Exemplo 18, em jejum	19,00	0,72	6,8
Exemplo 18, com alimentos	20,10	0,75	2,4
Dilaudid, em jejum	14,55	3,69	0,7

A partir dos dados anteriores, ambas as formulações 17 e 18 poderão ser apropriadas para se administrarem uma vez por dia não sendo afectadas pela acção dos alimentos, e de facto o Exemplo 17 parece ideal. Os dados do Exemplo 17 apresentam-se graficamente na Figura 14 e os dados do Exemplo 18 apresentam-se graficamente na Figura 15.

#### **EXEMPLO 25**

**Biodisponibilidade no Estado Estacionário ("Steady State") de cápsulas de 8 mg de HH-MEM.**

Para avaliar os níveis plasmáticos no estado estacionário ("steady state") e o efeito dos alimentos sobre a hidromorfona, realizou-se um estudo cruzado ("cross-over") de dois braços ("two-way") com uma dose unitária em 12 voluntários machos normais. Aos indivíduos administraram-se ou 4 mg de Dilaudid (libertação imediata) de 6 em 6 horas ou 16 mg do conteúdo das cápsulas de acordo com o Exemplo 17 de 24 em 24 horas. As amostras de sangue venoso colheram-se em períodos de tempo pré-determinados. Quantificaram-se as

concentrações plasmáticas de hidromorfona utilizando cromatografia gasosa com detecção de massa (GC/EM).

A partir dos dados do dia 4, calculou-se a sequência de parâmetros farmacocinéticos e registou-se no Quadro 25 seguinte.

**QUADRO 25**

Tratamento	AUC, n.hora/ml	C <sub>max</sub> , n/ml	C <sub>min</sub> , n/ml	T <sub>max</sub> , horas
Exemplo 16	36,08	2,15	1,49	5,8
Dilaudid	33,53	3,44	0,94	1,6

Os resultados estão apresentados graficamente na Figura 16. A partir desses dados pode observar-se que o Exemplo 17 representa um produto ideal para a administração mediante uma toma diária ou de uma única dose ou de uma dose múltipla.

#### **EXEMPLO 26**

##### **Biodisponibilidade de cápsulas de 8 mg de HH-MEM**

Para avaliar a biodisponibilidade e a acção dos alimentos sobre cápsulas de hidromorfona MEM, realizou-se um estudo cross-over ("cruzado") de três braços (three-way") com uma dose unitária em 12 voluntários machos normais. Os indivíduos ingeriram ou 8 mg de um comprimido de Dilaudid (libertação imediata) ou 8 mg de cápsulas de HH-MEM (Exemplo 19). Os comprimidos de Dilaudid administraram-se após um período de jejum nocturno. As cápsulas de MEM administraram-se com ou sem alimentos. As amostras de sangue venoso colheram-se em períodos de tempo pré-determinados. Quantificaram-se as concentrações plasmáticas de hidromorfona utilizando uma cromatografia gasosa com detecção de massa (GC/MS).

A partir dos dados, calcularam-se os seguintes parâmetros farmacocinéticos e apresentaram-se no Quadro 26 seguinte.

**QUADRO 26**

Tratamento	AUC, n.hora/ml	Cmax, n/ml	Tmax, horas
Exemplo 18, em jejum	15,83	0,52	5,6
Exemplo 18, com alimentos	16,55	0,65	4,1
Dilaudid, em jejum	16,54	3,15	0,8

A partir dos dados anteriores pode concluir-se que o produto Hidromorfona para se administrar uma vez por dia pode fabricar-se utilizando componentes muito diferentes dos utilizados nos Exemplos 17 e 18. Esses dados apresentam-se graficamente na Figura 17.

**EXEMPLO 27 (Exemplo de referência)**

**Comprimido de libertação constante ("SR") de 200 mg de cloridrato de tramadol**

A fórmula seguinte utiliza-se para preparar um granulado por extrusão de uma massa fundida ("melt") e um comprimido.

**QUADRO 27**

Componentes	Amt (mg)/Comprimido	Percentagem na Fórmula
Cloridrato de tramadol	200	53,4
Eudragit RSPO	74	19,8
Citrato de tributilo	14,8	4,0
Álcool estearílico	74	19,8
Talco	7,4	2,0
Estearato de magnésio	3,8	1,0
Total	374	100

### **Método de fabrico do granulado**

#### **a. Descrição do sistema extrusor -**

O extrusor de parafuso duplo é constituído por um par de parafusos contra-rotativos e um bloco de barras equipado com zonas de aquecimento/arrefecimento. Sobre um tapete rolante congela-se o extrudido sob a forma de uma fita e corta-se em microgrânulos ("pellets") do tamanho pretendido.

#### **b. Processo de fabrico -**

1. Misture o fármaco e todos os excipientes em um misturador apropriado.
2. Coloque a mistura em um alimentador de pós.
3. Ajuste as temperaturas das zonas de aquecimento do extrusor até aproximadamente 65 °C.
4. Ajuste a velocidade de rotação do parafuso do extrusor até 40 rpm.
5. Ligue o alimentador e o tapete rolante.
6. Após a fusão dos excipientes e a incorporação do fármaco na mistura fundida, submeta a extrusão a massa viscosa sob a forma de tiras semelhantes a "esparguete".
7. Congele o extrudido e endureça-o ao mesmo tempo que o transporta em um tapete rolante.
8. Corte o extrudido sob a forma de tiras em microgrânulos ("pellets") de 2 mm de diâmetro e com 2 a 8 cm de comprimento.

### **Compressão**

Trituraram-se os microgrânulos ("pellets") em grânulos por meio de um tamis apropriado. Misturou-se o granulado com

talco e estearato de magnésio. Comprimiu-se seguidamente a mistura em comprimidos com a forma de cápsulas.

#### Método de Dissolução

1. Aparelho USP Tipo II (pás), 100 rpm à temperatura de 37 °C.
2. Colocou-se um comprimido em um clip que permite assegurar a imersão do comprimido e introduziu-se em cada um dos recipientes.
3. Meios - 900 ml de tampão fosfato pH 6,5.
4. Método analítico - Cromatografia líquida de alta resolução.

Observou-se que os comprimidos anteriores apresentam os seguintes resultados de dissolução:

QUADRO 27a

Tempo (horas)	1	2	4	8	12	18	24
% Média dissolvida	24	33	45	61	71	82	88

#### EXEMPLO 28 (Exemplo de referência)

Comprimido de libertação constante ("SR") de 200 mg de cloridrato de tramadol

A fórmula seguinte utiliza-se para preparar um granulado por extrusão de uma massa fundida ("melt") e um comprimido com um perfil de dissolução mais lento do que o do exemplo 27.

QUADRO 28

Componentes	Amt (mg)/Comprimido	Porcentagem na Fórmula
Cloridrato de tramadol	200	44,1
Etilcelulose	110	24,3

Citrato de tributilo	22	4,9
Álcool estearílico	110	24,3
Talco	7,4	1,6
Estearato de magnésio	3,8	0,8
<b>Total</b>	<b>453,2</b>	<b>100</b>

O processo de fabrico e o método de dissolução são iguais aos descritos no exemplo 27. Meios de dissolução adicionais utilizados incluem suco gástrico artificial (SGF) pH 1,2 sem enzima, suco gástrico intestinal artificial (SIF) pH 7,5 sem enzima, e tampão fosfato pH 4.

Observou-se que os comprimidos anteriores apresentam os seguintes resultados de dissolução:

**QUADRO 28a**

Tempo (horas)		1	2	4	8	12	18	24	
% Média dissolvida	SGF	18	26	35	49	59	70	80	
	pH4	17	25	34	49	60	73	83	
	pH6,5		17	23	33	46	57	70	81
			17	23	32	45	56	68	78

Os resultados mostram que os perfis de dissolução dos comprimidos de libertação constante ("SR") de Tramadol em meios de diferentes valores de pH são similares. Com base na nossa experiência com fórmulas similares de outros opiáceos, a fórmula que revela um perfil de dissolução independente do pH proporcionará um consistente perfil de libertação do fármaco *in vivo* sem acção dos alimentos.

Lisboa, 21 de Agosto de 2008

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma posológica analgésica oral de libertação constante ("sustained release"), que compreende um extrudido medicamentoso derivado de uma massa fundida ("melt") que inclui 4 mg a 64 mg de cloridrato de hidromorfona ou de um seu sal dispersos em uma matriz, em que a citada matriz compreende pelo menos um material hidrófobo e um segundo agente retardante escolhido entre ceras, álcoois gordos, ácidos gordos e suas misturas.
2. Forma posológica de acordo com a reivindicação 1., em que o extrudido se apresenta sob a forma de partículas múltiplas.
3. Forma posológica de acordo com a reivindicação 2., em que as partículas múltiplas se obtêm mediante o corte de uma fita de extrudido com um diâmetro de 0,1 a 5 mm.
4. Forma posológica de acordo com a reivindicação 2. ou 3., em que as partículas múltiplas têm um comprimento de 0,1 a 12 mm e um diâmetro de 0,1 a 5 mm.
5. Forma posológica de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 4., em que se escolhe pelo menos um material hidrófobo no grupo constituído por alquilceluloses, polímeros e copolímeros dos ácidos acrílico e metacrílico, goma laca, zeína, óleo de rícino hidrogenado ou um óleo vegetal hidrogenado, ou suas misturas.
6. Forma posológica de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 4., em que pelo menos um material hidrófobo é a etilcelulose.

