



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

**(21) PI 0806876-3 A2**



\* B R P I 0 8 0 6 8 7 6 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 22/01/2008  
**(43) Data da Publicação: 29/04/2014**  
**(RPI 2260)**

**(51) Int.Cl.:**  
A61K 9/22  
A61K 9/52

**(54) Título:** FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS  
MULTIFÁSICAS DE FÁRMACOS POBREMENTE  
SOLÚVEIS EM ÁGUA PARA VARIABILIDADE  
REDUZIDA DE ALIMENTAÇÃO/JEJUM E  
BIODISPONIBILIDADE ORAL APRIMORADA

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 22/01/2007 US 60/881.470

**(73) Titular(es):** Novavax, Inc.

**(72) Inventor(es):** Dinesh Shenoy, Robert Lee

**(74) Procurador(es):** Nellie Anne Daniel-Shores

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2008051639 de  
22/01/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/091855de  
31/07/2008

**"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS MULTIFÁSICAS DE FÁRMACOS POBREMENTE SOLÚVEIS EM ÁGUA PARA VARIABILIDADE REDUZIDA DE ALIMENTAÇÃO/JEJUM E BIODISPONIBILIDADE ORAL APRIMORADA"**

**REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS**

5 O presente pedido reivindica os benefícios do Pedido de Patente US Provisório número de série 60/881,470, intitulado "Multi-phasic Pharmaceutical Formulações of Poorly Water-soluble Drugs for Reduced Fed/Fasted Variability and Improved Oral Bioavailability", depositado em 22 de Janeiro de 2007, o conteúdo do qual se encontra aqui incorporado por referência em sua totalidade para todos os fins.

10 **CAMPO DA INVENÇÃO**

Em geral a presente invenção está direcionada a composições multifásicas de fármacos pobramente solúveis em água e métodos de produção dos mesmos. Mais particularmente, as referidas composições podem ser usadas para reduzir variabilidade de absorção de alimentação/jejum e aprimorar a biodisponibilidade oral dos ingredientes farmacêuticos ativos.

15 **ANTECEDENTES**

Um ingrediente farmacêutico ativo (API) que é prontamente solúvel em água não é difícil de formular em uma forma de dosagem adequada. Adicionalmente, os referidos fármacos são improváveis de acarretarem significantes problemas com relação à biodisponibilidade quando administrados através da via oral ou outras vias de administração. Entretanto, a formulação de fármacos terapêuticos pobramente solúveis em água em formas de dosagem adequadas constitui um desafio significante. Isto é em virtude de dificuldades em tornar o API biodisponível em sistemas biológicos aquosos. No caso de formulações pretendidas para administração oral, muitos APIs pobramente solúveis em água são susceptíveis à absorção inadequada do fármaco, ou são absorvidos sob coeficientes desordenadamente variáveis e/ou extensão de absorção de fármaco. Isto pode ser ainda mais complicado pela variabilidade em virtude da presença ou ausência de alimento no estômago; isto é, variabilidade de alimentação/jejum. Alguns APIs pobramente solúveis em água não são nunca comercializados pelo fato de que os mesmos não podem ser solubilizados de modo eficaz no meio biológico, e portanto falham em exibir atividade terapêutica aceitável *em vivo*. Alternativamente, a quantidade de API pobramente solúvel em água necessária para ser administrada para alcançar um nível aceitável de atividade terapêutica pode ser excessivamente alta, dado a pobre solubilidade em água do agente, e possivelmente resultando em toxicidade inaceitável.

35 Redução do tamanho de partícula do API resulta em maior área de superfície, o que pode resultar em maior solubilidade em água e/ou melhores propriedades de dissolução. Técnicas tais como microprecipitação, micronização, trituração, homogeneização, ge-

ração de partículas de fluido super crítico, etc. foram usadas para reduzir tamanhos de partícula dos APIs. Técnicas de trituração exemplificativas tipicamente incluem trituração seca e molhada. Entretanto, trituração seca não oferece benefícios adicionais tais como estabilização de superfície, maior capacidade de umidificação, ou propriedades de dispersão aprimoradas, e trituração molhada pode ter custo proibitivo para uma série APIs. Há diversas tecnologias comerciais para ir de encontro os referidos itens ou seja tecnologia de NanoCrystal® da élan, tecnologia NanoEdge<sup>E</sup> da Baxter, tecnologia de Insolúvel Drug Delivery (IDD<sup>E</sup>) da Skye Pharma, e tecnologia Biorise<sup>E</sup> da Eurand.

Composições de fármaco de forma líquida são abundantes na indústria farmacêutica, existindo como composições de soluções, suspensões, emulsões, e semelhante. Embora formas de dosagem líquidas sejam formas convenientes, especialmente para aplicações pediátricas e geriátricas, a conversão das referidas composições líquidas em uma forma de dosagem sólida (isto é, tabletes ou cápsulas) pode acrescentar significativamente não só com relação à anuência do paciente mas também com o valor comercial aos produtos. Soluções ou suspensões simples com base em água podem ser convertidas em uma forma de dosagem sólida correspondente, por exemplo, por liofilização com crioprotetores adequados, a massa resultante sendo misturada com um ou mais diluentes adequados, seguido de preenchimento em cápsulas ou compressão em tabletes.

Há uma necessidade na técnica de métodos econômicos de formulação de API pobramente solúvel em água e solúvel em água em formas de dosagem adequadas exibindo ótima eficácia *em vivo*. Particularmente, há uma necessidade para formas de dosagem orais de APIs pobramente solúveis em água os quais exibem reduzida variabilidade de absorção de alimentação/jejum, ou similar ou perfis de absorção bioequivalentes quando administrados sob condições de alimentação e jejum.

## 25 SUMÁRIO

Em um aspecto, uma formulação farmacêutica é proporcionada compreendendo uma composição farmacêutica multifásica em uma forma de dosagem, tal como uma forma de dosagem oral, compreendendo: (a) um ingrediente farmacêutico ativo, em que o ingrediente farmacêutico ativo está em um estado particulado, um estado solubilizado, ou em ambos estado particulado e estado solubilizado; (b) um solvente, (c) um líquido não miscível, (d) um estabilizante, e (e) água.

Diversas formulações de fármaco da técnica anterior exibem uma diferença significante entre a quantidade de fármaco absorvido (AUC) e/ou o coeficiente de absorção de fármaco ( $C_{max}$  e/ou  $T_{max}$ ) quando a formulação é administrada sob condições de jejum em comparação a quando administrada sob condições de alimentação. Preferivelmente, as formulações farmacêuticas da presente invenção exibem uma diferença reduzida entre a quantidade de fármaco absorvido (AUC) e/ou o coeficiente de absorção de fármaco ( $C_{max}$

e/ou  $T_{max}$ ) quando a formulação é administrada sob condições de jejum em comparação a quando administrada sob condições de alimentação, em comparação à formulação da técnica anterior de do mesmo API.

Em uma modalidade da presente invenção, com a administração de uma formulação farmacêutica da presente invenção a um mamífero, a formulação exibe um perfil de absorção (por exemplo,  $C_{max}$  e AUC, ou  $C_{max}$ , AUC, e  $T_{max}$ ) sob condições de alimentação que é similar, ou bioequivalente a, o perfil de absorção da mesma composição administrada sob condições de jejum. Em algumas modalidades, o mamífero é um ser humano.

Em algumas modalidades, quando uma formulação farmacêutica da presente invenção é administrada a um rato ou um modelo de rato, a diferença entre a AUC média determinada em um estado de alimentação e a AUC média determinada em um estado de jejum é menor do que cerca de 90,000 h\*ng/mL. Em outras modalidades, a diferença entre a AUC média determinada em um estado de alimentação e a AUC média determinada em um estado de jejum é selecionada a partir do grupo que consiste em menor do que cerca de 15,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 80,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 75,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 70,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 65,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 60,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 55,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 50,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 45,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 40,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 35,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 30,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 25,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 20,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 15,000 h\*ng/mL, e menor do que cerca de 10,000 h\*ng/mL.

Em outras modalidades, com a administração de uma formulação farmacêutica da presente invenção a um mamífero, a diferença percentual entre a AUC média,  $C_{max}$  média, e/ou  $T_{max}$  média determinada em um estado de jejum e a AUC média,  $C_{max}$  média, e/ou  $T_{max}$  média determinada em um estado de alimentação é menor do que cerca de 1000 %, menor do que cerca de 900 %, menor do que cerca de 800 %, menor do que cerca de 700 %, menor do que cerca de 600 %, menor do que cerca de 500 %, menor do que cerca de 400 %, menor do que cerca de 300 %, menor do que cerca de 200 %, menor do que cerca de 100 %, menor do que cerca de 90 %, menor do que cerca de 80 %, menor do que cerca de 70 %, menor do que cerca de 60 %, menor do que cerca de 50 %, menor do que cerca de 40 %, menor do que cerca de 30 %, menor do que cerca de 20 %, menor do que cerca de 10 %, menor do que cerca de 9 %, menor do que cerca de 8 %, menor do que cerca de 7 %, menor do que cerca de 6 %, menor do que cerca de 5 %, menor do que cerca de 4 %, menor do que cerca de 3 %, menor do que cerca de 2 %, menor do que cerca de 1 %, menor do que cerca de 0,5 %, ou menor do que cerca de 0,1 %

Em uma modalidade, com a administração de uma formulação farmacêutica da presente invenção a um mamífero, a formulação exibe uma diferença na exposição relativa

do API entre um estado de alimentação e um de jejum menor do que cerca de 1000 %. Em outras modalidades, a diferença na exposição relativa entre um estado de alimentação e um de jejum é selecionada a partir do grupo que consiste em menor do que cerca menor do que cerca de 900 %, menor do que cerca de 800 %, menor do que cerca de 700 %, menor do 5 que cerca de 600 %, menor do que cerca de 500 %, menor do que cerca de 400 %, menor do que cerca de 300 %, menor do que cerca de 200 %, menor do que cerca de 100 %, menor do que cerca de 90 %, menor do que cerca de 80 %, menor do que cerca de 70 %, menor do que cerca de 60 %, menor do que cerca de 50 %, menor do que cerca de 45 %, menor do que cerca de 40 %, menor do que cerca de 35 %, menor do que cerca de 30 %, menor do que cerca de 25 %, menor do que cerca de 20 %, menor do que cerca de 15 %, menor do que cerca de 10 %, menor do que cerca de 5 %, menor do que cerca de 4 %, e menor do que cerca de 3 %.