7. Forma posológica de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 6., em que a matriz compreende outros materiais escolhidos no grupo constituído por diluentes, lubrificantes, aglutinantes, adjuvantes de granulação, corantes, aromatizantes e lubrificantes que são convencionais na arte farmacêutica.

8. Forma posológica de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 7., em que a forma posológica compreende o extrudido sob a forma de partículas múltiplas cobertas com um revestimento de libertação constante (sustained release).

9. Forma posológica de acordo com a reivindicação 8., em que o revestimento inclui um material hidrófobo.

10. Forma posológica de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 9., em que a forma posológica é uma cápsula.

11. Forma posológica de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 10., que proporciona um efeito analgésico durante pelo menos 8 horas após administração a um doente humano.

12. Forma posológica de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 10., que proporciona um efeito analgésico durante pelo menos 12 horas após administração a um doente humano.

13. Forma posológica de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 10., que proporciona um efeito analgésico durante aproximadamente 24 horas após a administração a um doente humano.

FIG. 1

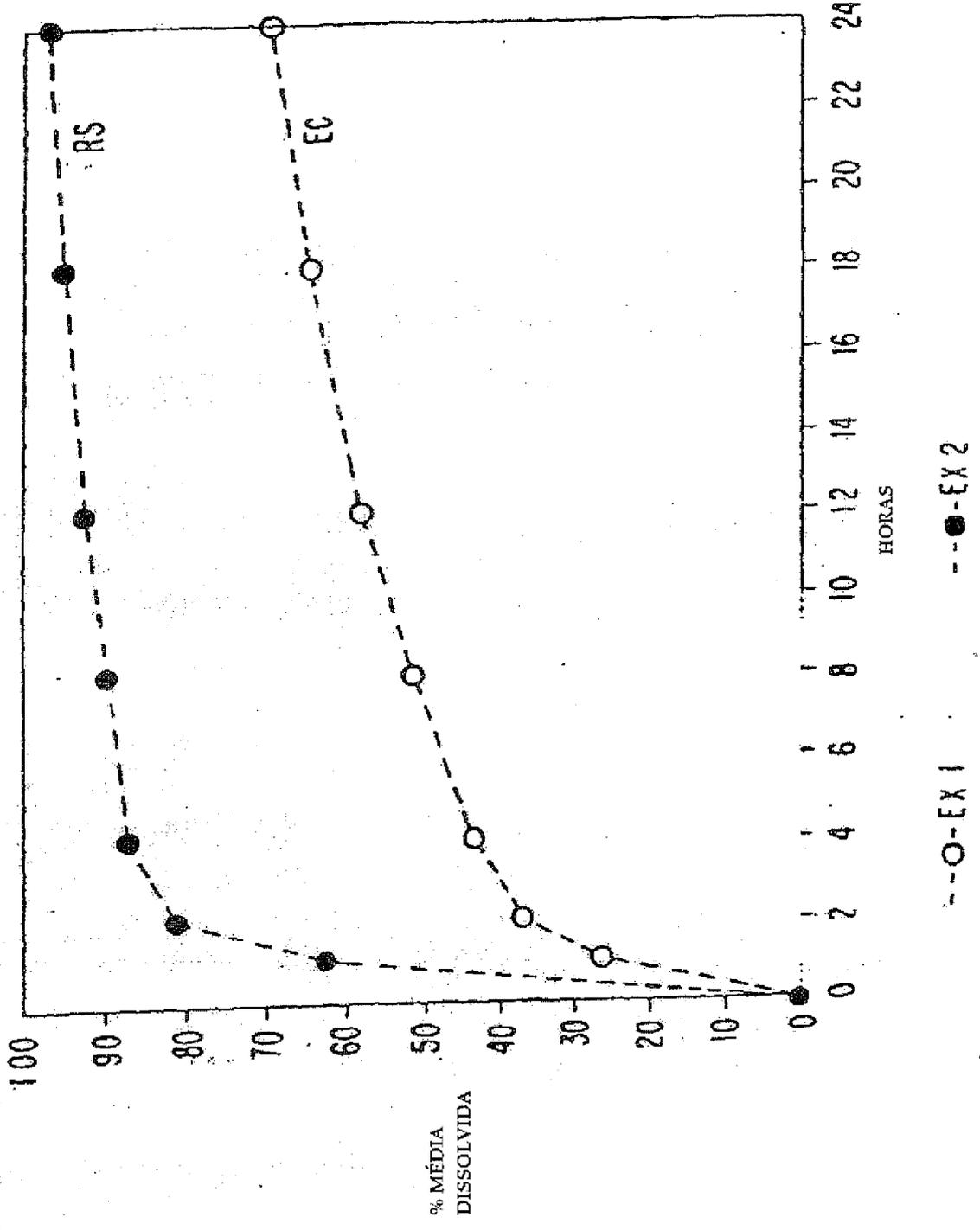


FIG. 2

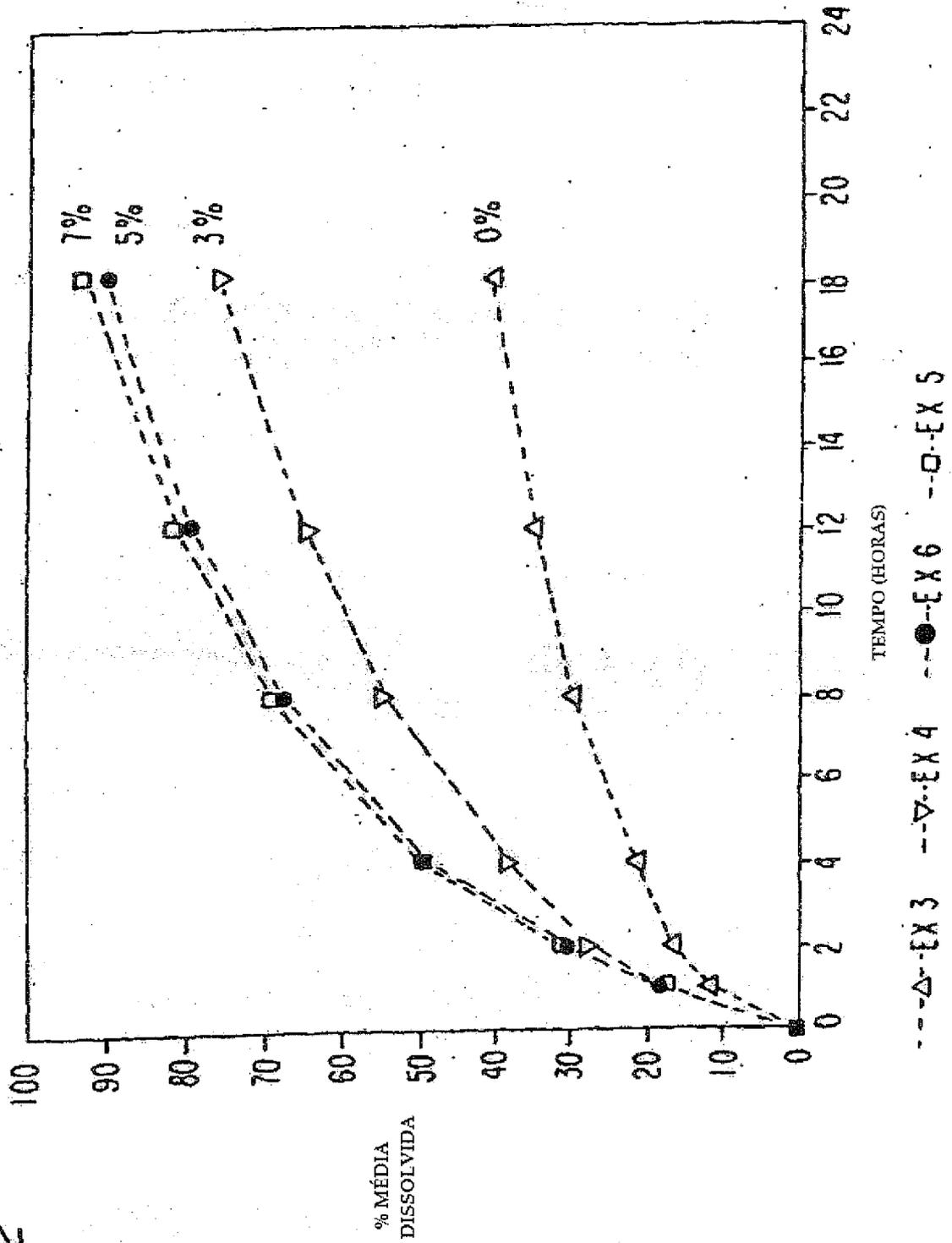


FIG. 3

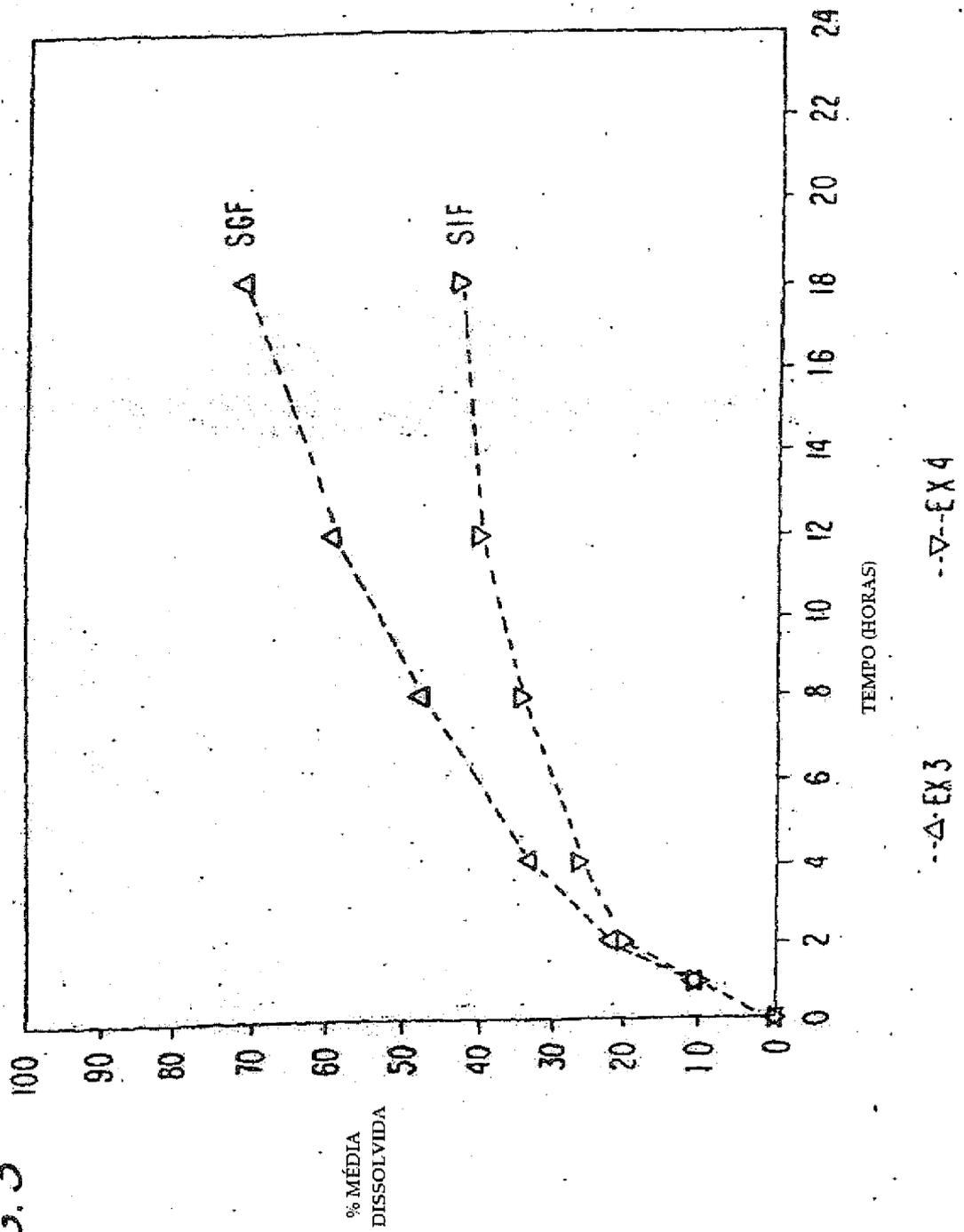


FIG.4

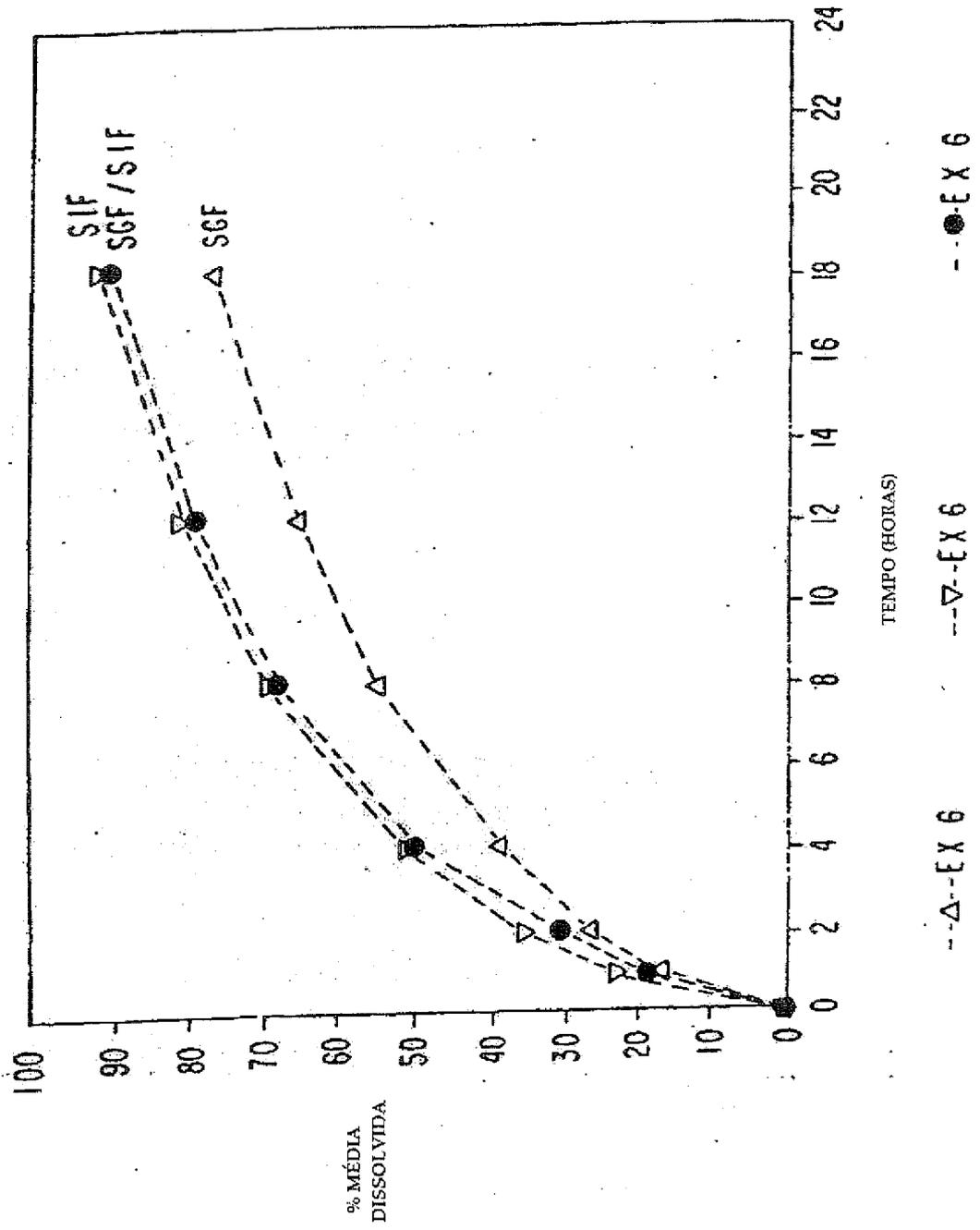


FIG.5

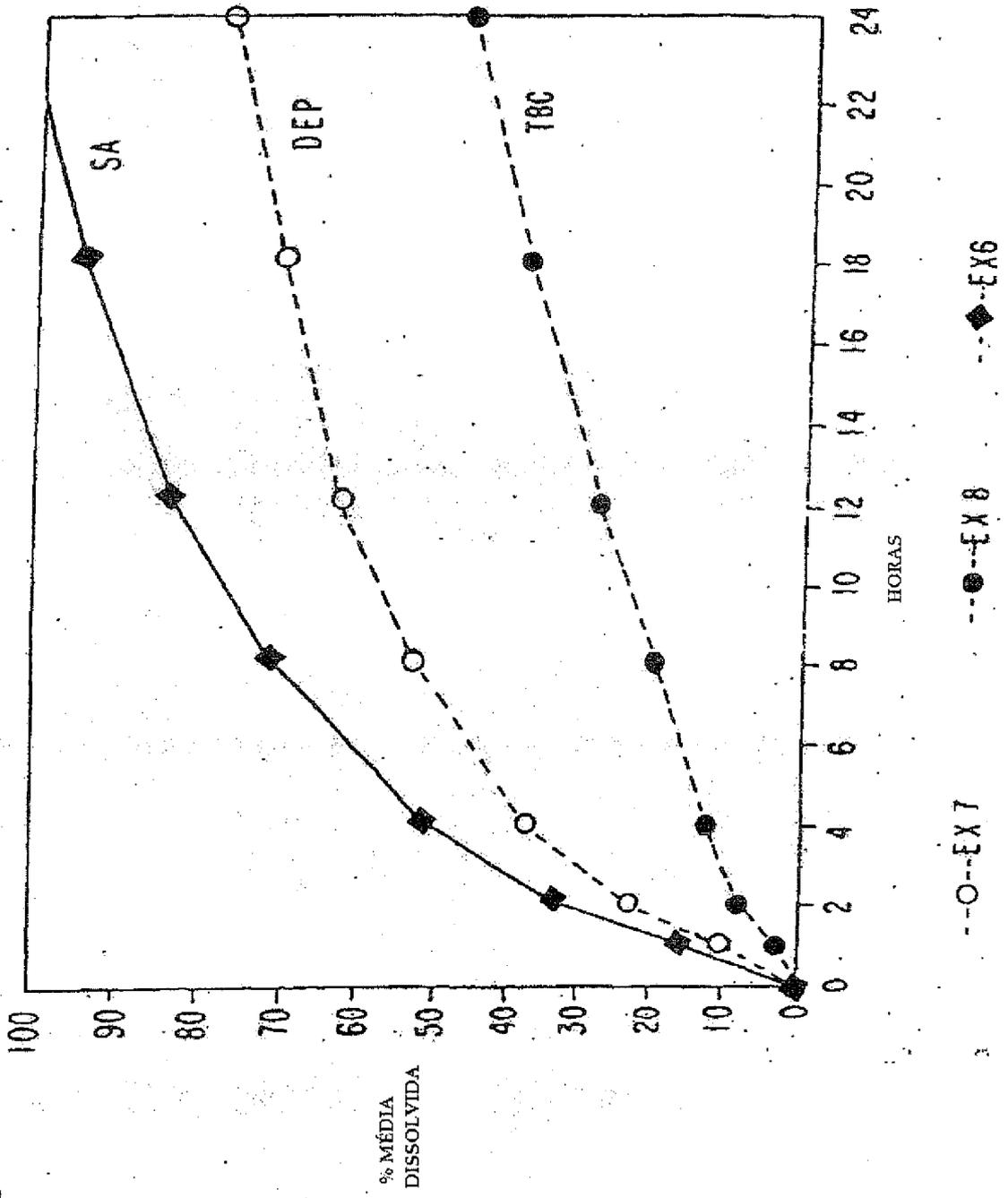


FIG. 6

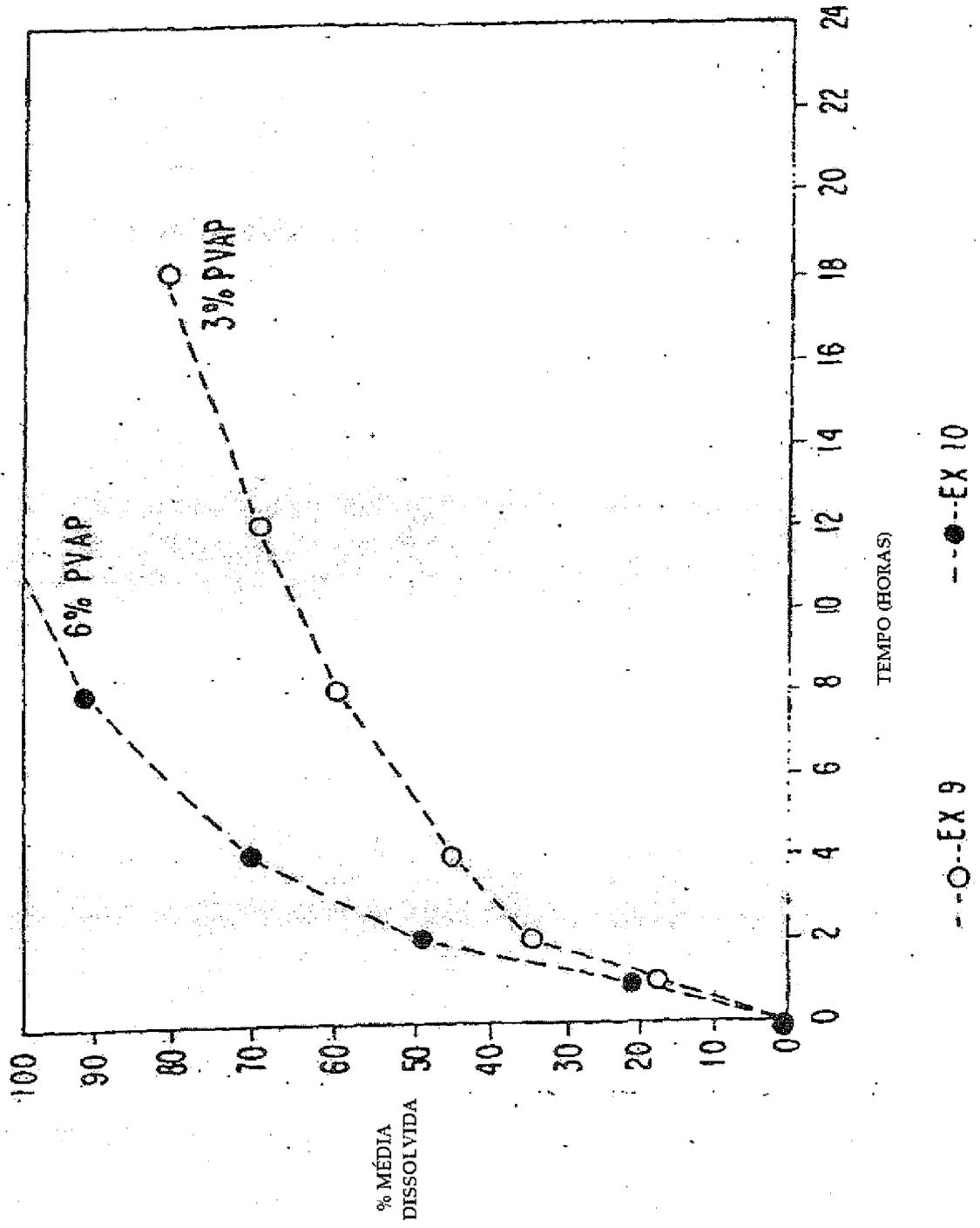


FIG. 7.