Em algumas modalidades, a forma de dosagem oral das formulações farmacêuticas é a forma de dosagem sólida, e em outras modalidades a mesma é uma forma de dosagem 15 líquida. A forma de dosagem pode ser para administração oral, ou para qualquer outro método de administração farmaceuticamente aceitável. As composições da presente invenção podem também ser potencialmente usadas para outras vias de administração (tópica, transdérmica, vaginal, retal, nasal, ocular, ungueal, parenteral, mucosa etc.) e oferecem benefícios similares de aprimorar a biodisponibilidade do fármaco.

20 Em algumas modalidades, o API é fenofibrato, ciclosporina, sirolimus, danazol, naproxeno, sildenafil, griseofulvin, micofenolato ou mofetil, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

Métodos são também proporcionados para preparar as formulações farmacêuticas descritas aqui. Assim, em um outro aspecto, métodos de preparar as formulações farmacêuticas compreendem misturar o API, o solvente, o estabilizante, e o líquido não miscível 25 para formar uma primeira mistura; emulsificar a primeira mistura com água para formar a composição farmacêutica multifásica; e formular a composição farmacêutica multifásica em uma forma de dosagem adequada, tal como uma forma de dosagem oral. Em modalidades onde a forma de dosagem é a forma de dosagem sólida, o método pode adicionalmente 30 compreender misturar a primeira mistura emulsificada com um veículo absorvente.

Adicionalmente, em uma modalidade da presente invenção, as composições da presente invenção podem adicionalmente compreender ingredientes inativos adequados, incluindo mas não limitados a modificadores de viscosidade, agentes colorantes e aromatizantes, etc.

35 As composições e métodos da presente invenção também podem facilitar a composição e administração de mais do que um fármaco.

Ambas descrição geral anterior e descrição detalhada a seguir são exemplificativas

e explanatórias e pretendem proporcionar explicação adicional da presente invenção como reivindicada. Outros objetivos, vantagens, e novas características serão prontamente aparente daqueles versados na técnica a partir da descrição detalhada a seguir da presente invenção.

5           BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIGURA 1 é uma distribuição de tamanho de partícula de fenofibrato bruto, com um tamanho médio de partícula de 57  $\mu\text{m}$ .

A FIGURA 2 é uma distribuição de tamanho de partícula de fenofibrato em seguida da redução de tamanho de partícula usando os métodos do pedido de patente provisória No.

10         60/779,420, aplicável à presente invenção, com um tamanho de gotícula média de nanoe-mulsão de fenofibrato de 60  $\mu\text{m}$  (dentro das gotículas de emulsão), e com 100 % das partículas de fenofibrato dotadas de um tamanho menor do que 3  $\mu\text{m}$ .

DESCRÍÇÃO DETALHADA

*A. Definições*

15         A presente invenção é descrita aqui usando diversas definições, como determinado abaixo e através do pedido.

Para o objetivo da presente descrição e a não ser que de outro modo especificado, "um" ou "uma" significa "um ou mais."

Como usado aqui, "cerca de" será entendido por aqueles versados na técnica e irá variar em alguma extensão dependendo do contexto no qual o mesmo é usado. Se houverem usos do termo que não são claros para aqueles versados na técnica, considerando o contexto no qual o mesmo é usado, "cerca de" irá significar até mais ou menos 10 % do termo particular.

25         "Veículo absorvente" se refere a materiais, em geral sólidos, empregados para adsorver e/ou absorver uma formulação líquida.

Como usado aqui, os termos "cápsulas", "tabletes", "pastilhas", e "comprimidos" são termos sinônimos e são usados intercambiavelmente, qualquer termo individual representando o grupo, a não ser que especificamente observado que apenas uma cápsula, um tablet, uma pastilha, ou um comprimido seja previsto para um objetivo particular.

30         "API" é uma abreviação para ingrediente farmacêutico ativo.

"Celulose" inclui as diversas formas de celulose conhecidas para uso em formulações farmacêuticas, incluindo mas não limitado a, celulose de etila, acetato de celulose, carbóxicelulose de etila de cálcio, carbóxicelulose de etila de sódio, metilcelulose, celulose de hidróxietila, celulose de hidróxipropila, metilcelulose de hidróxipropila, ftalato de metilcelulose de hidróxipropila, celulose microcristalina, e misturas dos mesmos.

Croscarmelose de sódio carbóxicelulose de etila de sódio reticulada.

"Crospovidona" é um homopolímero reticulado insolúvel em água de 1-vinil-2-

pirrolidinona.

"Cyclodextrina" se refere à família de oligossacarídeos cíclicos contendo pelo menos seis unidades D-(+)-glicopiranose.

5 "Emulsificante", como usado aqui, se refere a um material que promove a formação de uma emulsão.

Como usado aqui, o termo "emulsão" se refere a uma dispersão de um líquido não miscível em outro líquido.

10 "Ácido graxo", como usado aqui, se refere a qualquer um dos membros de um grande grupo de ácidos monobásicos, especialmente aqueles encontrados nas gorduras e óleos animais e vegetais. Em algumas modalidades o ácido graxo é um grupo alquila ou alquenila de cadeia retilínea ou ramificada dotado de 6 a 22 carbonos, em que o ácido carboxílico se encontra em uma terminação da cadeia de carbono.

15 "Glicerídeos", como usado aqui, se refere a ésteres formados entre um ou mais ácidos e glicerol. Em algumas modalidades, os ácidos são ácidos graxos. Glycerídeos de cadeia média são ésteres glicerol de ácidos graxos de cadeia média contendo a partir de 6 a 12 átomos de carbono, ou, em algumas modalidades, 6 a 10 átomos de carbono. Ácidos graxos de cadeia média incluem: ácido caprônico ( $C_6$ ); ácido caprílico ( $C_8$ ), ácido cáprico ( $C_{10}$ ), e ácido láurico ( $C_{12}$ ). Glycerídeos de cadeia longa são ésteres glicerol de ácidos graxos de cadeia longa contendo a partir de 12 a 22 átomos de carbono, ou em algumas modalidades, 12 a 18 átomos de carbono.

20 "Lipídeo", como usado aqui, se refere a qualquer um de um grupo de compostos orgânicos, incluindo, mas não limitados às gorduras, óleos, ceras, esteróis, e triglycerídeos, que são insolúveis em água mas solúveis em solventes orgânicos não polares, e são oleosos ao toque.

25 Como usado aqui, "microesponja" se refere a um material poroso capaz de adsorver ou absorver líquidos

Como usado aqui, o termo "líquido não miscível" se refere a um líquido que não dissolve em outro líquido. Líquidos não miscíveis são capazes de formar emulsões.

30 "Estado particulado", como usado aqui, se refere a partículas insolúveis de um determinado material.

"Fosfolipídeo", como usado aqui, se refere a lipídeos contendo fósforo que são compostos principalmente de ácidos graxos, um grupo fosfato, e uma simples molécula orgânica, por exemplo, glicerol. Fosfolipídeos podem também ser referidos como fosfatídeos.

35 Como usado aqui, "pobremente solúveis em água" ou "insolúvel em água" se refere a materiais, tais como um API, que é dotado de uma solubilidade em água menor do que cerca de 20 mg/mL, menor do que cerca de 10 mg/mL, menor do que cerca de 1 mg/mL, menor do que cerca de 0,1 mg/mL, menor do que cerca de 0,01 mg/mL, ou menor do que

cerca de 0,001 mg/mL a temperatura e pressão ambiente, e a cerca de pH 7.

Povidona, como usado aqui, é um polímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, e dotado de uma ampla faixa de base ponderal molecular média. Em algumas modalidades, a povidona é dotada de uma base ponderal molecular média a partir de cerca de 2,500 g/mol a cerca de 5 300,000 g/mol, ou maior.

Exposição relativa é um valor percentual com base em medições AUC. O percentual é calculado ao se atribuir um valor AUC, um valor de 100 % e expressar os outros valores de AUCs como um percentual de 100 % do valor AUC.

Como usado aqui, "estado solubilizado", se refere a um material de fase de solução, tal como um API. As referidas fases de solução incluem solubilização do API em um solvente, incluindo água, ou solubilização do API em um ou mais componentes líquidos de uma emulsão.