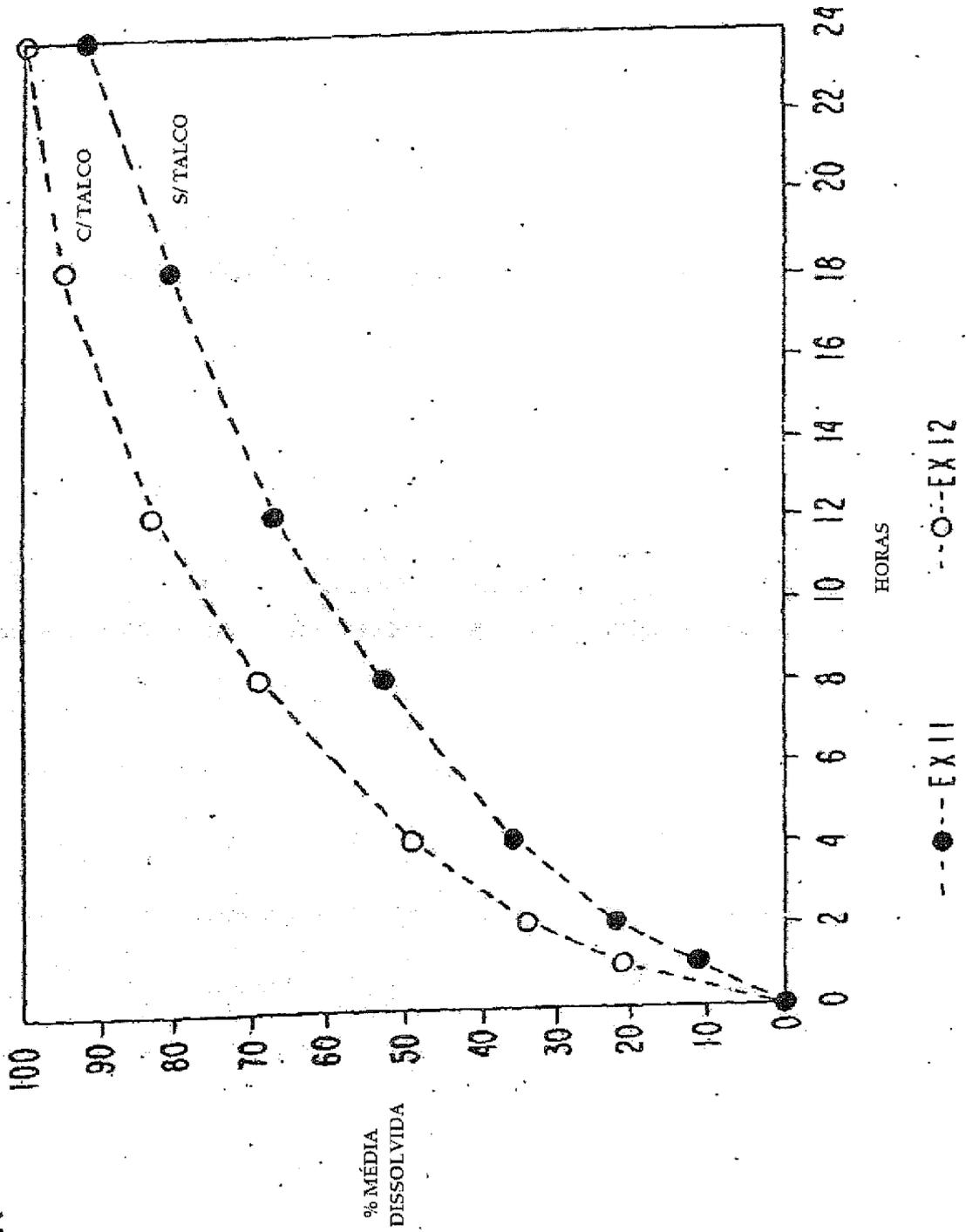
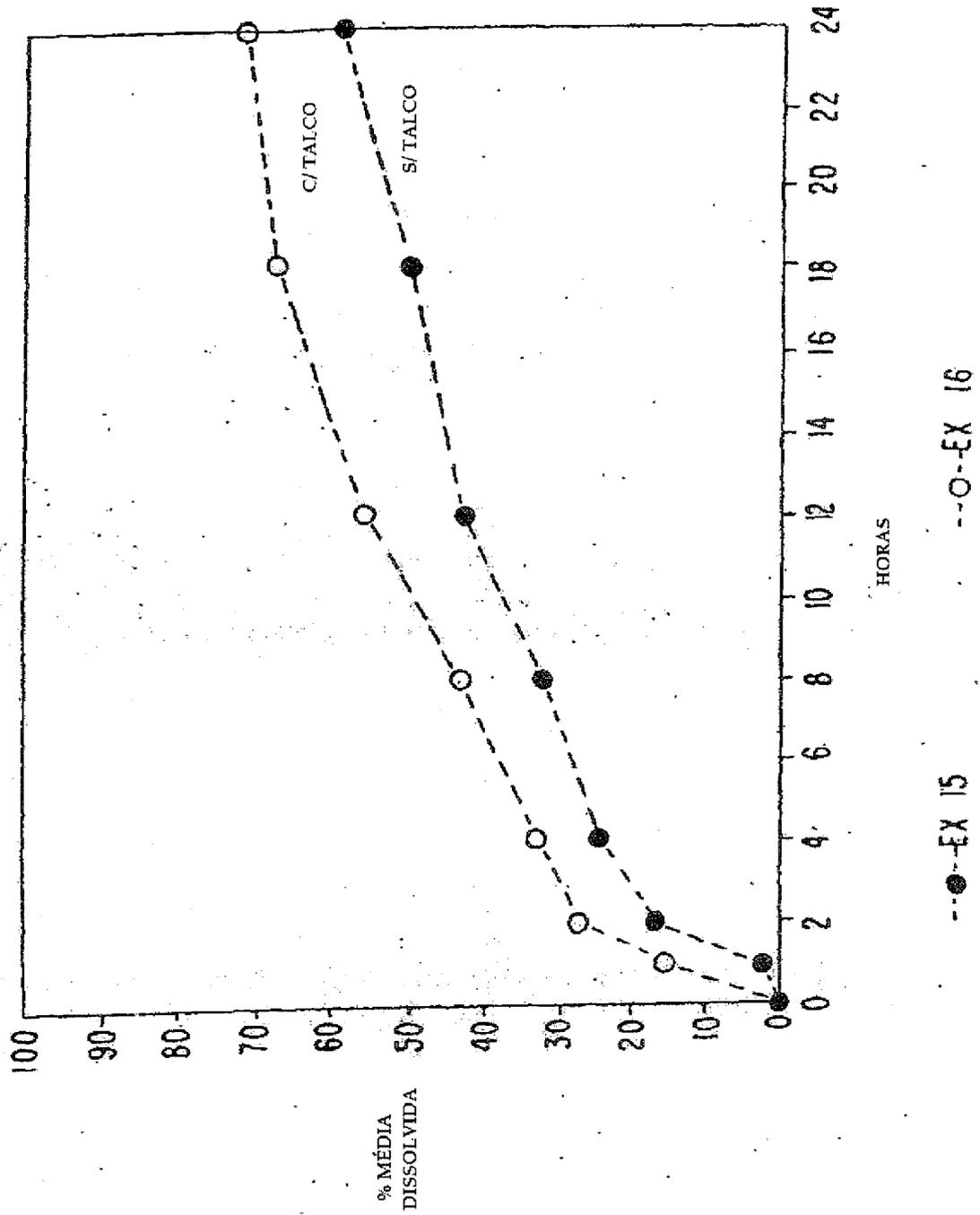