"Sorbitano", como usado aqui, se refere a sorbitol desidratado.

"Amido" se refere a um complexo de carboidrato que consiste em amilase e amilopectina. "Amido pré-gelatinizado" é amido que foi quimicamente e/ou mecanicamente processado para romper todos ou parte dos grânulos na presença de água e subsequentemente seco. Alguns tipos de amido pré-gelatinizados podem ser modificados para torná-los de característica compressível e com capacidade de fluxo.

"Ácido graxo de açúcar", como usado aqui, se refere a um ácido graxo com uma fração de açúcar fixada.

O termo "indivíduo", como usado aqui, se refere a qualquer animal que pode experimentar os efeitos benéficos das formulações e métodos aqui incorporados. Preferivelmente, o animal é um mamífero, e em particular um ser humano, embora não se pretende que seja assim limitado. Exemplos de outros animais adequados incluem, mas não são limitados 25 a, ratos, camundongos, macacos, cachorros, gatos, gado, cavalos, porcos, ovelhas, e semelhante.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" como usado aqui com relação a uma dosagem de API deve significar que a dosagem que proporciona a resposta farmacológica específica para qual o API é administrado no significante número de indivíduos em necessidade 30 do referido tratamento. É enfatizado que "quantidade terapeuticamente eficaz", administrada a um indivíduo particular em um caso particular pode não ser eficaz para 100 % dos pacientes tratados para uma doença específica, e nem sempre será eficaz no tratamento das doenças descritas aqui, ainda que a referida dosagem seja considerada uma "quantidade terapeuticamente eficaz" por aqueles versados na técnica.

35 Será prontamente entendido por aqueles versados na técnica, que alguns materiais abaixo identificados como pertencendo à categoria tal como um veículo absorvente, veículos poliméricos, veículos fosfolipídeos, aditivos farmaceuticamente aceitáveis, ou outros veícu-

los ou aditivos podem se inserir em uma ou mais das referidas categorias, embora o material esteja apenas relacionado em uma categoria. Por exemplo, silicato de alumínio magnésio é não só um veículo absorvente mas também um veículo polimérico sintético ou semi-sintético. Como outro exemplo, celulose pode ser um veículo absorvente e um veículo polimérico. Outros dos referidos materiais pertencentes a mais de uma categoria, mas relacionados apenas em uma categoria, serão prontamente identificados por aqueles versados na técnica.

#### *B. Composições multifásicas e Variabilidade de alimentação/jejum*

Muitos fármacos administrados, especialmente aqueles em formas de dosagem orais, são susceptíveis a variações de disponibilidade em virtude da presença, ou ausência de alimento no sistema digestivo do indivíduo. A referida variabilidade pode ser evidenciada por mudanças em AUC,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , ou exposição relativa quando se compara valores determinados para um indivíduo antes e após alimentação. As composições multifásicas da presente invenção podem ser usadas para significativamente reduzir, ou em alguns casos eliminar, a referida variabilidade para uma ampla faixa de fármacos.

As composições multifásicas são veículos versáteis para uma grande variedade de ingredientes farmacêuticos ativos, e podem ser usadas para o envio de compostos pobemente solúveis em água. Por exemplo, produtos farmacêuticos pobemente solúveis em água tendem a ser bastante difíceis de enviar a um paciente. Entretanto, as composições multifásicas compreendendo não só API em estado particulado mas também API em estado solubilizado proporcionam uma nova via para administração oral, bucal, vaginal, intranasal, parenteral, ou retal para os referidos produtos farmacêuticos.

As composições multifásicas podem ser descritas em algumas modalidades como compreendendo um fármaco que é distribuído em diferentes fases, ou formas, dentro das mesmas composições, por exemplo, como uma forma micro- ou nano-particulada, e/ou como uma forma solubilizada (dentro de, por exemplo, um óleo, solvente, e/ou micela). As referidas composições apresentam o API com uma área de superfície significantemente aumentada - principalmente em virtude de sua distribuição dentro de múltiplas fases (por exemplo, nanopartículas sólidas, nanoemulsão e/ou micela). Em diversas modalidades, o API é: (i) completamente solúvel, (ii) completamente insolúvel, e/ou (iii) parcialmente solúvel dentro do veículo. A referida variação de fase ajuda no aprimoramento da biodisponibilidade e em reduzir variabilidade de alimentação/jejum em formulações de dosagem oral. Em algumas modalidades, a formulação de forma de dosagem é a forma de dosagem sólida, e em outras modalidades a mesma é uma forma de dosagem líquida.

Em uma modalidade da presente invenção, a diferença entre o AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , ou qualquer combinações dos mesmos, de um fármaco administrado sob condições de jejum,

em comparação ao mesmo fármaco (e mesma quantidade de fármaco) administrado sob condições de alimentação, preferivelmente administrado a um mamífero tal como um ser humano, é menor do que cerca de 1000 %, menor do que cerca de 900 %, menor do que cerca de 800 %, menor do que cerca de 700 %, menor do que cerca de 600 %, menor do que cerca de 500 %, menor do que cerca de 400 %, menor do que cerca de 300 %, menor do que cerca de 200 %, menor do que cerca de 100 %, menor do que cerca de 90 %, menor do que cerca de 80 %, menor do que cerca de 70 %, menor do que cerca de 60 %, menor do que cerca de 50 %, menor do que cerca de 40 %, menor do que cerca de 30 %, menor do que cerca de 25 %, menor do que cerca de 20 %, menor do que cerca de 15 %, menor do que cerca de 10 %, menor do que cerca de 9 %, menor do que cerca de 8 %, menor do que cerca de 7 %, menor do que cerca de 6 %, menor do que cerca de 5 %, menor do que cerca de 4 %, menor do que cerca de 3 %, menor do que cerca de 2 %, ou menor do que cerca de 1 %.

Em ainda outra modalidade da presente invenção, a composição da presente invenção administrada sob condições de alimentação é bioequivalente à mesma composição administrada sob condições de jejum, a um mamífero, tal como um ser humano. Em outra modalidade da presente invenção, "bioequivalência" é definida de acordo com as diretrizes regulatórias. Sob as diretrizes da United States Food and Drug Administration (U.S. FDA), dois produtos ou métodos são bioequivalentes se os 90 % de Intervalos de Confiança (CI) para AUC e  $C_{max}$  estiverem entre as medições 0,80 a 1,25 ( $T_{max}$  não são relevantes para bioequivalência para fins regulatórios). A European Medicine's Agency (EMEA) recentemente adotou as diretrizes da U.S. FDA, como as diretrizes da EMEA para mostrar a bioequivalência necessária a 90 % de CI para AUC entre 0,80 a 1,25 e 90 % de CI para  $C_{max}$  entre 0,70 a 1,43.

Sem estar ligado às referidas limitações, os exemplos proporcionados abaixo ilustram a extensão na qual as variações de disponibilidade podem ser reduzidas entre um estado de alimentação e um de jejum em modelos de ratos. Assim em algumas modalidades, onde o API é fenofibrato, a formulação, quando testada em um rato ou modelo de rato, pode proporcionar uma mudança na AUC média entre um estado de alimentação e um de jejum menor do que cerca de 90,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 85,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 80,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 75,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 70,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 65,000 h\*ng/mL, ou menor do que cerca de 60,000 h\*ng/mL.

Exposição relativa pode também ser usada para expressar variabilidade de alimentação/jejum. Assim, em algumas modalidades, onde o agente ativo é qualquer API descrita aqui, incluindo mas não limitado a onde o agente ativo é fenofibrato, a formulação pode proporcionar uma mudança na exposição relativa entre um estado de alimentação e um de

jejum menor do que cerca de 1000 %, menor do que cerca de 900 %, menor do que cerca de 800 %, menor do que cerca de 700 %, menor do que cerca de 600 %, menor do que cerca de 500 %, menor do que cerca de 400 %, menor do que cerca de 300 %, menor do que cerca de 200 %, menor do que cerca de 100 %, menor do que cerca de 90 %, menor do que cerca de 80 %, menor do que cerca de 70 %, menor do que cerca de 60 %, menor do que cerca de 50 %, menor do que cerca de 40 %, menor do que cerca de 35 %, menor do que cerca de 30 %, menor do que cerca de 25 %, menor do que cerca de 20 %, menor do que cerca de 15 %, menor do que cerca de 14 %, menor do que cerca de 13 %, menor do que cerca de 12 %, menor do que cerca de 11 %, menor do que cerca de 10 %, menor do que cerca de 9 %, menor do que cerca de 8 %, menor do que cerca de 7 %, menor do que cerca de 6 %, menor do que cerca de 5 %, menor do que cerca de 4 %, ou menor do que cerca de 3 %.

Em outras modalidades, a presente invenção proporciona formulações em que: (a) o ingrediente farmacêutico ativo é qualquer agente ativo descrito aqui, incluindo mas não limitado a fenofibrato; e (b) quando administrada a um mamífero, a formulação proporciona uma diferença mínima na AUC média,  $C_{max}$  média, e/ou  $T_{max}$  média entre um estado de alimentação e um de jejum.

Em ainda outras modalidades, quando testadas em um rato ou um modelo de rato, a formulação da presente invenção exibe uma diferença na AUC média entre um estado de alimentação e um de jejum selecionada a partir do grupo que consiste em menor do que cerca de 90,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 85,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 80,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 75,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 70,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 65,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 60,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 55,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 50,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 45,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 40,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 35,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 30,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 25,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 20,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 15,000 h\*ng/mL, e menor do que cerca de 10,000 h\*ng/mL.

As diferenças em AUC entre estados de alimentação e jejum podem ser expressas de uma série de maneiras, incluindo, mas não limitadas a uma diferença percentual entre quaisquer dois valores AUCs determinados, ou a diferença entre valores de exposição relativa. Assim, em algumas modalidades, com a administração a um mamífero, uma diferença percentual entre uma AUC média,  $C_{max}$  média, e/ou  $T_{max}$  média determinada em um estado de jejum e uma AUC média,  $C_{max}$  média, e/ou  $T_{max}$  média determinada em um estado de alimentação é menor do que cerca de 1000 %, menor do que cerca de 900 %, menor do que cerca de 800 %, menor do que cerca de 700 %, menor do que cerca de 600 %, menor do que cerca de 500 %, menor do que cerca de 400 %, menor do que cerca de 300 %, menor

do que cerca de 200 %, menor do que cerca de 100 %, menor do que cerca de 90 %, menor do que cerca de 80 %, menor do que cerca de 70 %, menor do que cerca de 60 %, menor do que cerca de 50 %, menor do que cerca de 40 %, menor do que cerca de 30 %, menor do que cerca de 20 %, menor do que cerca de 10 %. Em outras modalidades, a diferença percentual é selecionada a partir do grupo que consiste em menor do que cerca de 9 %, menor do que cerca de 8 %, menor do que cerca de 7 %, menor do que cerca de 6 %, menor do que cerca de 5 %, menor do que cerca de 4 %, menor do que cerca de 3 %, menor do que cerca de 2 %, menor do que cerca de 1 %, e menor do que cerca de 0,05 %.

Em outras modalidades da presente invenção, a presente invenção proporciona formulações em que: (a) o ingrediente farmacêutico ativo pode ser, mas não é limitado a, fenofibrato; e (b) com a administração a um mamífero, a formulação exibe uma diferença na exposição relativa entre um estado de alimentação e um de jejum menor do que cerca de 1000 %. Em ainda outras modalidades, a formulação exibe uma diferença na exposição relativa entre um estado de alimentação e um de jejum selecionada a partir do grupo que consiste em menor do que cerca de 900 %, menor do que cerca de 800 %, menor do que cerca de 700 %, menor do que cerca de 600 %, menor do que cerca de 500 %, menor do que cerca de 400 %, menor do que cerca de 300 %, menor do que cerca de 200 %, menor do que cerca de 100 %, menor do que cerca de 90 %, menor do que cerca de 80 %, menor do que cerca de 70 %, menor do que cerca de 60 %, menor do que cerca de 50 %, menor do que cerca de 45 %, menor do que cerca de 40 %, menor do que cerca de 35 %, menor do que cerca de 30 %, menor do que cerca de 25 %, menor do que cerca de 20 %, menor do que cerca de 15 %, menor do que cerca de 10 %, menor do que cerca de 5 %, menor do que cerca de 4 %, e menor do que cerca de 3 %.

### *C. Composições multifásicas em Formas Sólidas e Líquidas*

Em um aspecto, as formulações farmacêuticas são proporcionadas compreendendo uma composição farmacêutica multifásica em uma forma de dosagem oral compreendendo (1) um ingrediente farmacêutico ativo, em que o ingrediente farmacêutico ativo está em um estado particulado, um estado solubilizado, ou em ambos os estados particulado e estado solubilizado; (2) um solvente; (3) um líquido não miscível; (4) um estabilizante; e (5) água. Nas referidas formulações farmacêuticas, a composição farmacêutica multifásica é preferivelmente presente em cerca de 1 a cerca de 90 % em peso.

As formas de dosagem orais das formulações farmacêuticas aqui incorporadas, podem ser em formas de dosagem sólidas ou líquidas. As referidas formas de dosagem sólidas ou líquidas podem ser formuladas em formas de dosagem adequadas conhecidas daqueles versados na técnica tais como uma cápsula, emulsão, tablete, e semelhante. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica multifásica está presente na formulação farmacêutica de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 90 % em peso. Em algumas modalida-

des, o API está presente na formulação farmacêutica de cerca de 0,1 a cerca de 70 % em peso.

Em composições farmacêuticas multifásicas, quando o API está presente não só em um estado particulado mas também em um estado solubilizado, a quantidade de um API em um estado particulado e a quantidade de um API em um estado solubilizado pode variar. Em algumas modalidades, a quantidade de API no estado particulado varia a partir de cerca de 5 % em peso a cerca de 95 % em peso, a partir de cerca de 10 % em peso a cerca de 90 % em peso, a partir de cerca de 15 % em peso a cerca de 85 % em peso, a partir de cerca de 20 % em peso a cerca de 80 % em peso, a partir de cerca de 25 % em peso a cerca de 78 % em peso, a partir de cerca de 30 % em peso a cerca de 75 % em peso, a partir de cerca de 35 % em peso a cerca de 73 % em peso, a partir de cerca de 40 % em peso a cerca de 70 % em peso, a partir de cerca de 45 % em peso a cerca de 70 % em peso, a partir de cerca de 50 % em peso a cerca de 70 % em peso, a partir de cerca de 60 % em peso a cerca de 70 % em peso, e/ou a partir de cerca de 65 % em peso a cerca de 70 % em peso. Em algumas modalidades, a quantidade de API no estado solubilizado varia a partir de cerca de 0.5 % em peso a cerca de 80 % em peso, a partir de cerca de 1.0 % em peso a cerca de 75 % em peso, a partir de cerca de 5 % em peso a cerca de 70 % em peso, a partir de cerca de 10 % em peso a cerca de 65 % em peso, a partir de cerca de 15 % em peso a cerca de 60 % em peso, a partir de cerca de 20 a cerca de 55 % em peso, a partir de cerca de 25 % em peso a cerca de 50 % em peso, a partir de cerca de 25 % em peso a cerca de 45 % em peso, a partir de cerca de 25 % em peso a cerca de 40 % em peso, a partir de cerca de 28 % em peso a cerca de 35 % em peso, e/ou a partir de cerca de 28 % em peso a cerca de 33 % em peso. A quantidade de API em um estado particulado e a quantidade de API em um estado solubilizado para a composição multifásica pode também ser expressa como uma proporção em peso da quantidade de API em um estado particulado para a quantidade de API no estado solubilizado. Por exemplo, a referida proporção pode variar a partir de cerca de 95:5 a cerca de 5:95. Em algumas modalidades, a proporção é cerca de 90:10, cerca de 85:15, cerca de 80:20, cerca de 75:25, cerca de 70:30, cerca de 65:35, cerca de 60:40, cerca de 55:45, cerca de 50:50, cerca de 45:55, cerca de 40:60, cerca de 35:65, cerca de 30:70, cerca de 25:75, cerca de 20:80, cerca de 15:85, cerca de 10:90, ou cerca de 5:95.

Em casos onde a forma de dosagem oral é a forma de dosagem sólida, as formulações farmacêuticas aqui incorporadas compreendem a composição farmacêutica multifásica e um veículo absorvente. Sem intenção de estar ligado à teoria, os veículos adsorventes adsorvem o líquido não miscível (em algumas modalidades, um óleo) que está presente na composição farmacêutica multifásica para ajudar na formulação farmacêutica de forma de dosagem sólida. Veículos adsorventes adequados para uso nas formulações farmacêuticas incorporadas incluem materiais porosos, argilas, silicatos, polímeros com base em celulose,

microesponjas, outros polímeros sintéticos, ou misturas de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Argilas exemplificativas incluem atapulgita, bentonita, caulim, perlita, talco, vermiculitas, zeolitas, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Silicatos exemplificativos incluem silicato de alumínio, silicato de alumínio magnésio, silicato de cálcio hídrico, 5 dióxido de silício coloidal, aluminometasilicato de magnésio, e misturas de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Polímeros exemplificativos com base em celulose incluem carbóxicelulose de etila de cálcio, carbóxicelulose de etila de sódio, celulose, acetato de celulose, ftalato acetato de celulose, celulose de etila, celulose de hidróxietila, celulose de hidróxipropila, metilcelulose de hidróxipropila, ftalato de metilcelulose de hidróxipropila, metilcelulose, ce- 10 lulose microcristalina, celulose em pó, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Outros polímeros sintéticos adequados para uso como veículos absorventes incluem polímeros acrílicos reticulados, polipropileno, espumas de poliuretano, ou misturas de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

Outros veículos adsorventes que podem ser usados nas formas de dosagem sólidas incorporadas incluem, mas não são limitadas a, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico anídrico, fosfato de cálcio dibásico deidrato, fosfato de cálcio tribásico, sulfato de cálcio, lactose, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, manitol, dióxido de silício, amido glicolato de sódio, cloreto de sódio, sorbitol, amido, sucrose, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

Outros veículos e aditivos podem também ser incluídos nas formas de dosagem sólidas incorporadas. Os referidos outros veículos e aditivos podem ser usados para proporcionar propriedades de ligação, coloração, compressão, preenchimento, aroma, lubrificação, e/ou conservantes às formulações farmacêuticas ou os mesmos podem ser usados para outros fins conhecidos daqueles versados na técnica. Por exemplo, outros veículos e aditivos podem incluir, mas não são limitados a veículos poliméricos, veículos fosfolipídeos, lubrificantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, conservantes, adoçantes, óleos voláteis, e/ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