FIG.8



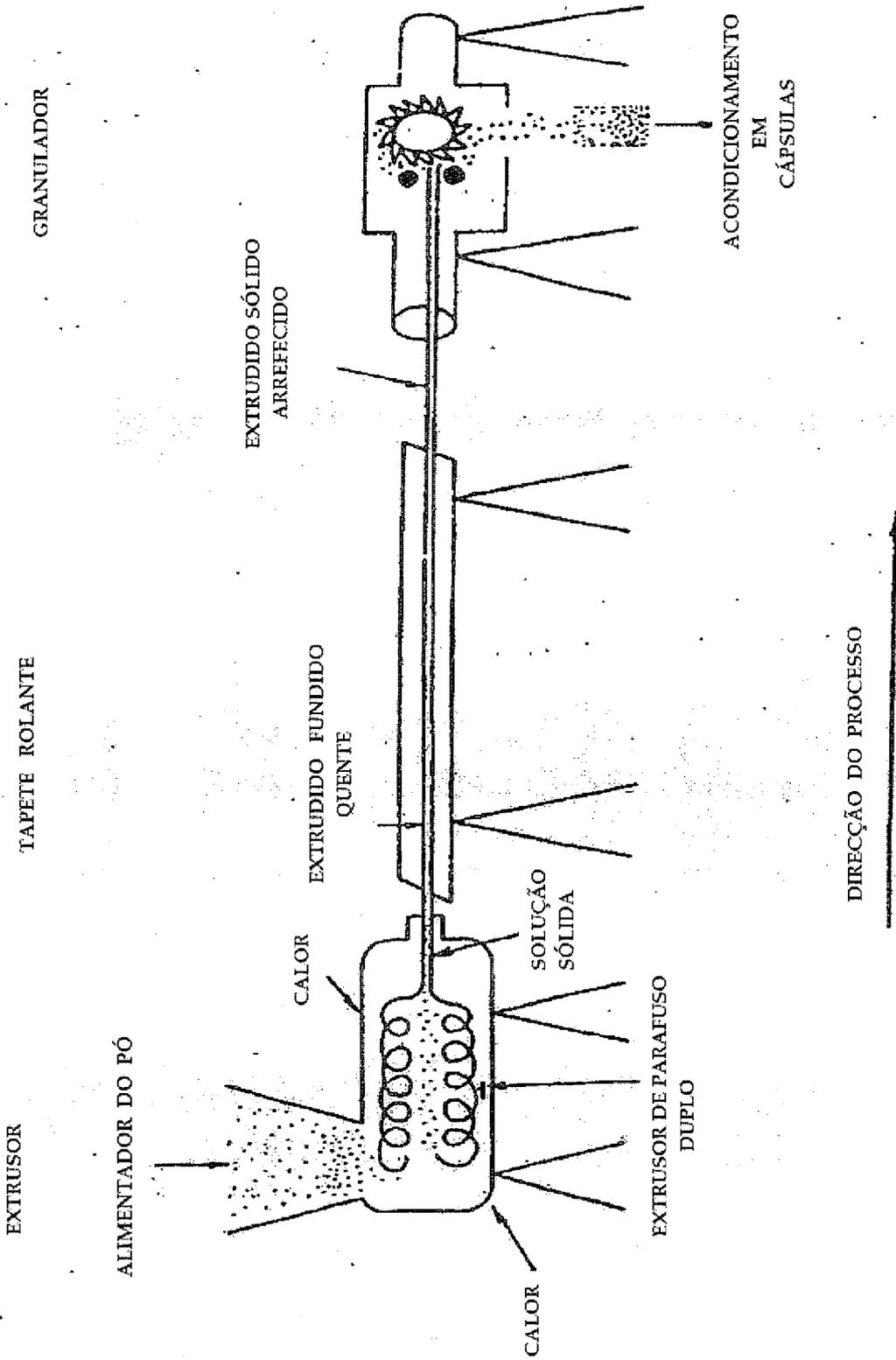


FIG.9

EXTRUSOR

ALIMENTADOR DO PÓ

TAPETE ROLANTE

GRANULADOR

EXTRUDIDO SÓLIDO  
ARREFECIDO

EXTRUDIDO FUNDIDO  
QUENTE

CALOR

CALOR

SOLUÇÃO  
SÓLIDA

EXTRUSOR DE PARAFUSO  