Veículos poliméricos exemplificativos que podem ser usados nas formulações farmacêuticas incorporadas incluem, mas não são limitados a, carbômeros, croscarmelose de sódio, crospovidona, ciclodextrinas,  $\beta$ -ciclodextrinas, docusato de sódio, hidróxipropil- $\beta$ -ciclodextrinas,  $\gamma$ -ciclodextrinas, polianiónica- $\beta$ -ciclodextrinas, sulfobutileter-7- $\beta$ -ciclodextrina, copolímeros de ácido metacrílico, poloxâmero, polidextrose, óxido de polietileno, polímeros polimetacrilato, poli(ácido metacrílico-metil metacrilato), poli(ácido metacrílico-etil acrilato), copolímero metacrilato de amônio, poli(cloreto de etil acrilato-metilmetacrilato-trimetilamonioetil metacrilato), poli(etil acrilato-metil metacrilato), polissacarídeos, álcool polivinílico com uma base ponderal molecular média a partir de cerca de 20,000 a cerca de 200,000 g/mol, polivinilpirrolidina/acetato de vinila, povidona com uma base ponderal mole-

cular média a partir de cerca de 2,500 a cerca de 300,000 g/mol, poloxâmero, amido glicolato de sódio, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Polissacarídeos exemplificativos incluem, mas não são limitados a, acacia, alginic acid, carragenano, ceratonia, chitosan, compressible açúcar, confectioner's açúcar, dextrates, dextrina, dextrose, 5 fructose, fumaric acid, gelatina, glucose, líquido, beenato de glicerila, guar gum, lactitol, lactose, maltodextrina, maltose, manitol, polidextrose, polimetacrilatos, amido pré-gelatinizado, sódio alginate, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, sterilizable maize, sucrose, açúcar spheres, tragacanth, trehalose, xilitol, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

10 Alguns dos veículos poliméricos podem também ser amplamente conhecidos na técnica como desintegrantes, auxiliadores de compressão, ou agentes de ligação. Por exemplo, desintegrantes podem incluir, mas não são limitados a, polímeros com base em celulose; polissacarídeos; outro materiais tais como croscarmelose de sódio, crospovidona, docusato de sódio, silicato de alumínio magnésio, dióxido de silício coloidal, fosfato de cálcio 15 tribásico, povidona; ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos, assim como outros materiais e misturas conhecidas daqueles versados na técnica que sejam úteis como desintegrantes. Auxiliadores de compressão podem incluir, mas não são limitados a, polissacarídeos e polímeros com base em celulose e também materiais não poliméricos tais como sais inorgânicos, incluindo mas não limitados a, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, 20 sulfato de cálcio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, cloreto de sódio. Agentes de ligação podem também incluir materiais tais como polissacarídeos e outros polímeros sintéticos ou semi-sintéticos.

Veículos fosfolipídeos exemplificativos que podem ser usados nas formulações farmacêuticas incorporadas incluem, mas não são limitados a, difosfatidilglicerol, glicolipídeos, ácido fosfatídico, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, esfingomielina, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Lubrificantes exemplificativos incluem estearato de magnésio, talco, ácido esteárico, estearato de cálcio, estearato de zinco, palmitostearato de glicerila, beenato de glicerila, óleo mineral leve, poloxâmeros micronizados, polietileno glicol, 1-leucina, óleo vegetal.

30 As formas de dosagem líquidas e/ou sólidas aqui incorporadas podem também incluir aditivos farmaceuticamente aceitáveis tais como, mas não limitados a, um antioxidante, um agente colorante, um agente aromatizante, um conservante, um adoçante, um óleo volátil, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Antioxidantes exemplificativos incluem, mas não são limitados a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, hidroxianisola butilada, hidróxitolueno butilado, ácido etíleno diamina tetracético, sais de ácido etíleno diamina tetracético, galato de propila, metabisulfito de sódio, vitamina E, ésteres de vitamina E, 35 ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Conservantes exemplificativos in-

cluem, mas não são limitados a, butilparabeno, sorbato de cálcio, etilparabeno, metilparabeno, monotioglicerol, sorbato de potássio, propilparabeno, benzoato de sódio, sorbato de sódio, ácido sórbico, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Adoçantes exemplificativos incluem, mas não são limitados a, aspartame, sais de glicirrizina, glicirrizinato de monoamônio, sacarina, sacarina de cálcio, sacarina de sódio, açúcar, sucralose, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Agentes aromatizantes exemplificativos incluem, mas não são limitados a, anis, banana, cereja, chocolate, ácido cítrico, limão, mentol, laranja, menta, abacaxi, rum, citrato de sódio, morango, baunilha, baunilha de etila, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Agentes colorantes exemplificativos incluem, mas não são limitados a, FD&C blue #1, FD&C blue #2, FD&C green #3, FD&C red #3, FD&C red #4, FD&C yellow #5, FD&C yellow #6, D&C blue #4, D&C green #5, D&C green #6, D&C orange #4, D&C orange #5, iron oxides, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Óleos voláteis exemplificativos incluem, mas não são limitados a, óleo de bálsamo, óleo de louro, óleo de bergamota, óleo de cedro, óleo de cereja, óleo de canela, óleo de cravo da índia, óleo de orégano, óleo de hortelã, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

O uso de formas de dosagem sólidas tais como cápsulas, tabletes, pastilhas, e/ou comprimidos é bem conhecido na técnica para a administração oral, bucal, ou retal de um agente farmacêutico a um indivíduo. As formulações farmacêuticas aqui incorporadas, podem ser usadas na preparação das referidas cápsulas, tabletes, pastilhas, e/ou comprimidos. Cápsulas podem ser rígidas ou macias, e podem ser produzidas a partir de uma variedade de materiais conhecidos daqueles versados na técnica, incluindo, mas não limitada a, materiais de celulose, gelatina, carragenano, agar, e pectina. Quando as referidas formas de dosagem sólidas são dispostas em meio aquoso, as formulações desintegram para liberar o 25 ingrediente farmacêutico ativo.

O uso de formas de dosagem líquidas tais como soluções, emulsões, suspensões, xaropes, elixir, cápsulas, e semelhante é bem conhecido na técnica para a administração oral de um agente farmacêutico a um indivíduo. As formulações farmacêuticas aqui incorporados, podem ser usadas na preparação das referidas soluções, emulsões, cápsulas, e semelhante. Cápsulas podem ser rígidas ou macias, e podem ser produzidas a partir de uma variedade de materiais conhecidos daqueles versados na técnica, incluindo, mas não limitados a, materiais de celulose, gelatina, carragenano, agar, e pectina.

Ingredientes farmacêuticos ativos úteis nas composições farmacêuticas multifásicas incorporadas incluem qualquer API adequado para composições multifásicas. Por exemplo, 35 API adequados podem incluir, mas não são limitados a agentes usados no tratamento de AIDS, agentes usados no tratamento de desordens cardíacas, analgésicos, anestésicos, anorexiantes, anti-helmínticos, agentes antialérgicos, agentes anti-anginais, agentes antiar-

rítmicos, anticolinérgicos, anticoagulantes, antidepressivos, agentes antidiabéticos, agentes anti-diuréticos, agentes antieméticos, antipiréticos, anti-fúngicos, antihistaminas, agentes anti-hipertensivos, agentes antiinflamatórios, agentes anti-enxaqueca, agentes antimuscarínicos, agentes antimicrobianos, agentes antineoplásticos incluindo, agentes antiparksonianos, agentes antitireoídeos, agentes antivirais, adstringentes, agentes bloqueadores, produtos sanguíneos, substitutos sanguíneos, agentes inotrópicos cardíacos, agentes cardiovasculares, agentes do sistema nervoso central, agentes quelantes, agentes quimioterapêuticos, fatores estimulantes de colônia, corticosteróides, supressores de tosse, agentes dermatológicos, diuréticos, dopaminérgicos, inibidores de elastase, agentes endócrinos, alcaloides de ergotina, expectorantes, agentes gastrointestinais, agentes genitourinários, hormônios liberadores de hormônio de crescimento, hormônios de crescimento, agentes hematológicos, agentes hematopoiéticos, hemostáticos, hormônios, agentes imunológicos, imunossupressores, interleucinas, análogos de interleucina, agentes reguladores de lipídeo, hormônio liberador de hormônio luteinizante, relaxantes musculares, antagonistas narcóticos, nutrientes, agentes nutricionais, terapias oncológicas, nitratos orgânicos, parasimpatomiméticos, antibióticos prostaglandinas, agentes renais, agentes respiratórios, sedativos, hormônios sexuais, estimulantes, simpatomiméticos, antiinfecciosos sistêmicos, tacrolimus, agentes trombolíticos, agentes de tireóide, tratamentos para desordens de débito de atenção, agentes uterino-ativos, vacinas, vasodilatadores, xantinas, agentes redutores de colesterol, produtos de biotecnologia, incluindo mas não limitados a proteínas, peptídeos, e anticorpos, ou misturas de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Exemplos específicos de API serão prontamente reconhecidos por aqueles versados na técnica, e podem incluir, mas não são limitado a, raloxifeno, um composto antiviral tal como aciclovir, um composto útil na liberação dos sintomas associados rinite alérgica perene ou sazonal; rinite vasomotora; conjuntivite alérgica; urticária suave não complicada e angioedema; ou a melhora de reações alérgicas do sangue ou plasma; ou dermatografismo ou como terapia adjunta em reações anafiláticas. Exemplos dos referidos compostos incluem, mas não são limitados a, loratadina, desloratadina, e cetirizina. Misturas de quaisquer dois ou mais dos APIs acima identificados por nome ou categoria são também aqui incorporados.