DUPLO

ACONDICIONAMENTO  
EM  
CÁPSULAS

DIREÇÃO DO PROCESSO

FIG. 10

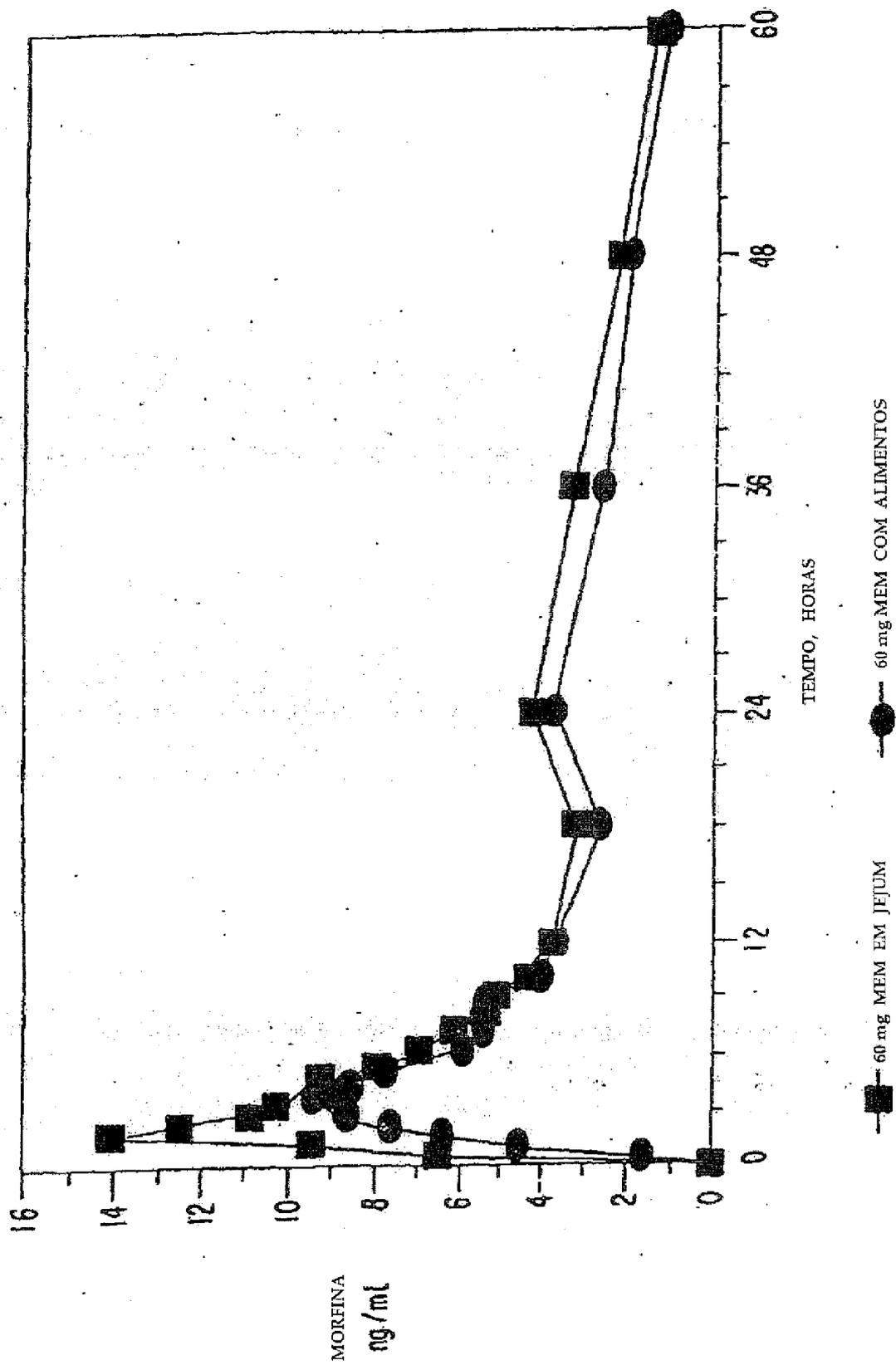


FIG. 11

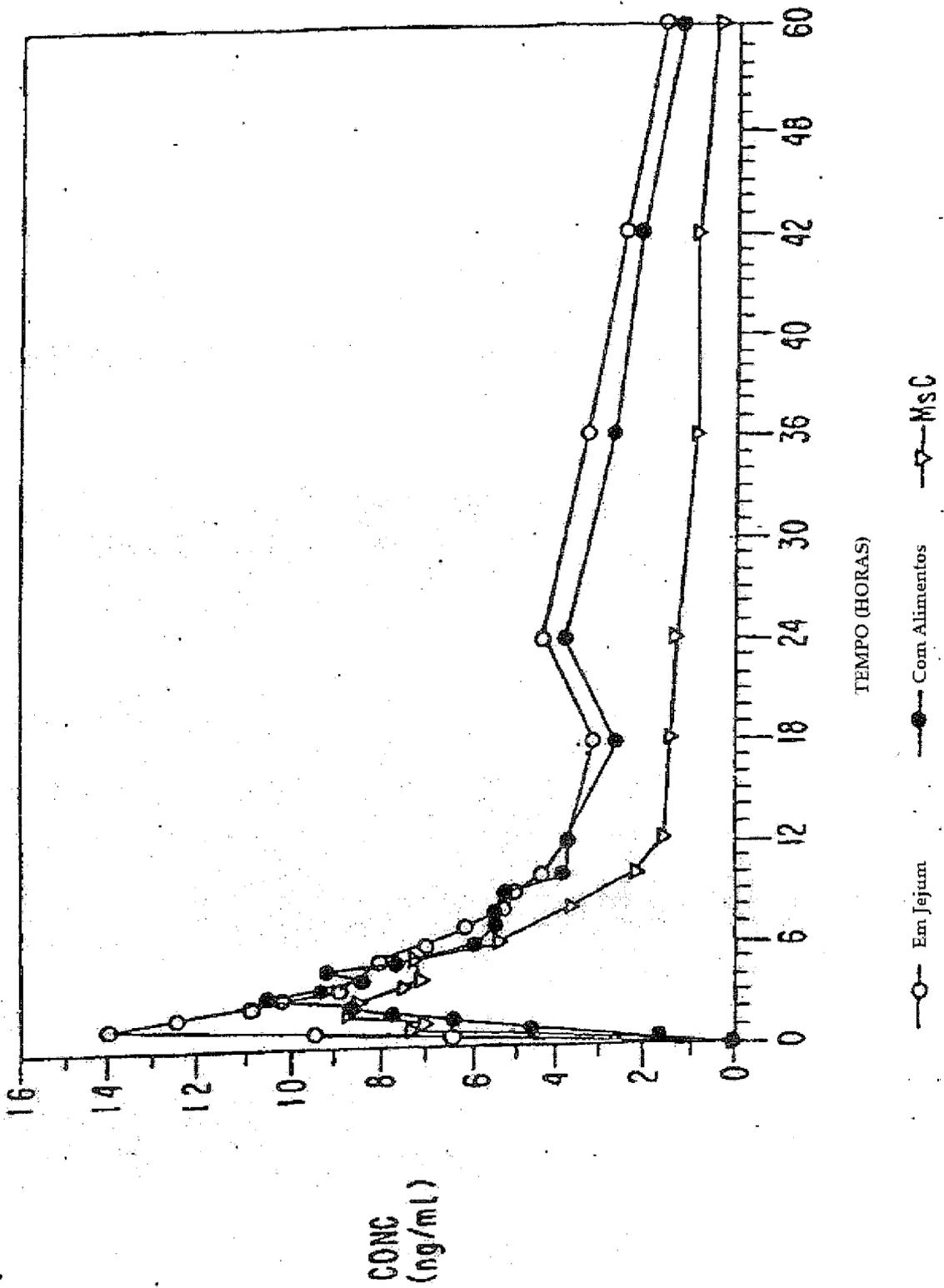


FIG. 12

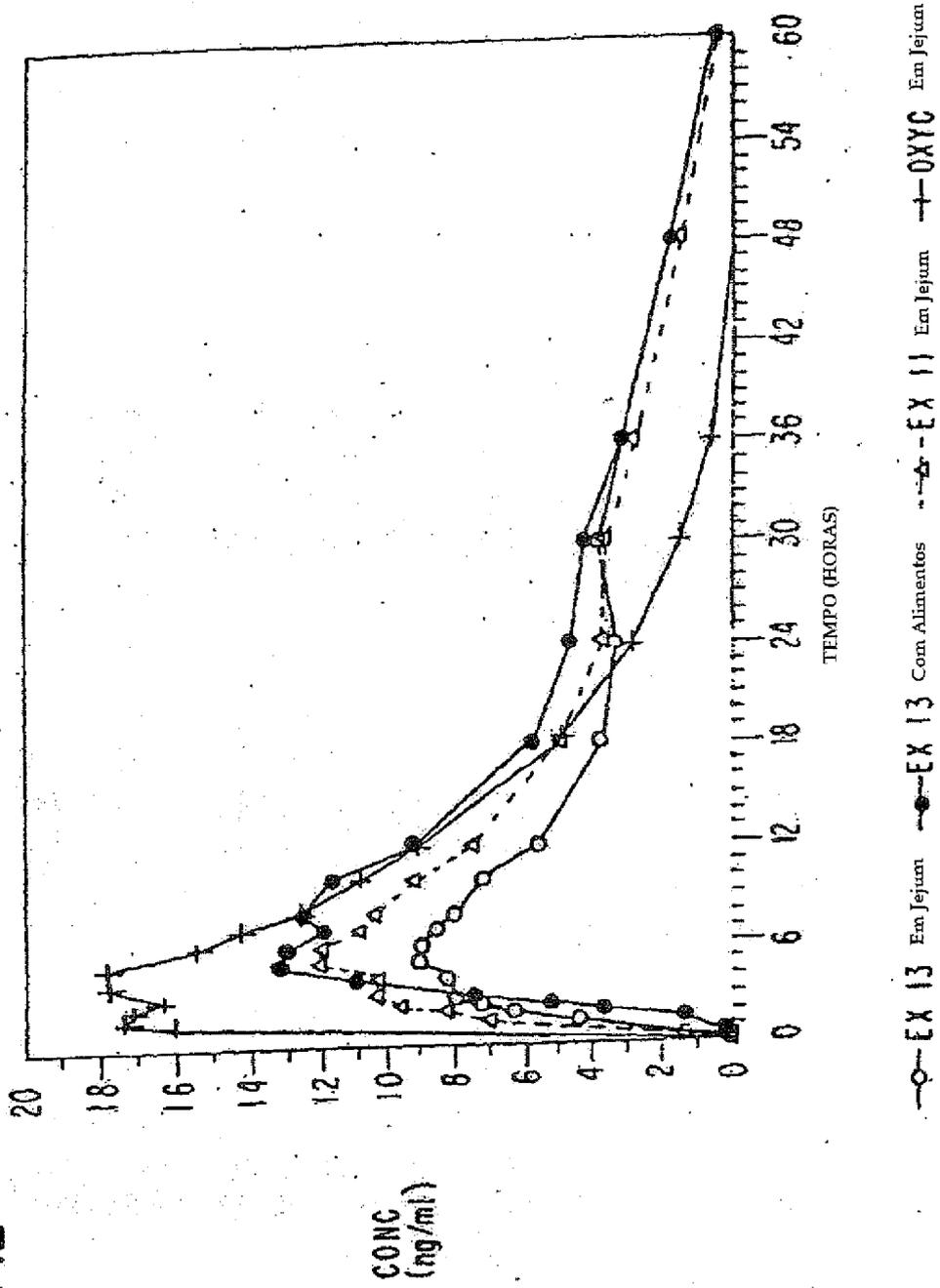


FIG. 13

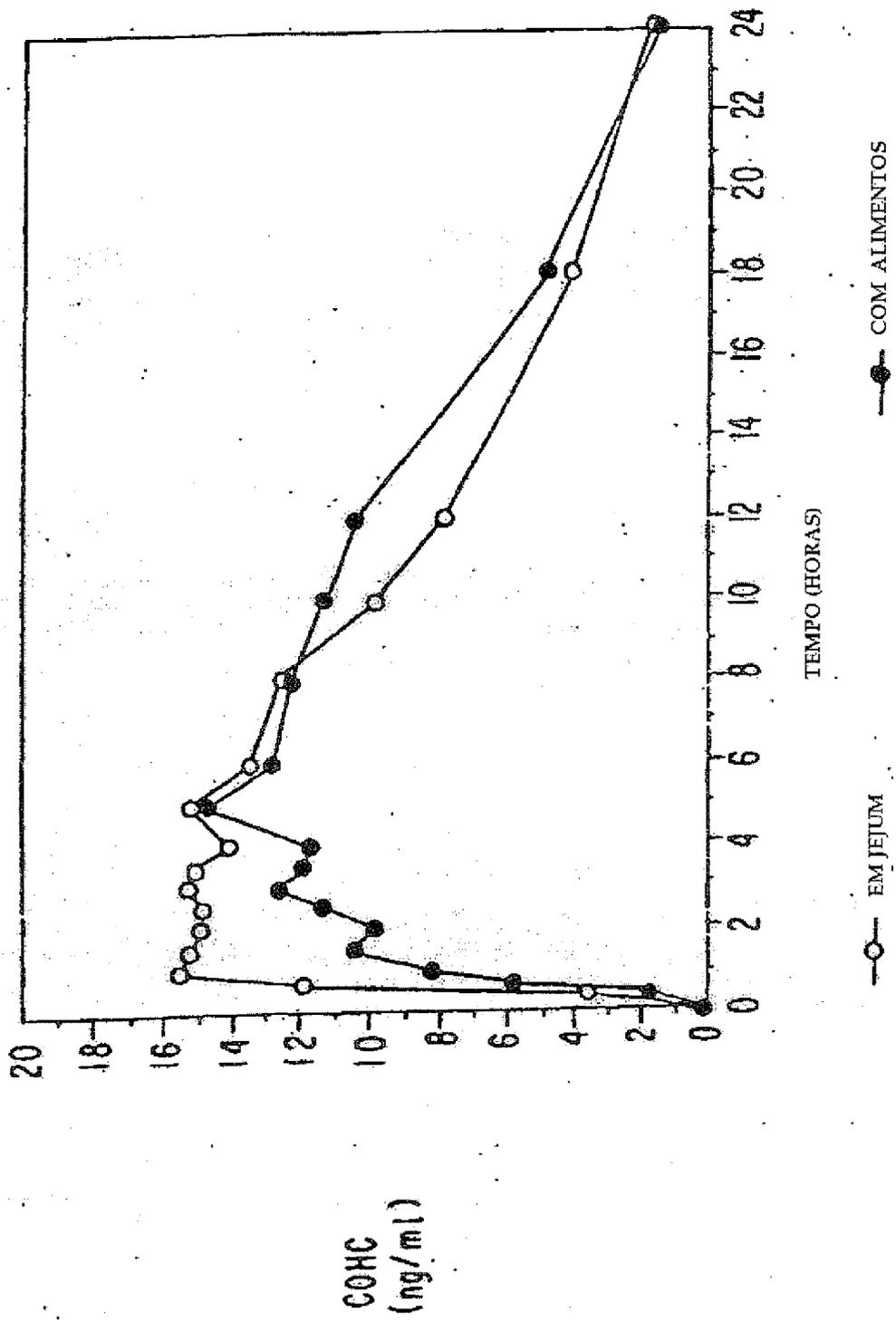


FIG. 14

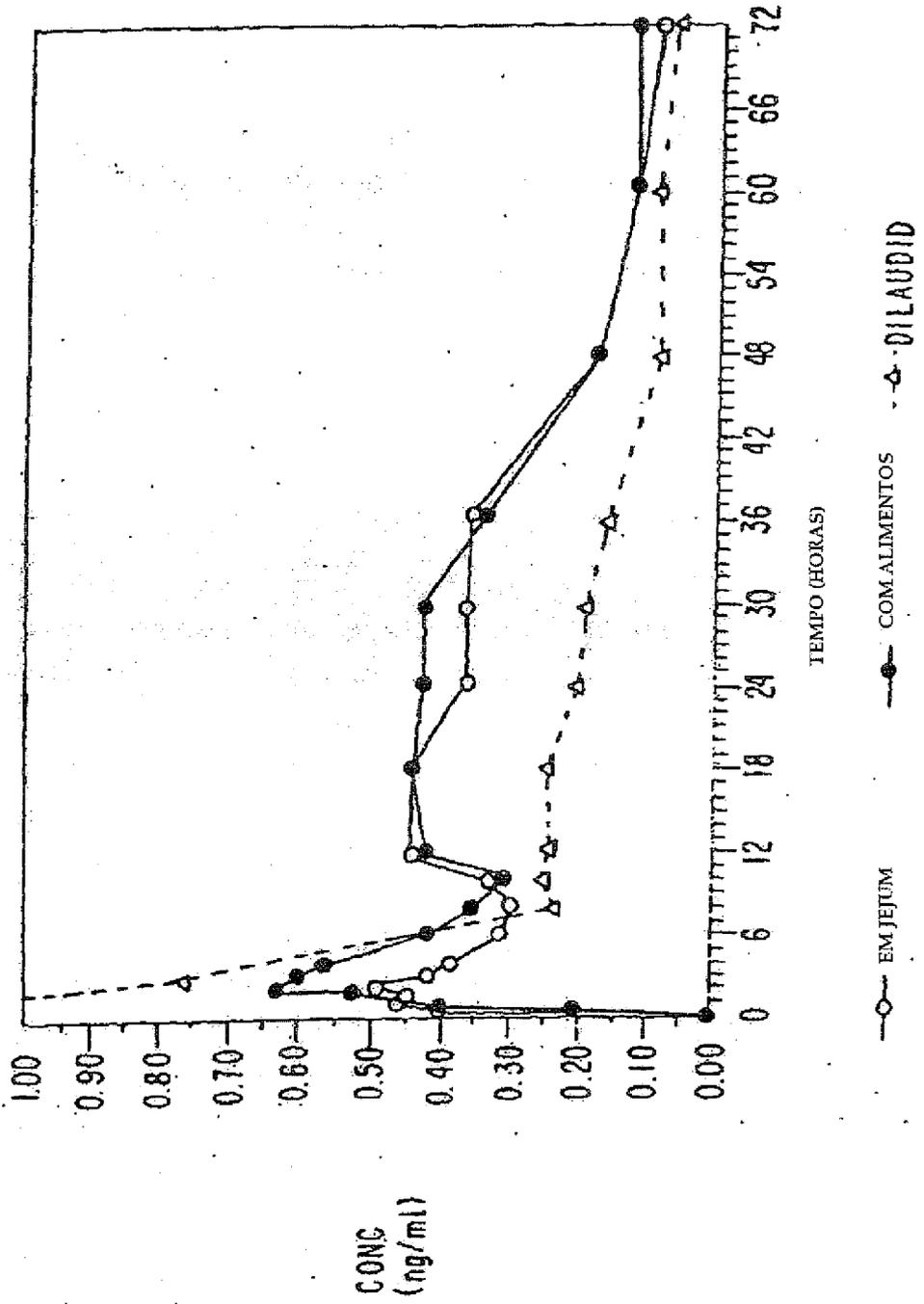


FIG. 15

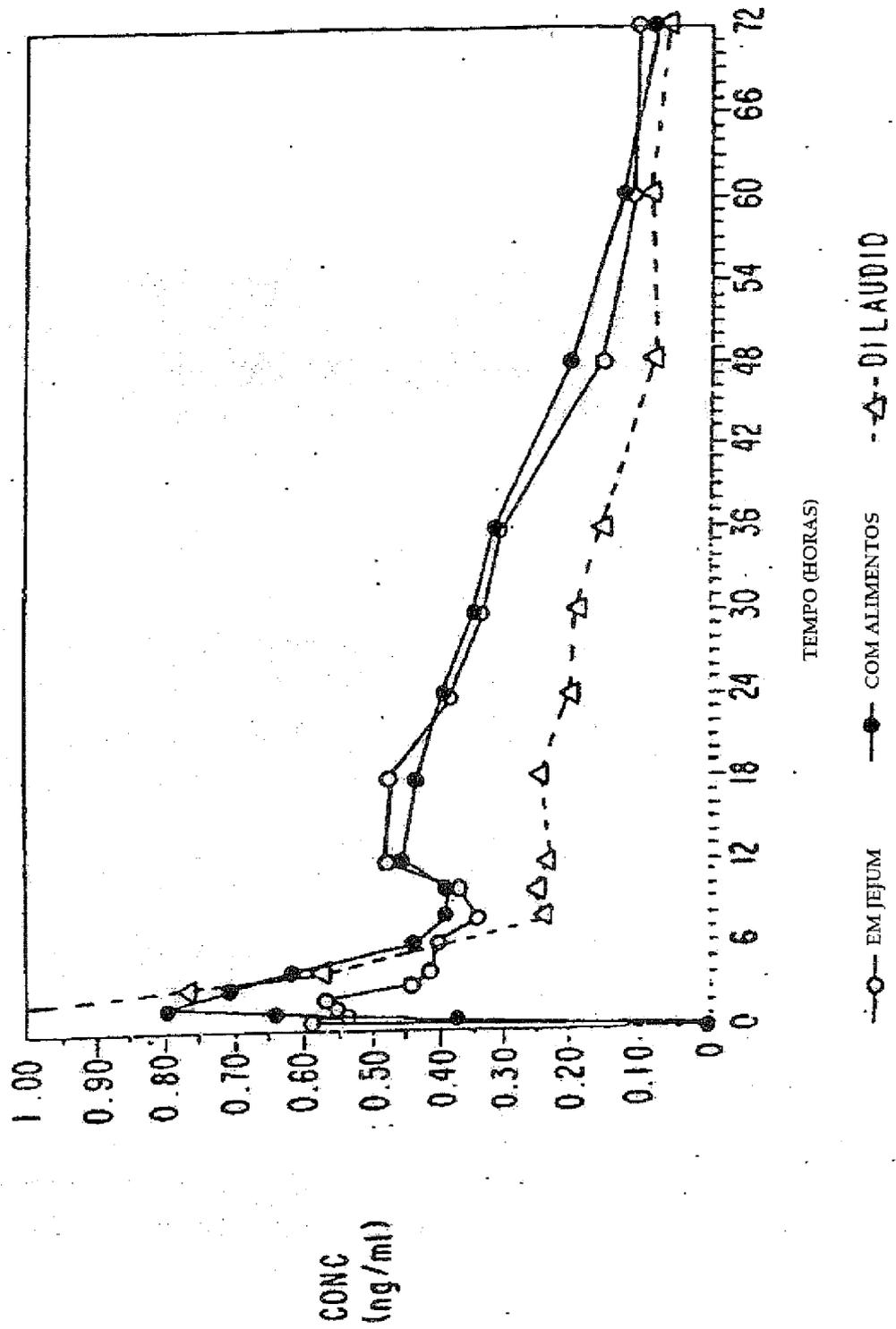


FIG. 16

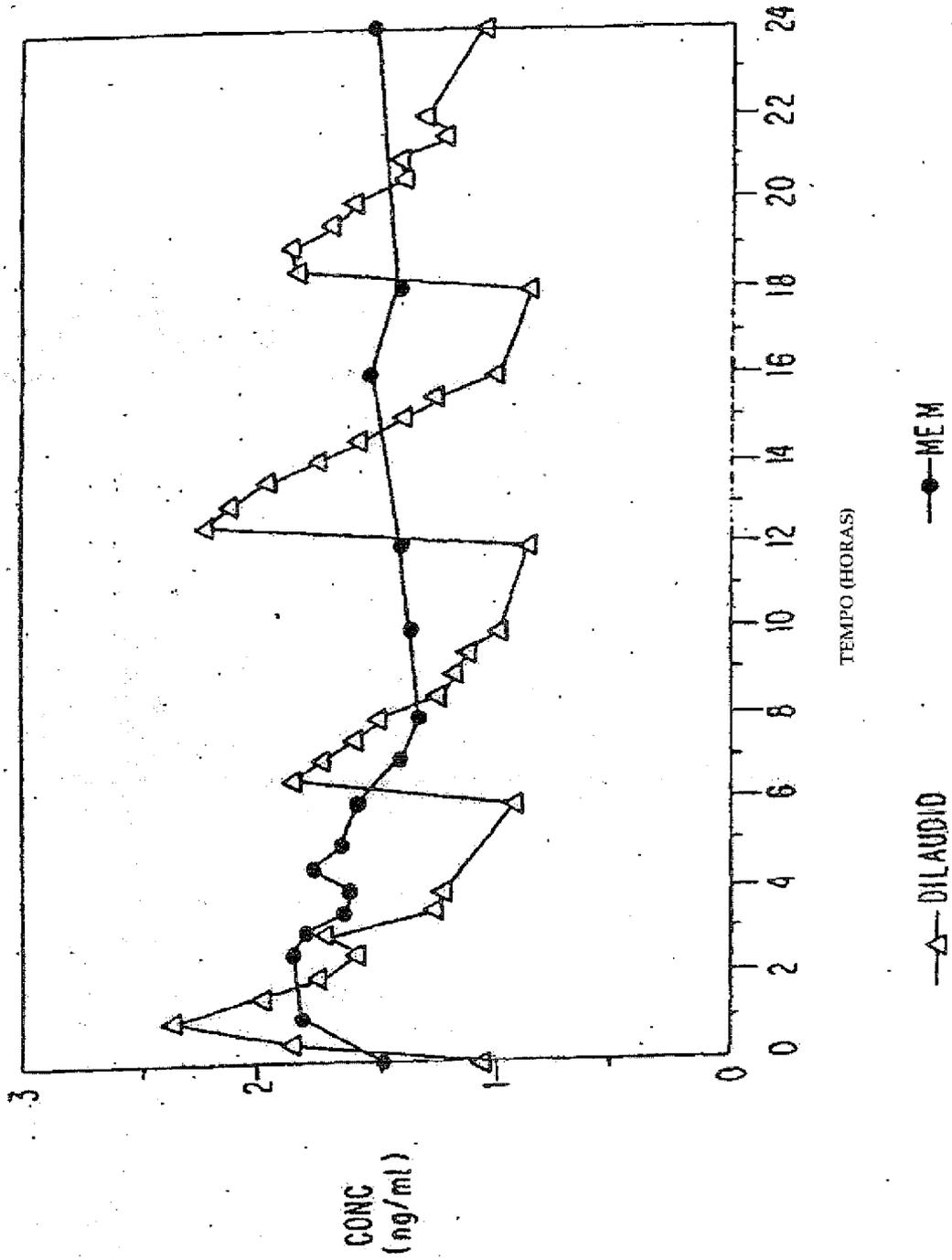


FIG. 17