Em algumas modalidades, o ingrediente farmacêutico ativo é naltrexona, ácido alendrônico, nicotina, testosterona, progesterona, estradiol, fenofibrato, danazol, naproxeno, sildenafil, griseofulvin, micofenolato mofetil, um imunossupressor tal como ciclosporina ou sirolimus, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

Solventes úteis nas formulações farmacêuticas incorporadas incluem, mas não são limitados a, um álcool, N-metil pirrolidinona, metóxipolietíleno glicol, polietíleno glicol, óxido de polietíleno, etóxi diglicol, triacetina, dimetil sulfóxido, propileno glicol, miristato de isoproplila, mono-, di- ou tri-glicerídeos, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

Alcoóis exemplificativos incluem álcool benzílico, álcool etílico, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Polietileno glicóis exemplificativos são dotados de uma base ponderal molecular média de cerca de 1000 g/mol ou maior, e o metóxipolietileno glicol é dotado de uma base ponderal molecular média de cerca de 1000 g/mol ou maior. Em outras 5 modalidades, o polietileno glicol é dotado de uma base ponderal molecular média a partir de cerca de 1000 g/mol a cerca de 20,000 g/mol, e o metóxipolietileno glicol é dotado de uma base ponderal molecular média a partir de cerca de 1000 g/mol a cerca de 20,000 g/mol.

Líquidos não miscíveis para uso nas formulações farmacêuticas incorporadas incluem, mas não são limitados a, ácidos graxos, glicerídeos de cadeia média, glicerídeos de cadeia longa, ésteres etílicos de um ácido graxo, ésteres de ácido graxo de propileno glicol, ésteres de ácido graxo de sorbitano, ésteres de ácido graxo de poliglycerila, glicerila ésteres de ácido mono-, di-, ou tri-caprílico; ésteres de ácido gliceril mono-, di-, ou tri-cáprico; ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Líquidos não miscíveis também incluem óleos vegetais, óleos de amêndoas, óleos de peixe, banha de porco, óleos minerais, 10 esqueleno, tricaprilina (1,2,3-trioctanoil glicerol), e misturas de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Por exemplo, óleo de amêndoas (doce), óleo de semente de damasco, óleo de borragem, óleo de canola, óleo de coco, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de peixe, óleo de jojoba, banha de porco, óleo de linhaça (fervido), óleo de macadâmia, triglycerídeos de cadeia média, óleo mineral, óleo de oliva, óleo de orégano, óleo de amendoim, 15 óleo de girassol, óleo de gergelim, óleo de soja, óleo de semente de girassol, óleo de germe de trigo, óleo mineral (leve), DL- $\alpha$ -tocoferol, oleato de etila, linoleato de etila, beenato de glicerila, monooleato de glicerila, monostearato de glicerila, palmitostearato de glicerila, ácido linoléico, ácido linolênico, ácido oléico, ácido palmitoesteárico, óleo de hortelã, oleato de poliglycerila, monolaurato de propileno glicol, dilaureato de propileno glicol, monolaurato de 20 sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monostearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, ácido esteárico, monooleato de tetraglycerila, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos são todos exemplos de líquidos não miscíveis para uso nas formulações farmacêuticas incorporadas.

Estabilizantes úteis nas formulações farmacêuticas incorporadas incluem, mas não 30 são limitados a, tensoativos não fosfolipídeos, éteres de polietileno glicol não fenol, ésteres de sorbitano, ésteres de polietileno glicol, copolímeros de bloco, polímeros acrílicos, ácidos graxos etoxilados, alcoóis etoxilados, ésteres de ácido graxo etoxilado, monoglycerídeos, tensoativos com base em silicone, polisorbatos, tergitols, éster de ácido graxo de açúcar; um éster de sucrose de ácido mono-, di-, ou tri- graxo; um composto de óleo de rícino polioxetileno; um éster de ácido graxo sorbitano de polioxetileno; um éster de polioxetileno mono- 35 ou di- graxo; um éter de alquila polioxetileno; um éster de glicerila de ácido mono-, di-, ou tri- graxo; uma mistura de éster mono- ou di- polioxetileno de um ácido graxo C<sub>8</sub> - C<sub>22</sub>; um

éster de glicerila de mono-, di-, ou tri- de um ácido graxo C<sub>8</sub> - C<sub>22</sub>, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Por exemplo, o estabilizante pode ser ARLACEL™, BRIJ™, Cremophore RH-40, monoestearato de glicerina, PEMULEN™, Pluronics™, estearato de polietileno glicol, óleo de rícino polioxil 35, óleo de rícino hidrogenado polioxil 40, óleo de rícino hidrogenado polioxil 60, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, estearato polioxil 40, oleato polioxil 40, éter cetostearila polioxil 20, éter de oleila polioxil 10, dioctil sulfosuccinato de sódio, lauril sulfato de sódio, SPAN™, TERGITOL™ NP-40, TERGITOL™ NP-70, DL- $\alpha$ -tocoferil polietileno glicol succinato, TWEEN™ 20, TWEEN™ 60, TWEEN™ 80, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

Métodos de preparar as formulações farmacêuticas são também proporcionados. Os referidos métodos compreendem misturar um ingrediente farmacêutico ativo, um solvente, um estabilizante, e um líquido não miscível para formar uma primeira mistura; e emulsificar a primeira mistura com água para formar a composição farmacêutica multifásica que é então formulada como uma forma de dosagem oral. Quando a forma de dosagem oral é a forma de dosagem sólida, o método adicionalmente compreende misturar a primeira mistura emulsificada com um veículo absorvente. Os referidos métodos podem adicionalmente compreender prensar a forma de dosagem sólida em uma cápsula ou tablete, ou preencher a cápsula com uma forma de dosagem líquida. Nos referidos métodos incorporados, o API pode estar presente em cerca de 0,1 a cerca de 70 % em peso da cápsula ou tablete.

Em alguns métodos incorporados e nas formulações farmacêuticas incorporadas, a composição multifásica compreende glóbulos do líquido não miscível e os glóbulos são dotados de um diâmetro menor do que cerca de 10  $\mu\text{m}$ . Por exemplo, os glóbulos podem ser dotados de um diâmetro menor do que cerca de 9 microns, menor do que cerca de 8 microns, menor do que cerca de 7 microns, menor do que cerca de 6 microns, menor do que cerca de 5 microns, menor do que cerca de 4 microns, menor do que cerca de 3 microns, menor do que cerca de 2 microns, menor do que cerca de 1000 nm, menor do que cerca de 900 nm, menor do que cerca de 800 nm, menor do que cerca de 700 nm, menor do que cerca de 600 nm, menor do que cerca de 500 nm, menor do que cerca de 400 nm, menor do que cerca de 300 nm, menor do que cerca de 290 nm, menor do que cerca de 280 nm, menor do que cerca de 270 nm, menor do que cerca de 260 nm, menor do que cerca de 250 nm, menor do que cerca de 240 nm, menor do que cerca de 230 nm, menor do que cerca de 220 nm, menor do que cerca de 210 nm, menor do que cerca de 200 nm, menor do que cerca de 190 nm, menor do que cerca de 180 nm, menor do que cerca de 170 nm, menor do que cerca de 160 nm, menor do que cerca de 150 nm, menor do que cerca de 140 nm, menor do que cerca de 130 nm, menor do que cerca de 120 nm, menor do que cerca de 110 nm, menor do que cerca de 100 nm, menor do que cerca de 90 nm, menor do que cerca de 80 nm, menor do que cerca de 70 nm, menor do que cerca de 60 nm, menor do que cerca

de 50 nm, menor do que cerca de 40 nm, menor do que cerca de 30 nm, menor do que cerca de 20 nm, ou menor do que cerca de 10 nm.

Em alguns métodos incorporados e formulações farmacêuticas, a composição multifásica compreende pelo menos uma porção do API na forma particulada. Em algumas modalidades, o diâmetro médio das partículas da forma particulada é a partir de cerca de 1 nm a cerca de 10 mícrons. Em algumas modalidades, o diâmetro médio das partículas da forma particulada é menor do que cerca de 10 mícrons. Por exemplo, o diâmetro médio das partículas pode ser menor do que cerca de 9 mícrons, menor do que cerca de 8 mícrons, menor do que cerca de 7 mícrons, menor do que cerca de 6 mícrons, menor do que cerca de 5 mícrons, menor do que cerca de 4 mícrons, menor do que cerca de 3 mícrons, menor do que cerca de 2 mícrons, ou cerca de 1 mícron ou maior. Em outras modalidades, o diâmetro médio das partículas é menor do que cerca de 1 mícron, tais como a partir de cerca de 1 nm a cerca de 1 mícron. Por exemplo, o diâmetro das partículas de API pode ser menor do que cerca de 900 nm, menor do que cerca de 800 nm, menor do que cerca de 700 nm, menor do que cerca de 600 nm, menor do que cerca de 500 nm, menor do que cerca de 400 nm, menor do que cerca de 300 nm, menor do que cerca de 290 nm, menor do que cerca de 280 nm, menor do que cerca de 270 nm, menor do que cerca de 260 nm, menor do que cerca de 250 nm, menor do que cerca de 240 nm, menor do que cerca de 230 nm, menor do que cerca de 220 nm, menor do que cerca de 210 nm, menor do que cerca de 200 nm, menor do que cerca de 190 nm, menor do que cerca de 180 nm, menor do que cerca de 170 nm, menor do que cerca de 160 nm, menor do que cerca de 150 nm, menor do que cerca de 140 nm, menor do que cerca de 130 nm, menor do que cerca de 120 nm, menor do que cerca de 110 nm, menor do que cerca de 100 nm, menor do que cerca de 90 nm, menor do que cerca de 80 nm, menor do que cerca de 70 nm, menor do que cerca de 60 nm, menor do que cerca de 50 nm, menor do que cerca de 40 nm, menor do que cerca de 30 nm, menor do que cerca de 20 nm, ou menor do que cerca de 10 nm.

Aquele versado na técnica observará que quantidades eficazes de um API podem ser determinadas empiricamente e podem ser empregadas na forma pura ou, onde as referidas formas existem, em forma de sal, éster ou pródroga farmaceuticamente aceitável. Os níveis de dosagem atuais de um API nas composições nanoparticuladas da presente invenção podem ser variadas para obter uma quantidade do API que é eficaz para obter a resposta terapêutica desejada para uma composição e método de administração particular. O nível de dosagem selecionado portanto depende do efeito terapêutico desejado, a via de administração, a potência do API administrado, a duração do tratamento desejado, e outros fatores.

Composições de unidade de dosagem podem compreender as referidas quantidades ou submúltiplos das mesmas como podem ser usadas para constituir a dose diária.

Será entendido, entretanto, que o nível de dosagem específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores: o tipo e o grau de resposta celular ou fisiológica para ser alcançada; atividade do agente específico ou composição empregada; os agentes específicos ou composição empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, e 5 dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração, e coeficiente de excreção do agente; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou coincidente com o agente específico; e fatores similares bem conhecidos na técnica médica.

Aquele versado na técnica irá prontamente observar que todas as faixas e proporções discutidas podem e necessariamente também descrevem todas as subfaixas e subproporções na mesma para todos os fins e que todas as subfaixas e subproporções também formam parte e uma parcela da presente invenção. Qualquer variação ou proporção relacionada pode ser facilmente reconhecida como descrevendo suficientemente e permitindo que as mesmas faixas ou proporções sejam rompidas em pelo menos metades, terços, quartos, quintos, décimos iguais, etc. Como um exemplo não limitante, cada faixa ou proporção discutida aqui pode ser prontamente fragmentado em um terço inferior, terço médio e terço superior, etc.

Todas as publicações, pedidos de patente, patentes emitidas, e outros documentos, se quaisquer, referidos na presente especificação são aqui incorporados por referência como cada publicação individual, pedido de patente, patente emitida, ou outro documento foi especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência em sua totalidade, para todos os fins. Definições que são contidas no texto incorporado por referência são excluídas na extensão de que as mesmas contradizem as definições na presente descrição.

A presente invenção, assim em geral descrita, será entendida mais prontamente 25 com referência aos exemplos a seguir, os quais são proporcionados apenas como ilustração e não pretendem limitar a presente invenção.

#### **EXEMPLOS**

##### *Formulação I: Controle*

Fenofibrato em pó não micronizado foi suspenso em metilcelulose de hidroxipropila 30 (HPMC, categoria E4M) para proporcionar uma suspensão de 0,5 % em peso (48 mg de fenofibrato por grama de suspensão). A suspensão foi misturada muito bem para garantir uma suspensão uniforme livre de grumos e/ou agregados.

##### *Formulação II: Padrão*

Um tablete TriCor (48 mg de fenofibrato por tablete, oferecido por Abbott Pharma) 35 foi feito em pó usando almofariz e pilão até que uma massa livre de agregados tenha sido obtida. A massa foi então suspensa em um mililitro de água purificada para se obter uma suspensão uniforme.

*Formulação III: Teste I*

Fenofibrato (4,8 gm) foi misturada com etanol (8,8 gm), polisorbato 80 (9,4 gm), e óleo de soja (50,2 gm). Água (26,8 gm) foi adicionada e toda a mistura submetida a emulsificação usando um agitador do tipo de pá. A emulsão resultante foi então submetida a homogeneização por alta pressão (APV-1000) a 10,000 psi por três ciclos.

*Formulação IV: Teste II*

Fenofibrato (4,8 g) foi misturado com etanol (15 g) e triglicerídeos de cadeia média (40,0 g, Crodamol GTCC). A mistura foi aquecida (40°C) para dissolver o fenofibrato com mistura suave. Separadamente, poloxâmero 188 (7,0 g) foi dissolvido em água (33,2 g) para formar uma solução a qual foi então adicionada à solução de fenofibrato. A mistura resultante foi submetida à emulsificação usando um agitador do tipo de pá. A emulsão foi adicionalmente submetida à homogeneização por alta pressão (APV-1000) a 10,000 psi por três ciclos.

*Estudo Pré-clínico*

A investigação foi realizada em ratos ao se administrar as Formulações I - IV usando uma gavagem oral a uma dose de 90 mg de fenofibrato por quilograma de peso corporal de animal, e então ao se observar as concentrações sanguíneas de ácido fenofíbrico como uma função do tempo. O ácido fenofíbrico é o metabólito primário ativo resultante da administração de fenofibrato a um indivíduo.

**20 Fase I: Demonstração de biodisponibilidade aprimorada em comparação ao controle**

Na primeira fase, a formulação de controle, a formulação padrão, e as formulações de Teste I foram comparadas sob condições de jejum. Cinco ratos por grupo foram usados neste estudo inicial. Cada rato foi dado uma dose única de 90 mg/kg de fenofibrato. A área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) por um período de 24 horas (correlacionada à quantidade de fármaco absorvido ou biodisponibilidade),  $C_{max}$  (concentração máxima do fármaco no sangue), e  $T_{max}$  (tempo para alcançar  $C_{max}$ ) foram medidas para cada um dos três grupos, e os dados são apresentados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Dados de Biodisponibilidade de Fenofibrato em Ratos em Jejum

Grupo (Formulação)	AUC <sub>24h</sub> (hr*ng/mL)		$C_{max}$ (ng/mL)		$T_{max}$ (hr)	
	Média	SD	Média	SD	Média	SD
Controle	216,542.1	125,241,2	31,080,0	7851.9	4.4	2.2
Padrão	1,480,971.8	333,521.8	180,600,0	34,121.8	3.6	2.6
Teste I	912,679.9*	161,665.7	132,500,0	19,710.4	4.0	0,0

30 \*Aumento estatisticamente significante em comparação ao Controle ( $p < 0,05$ , teste de dois rabos)

\* Aumento estatisticamente significante em comparação ao Teste I ( $p < 0,05$ , t-teste de dois rabos)

A dose e AUC média foram então usadas para computar a exposição relativa (%) para cada grupo. "Exposição relativa" representa a extensão de biodisponibilidade geral de um API em um indivíduo. A exposição relativa projeta como as formulações de teste e controle desempenham com relação à formulação que ofereceu melhores resultados. Neste caso a formulação com os melhores resultados foi a formulação padrão (100 %) com a qual as outras formulações são normalizadas. Os referidos dados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Exposição relativa de Fenofibrato em Ratos em jejum.

Grupo (Formulação)	Dose (mg/kg)	AUC média (h*ng/mL)	Exposição relativa %
Padrão	90	1480971,8	100,0
Teste I	90	912679,9	61,6
Controle	90	216542,1	14,6

As Tabelas 1 e 2 mostram que ambas as formulações Padrão e de Teste I apresentam um aprimoramento em biodisponibilidade oral de Fenofibrato quando comparadas à formulação de controle. A formulação padrão ofereceu biodisponibilidade estatisticamente significativamente superior em comparação à formulação de Teste I.

#### Fase II: Eliminação de variabilidade alimentação / jejum

Na segunda fase, as formulações Padrão e de Teste II foram comparadas sob condições de alimentação e de jejum. Os ratos foram divididos em quatro grupos de cinco ratos cada: (i) Padrão - jejum, (ii) Padrão - alimentado, (iii) Teste II - jejum, e (iv) Teste II - alimentado. Cada uma das formulações, em uma quantidade equivalente a uma dose de fenofibrato de 90 mg/Kg, foi administrada como uma única dose oral e a farmacocinética do sangue resultante foi avaliada (Tabela 3).

Tabela 3: Biodisponibilidade do Fenofibrato em Ratos Alimentados e em Jejum

Grupo	AUC <sub>24h</sub> (h*ng/mL)		C <sub>max</sub> (ng/mL)		T <sub>max</sub> (h)	
	Média	SD	Média	SD	Média	SD
Padrão - Jejum	1245585	487453	146000	49432	3.6	0.9
Padrão - Alimentado	1345108	311789	137200	26186	3.6	0.9
Teste II - Jejum	1862671	480725	207000	28080	3.2	1.1
Teste II - Alimentado	1919344	274560	189400	31501	3.2	1.1

Como a Tabela 3 ilustra, sob ambas as condições de alimentação e jejum, a diferença entre o AUC para cada uma das duas formulações foi estatisticamente insignificante. Em outras palavras, para a formulação padrão não houve variação na biodisponibilidade de fenofibrato em ratos entre os estados de alimentação e jejum. O mesmo foi verdadeiro para

a formulação de Teste II. Como acima, os referidos dados podem ser apresentados em termos de exposição relativa, como mostrado na Tabela 4.

Tabela 4: Exposição relativa do Fenofibrato em Ratos Alimentados e em Jejum

Grupo	Dose (mg/kg)	AUC média (h*ng/mL)	% de Exposição relativa todos os Grupos Comparados
Padrão - Jejum	90	1245585	64,9
Padrão - Alimentado	90	1345108	70,1
Teste II - Jejum	90	1862671	97,0
Teste II - Alimentado	90	1919344	100,0

A Tabela 4 ilustra claramente que as formulações de Teste II apresentam uma ex-

5 posição relativa superior em comparação às formulações Padrão. Expressas como AUC, a exposição mais elevada da formulação de Teste II oferece um aprimoramento estatisticamente significante em comparação à formulação padrão. Portanto, pode ser concluído que a formulação de Teste II apresenta aprimoramentos significantes com relação às preparações atualmente comercializadas para Fenofibrato em termos de aprimorar a biodisponibilidade

10 oral e reduzir a variabilidade de alimentação/jejum.

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica compreendendo uma composição farmacêutica multi-fásica em uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADA** pelo fato de que:

5 (a) a composição exibe uma variabilidade reduzida na AUC média,  $C_{max}$  média, e/ou  $T_{max}$  média em seguida da administração da composição a um mamífero sob condições de alimentação em comparação a condições de jejum, em comparação a composição farmacêutica da técnica anterior do mesmo ingrediente farmacêutico ativo na mesma dosagem, compreendendo:

10 (b) a composição compreende:

(i) um ingrediente farmacêutico ativo, em que o ingrediente farmacêutico ativo se encontra em um estado particulado, um estado solubilizado, ou em ambos um estado particulado e um estado solubilizado;

15 (ii) um solvente;

(iii) um líquido não miscível;

(iv) um estabilizante; e

(v) água.

20 2. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que com a administração a um mamífero, a formulação exibe um perfil de absorção sob condições de alimentação que é similar a, ou bioequivalente ao perfil de absorção da mesma composição administrada sob condições de jejum.

25 3. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o mamífero é um ser humano.

4. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que com a administração da composição a um rato ou um modelo de rato, a diferença entre uma AUC média determinada em um estado de alimentação e uma AUC média determinada em um estado de jejum é menor do que cerca de 90,000 h\*ng/mL.

30 5. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a diferença é selecionada a partir do grupo que consiste em menor do que cerca de 85,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 80,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 75,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 70,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 65,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 60,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 55,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 50,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 45,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 40,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 35,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 30,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 25,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 20,000 h\*ng/mL, menor do que cerca de 15,000 h\*ng/mL, e menor do que cerca de 10,000 h\*ng/mL.

35 6. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que com a administração a um mamífero, uma diferença percentual entre uma

AUC média,  $C_{max}$  média, e/ou  $T_{max}$  média determinada em um estado de jejum e uma AUC média determinada em um estado de alimentação é menor do que cerca de 1000 %.

7. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a diferença percentual é selecionada a partir do grupo que consiste em menor do que cerca de 900 %, menor do que cerca de 800 %, menor do que cerca de 700 %, menor do que cerca de 600 %, menor do que cerca de 500 %, menor do que cerca de 400 %, menor do que cerca de 300 %, menor do que cerca de 200 %, menor do que cerca de 100 %, menor do que cerca de 90 %, menor do que cerca de 80 %, menor do que cerca de 70 %, menor do que cerca de 60 %, menor do que cerca de 50 %, menor do que cerca de 40 %, menor do que cerca de 30 %, menor do que cerca de 20 %, menor do que cerca de 10 %, menor do que cerca de 9 %, menor do que cerca de 8 %, menor do que cerca de 7 %, menor do que cerca de 6 %, menor do que cerca de 5 %, menor do que cerca de 4 %, menor do que cerca de 3 %, menor do que cerca de 2 %, menor do que cerca de 1 %, e menor do que cerca de 0.5 %.

15 8. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que com a administração a um mamífero, a formulação exibe uma diferença na exposição relativa de o ingrediente farmacêutico ativo entre um estado de alimentação e um de jejum menor do que cerca de 1000 %.

9. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a diferença na exposição relativa entre um estado de alimentação e um de jejum é selecionada a partir do grupo que consiste em menor do que cerca de 900 %, menor do que cerca de 800 %, menor do que cerca de 700 %, menor do que cerca de 600 %, menor do que cerca de 500 %, menor do que cerca de 400 %, menor do que cerca de 300 %, menor do que cerca de 200 %, menor do que cerca de 100 %, menor do que cerca de 90 %, menor do que cerca de 80 %, menor do que cerca de 70 %, menor do que cerca de 60 %, menor do que cerca de 50 %, menor do que cerca de 45 %, menor do que cerca de 40 %, menor do que cerca de 35 %, menor do que cerca de 30 %, menor do que cerca de 25 %, menor do que cerca de 20 %, menor do que cerca de 15 %, menor do que cerca de 10 %, menor do que cerca de 5 %, menor do que cerca de 4 %, e menor do que cerca de 3 %.

30 10. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que adicionalmente compreende um ou mais compostos selecionados a partir do grupo que consiste em veículos absorventes, modificadores de viscosidade, e agentes colorantes e aromatizantes, em que a forma de dosagem oral é uma forma de dosagem sólida ou líquida.

35 11. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica multifásica está presente em cerca de 0,1 a cerca de 90 % em peso.

12. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que o veículo absorvente é uma argila, a silicato, um polímero com base em celulose, uma microesponja, outros polímeros sintéticos, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

5 13. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que o veículo absorvente é atapulgita, bentonita, caulim, perlita, talco, vermiculitas, zeolitas, silicato de alumínio, silicato de alumínio magnésio, silicato de cálcio hídrico, dióxido de silício coloidal, aluminometasilicato de magnésio, carbóximetil celulose de cálcio, carbóximetil celulose de sódio, celulose, acetato de celulose, ftalato acetato de celulose, celulose de etila, celulose de hidróxietila, celulose de hidróxipropila, metilcelulose de hidróxipropila, ftalato metilcelulose de hidróxipropila, metilcelulose, celulose microcristalina, celulose em pó, um polímero acrílico reticulado, um polipropileno, uma espuma de poliuretano, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico anídrico, fosfato de cálcio dibásico deidrato, fosfato de cálcio tribásico, sulfato de cálcio, lactose, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, manitol, dióxido de silício, amido glicolato de sódio, cloreto de sódio, sorbitol, amido, sucrose, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

14. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que adicionalmente compreende um lubrificante, um desintegrante, ou uma mistura dos mesmos.

20 15. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que o lubrificante é estearato de magnésio, talco, ácido estearíco, estearato de cálcio, estearato de zinco, palmitostearato de glicerila, beenato de glicerila, óleo mineral leve, poloxâmeros micronizados, polietileno glicol, 1-leucina, óleo vegetal, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

25 16. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que a forma de dosagem sólida é uma cápsula ou tablete.

17. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que com deposição em um meio aquoso, a formulação farmacêutica desintegra para liberar o ingrediente farmaceuticamente ativo.

30 18. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA**

pelo fato de que a forma de dosagem oral é uma forma de dosagem líquida.

19. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que a forma de dosagem líquida é uma solução, uma emulsão, uma suspensão, um xarope, ou um elixir.

35 20. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA**

pelo fato de que o ingrediente farmaceuticamente ativo é selecionado a partir de agentes usados no tratamento de AIDS, agentes usados no tratamento de desordens cardíacas,

analgésicos, anestésicos, anorexiantes, anti-helmínticos, agentes antialérgicos, agentes anti-anginais, agentes antiarrítmicos, anticolinérgicos, anticoagulantes, antidepressivos, agentes antidiabéticos, agentes antidiuréticos, agentes antieméticos, antipiréticos, anti-fúngicos, anti-histaminas, agentes anti-hipertensivos, agentes antiinflamatórios, agentes an-

5 tienxaqueca, agentes antimuscarínicos, agentes antimicrobianos, agentes antineoplásticos incluindo, agentes antiparksonianos, agentes antitireoídeos, agentes antivirais, adstringentes, agentes bloqueadores, produtos sanguíneos, substitutos sanguíneos, agentes inotrópicos cardíacos, agentes cardiovasculares, agentes do sistema nervoso central, agentes quelantes, agentes quimioterapêuticos, fatores estimulantes de colônia, corticosteróides,

10 supressores de tosse, agentes dermatológicos, diuréticos, dopaminérgicos, inibidores de elastase, agentes endócrinos, alcaloides de ergotina, expectorantes, agentes gastrointestinais, agentes genitourinários, hormônios liberadores de hormônio de crescimento, hormônios de crescimento, agentes hematológicos, agentes hematopoiéticos, hemostáticos, hormônios, agentes imunológicos, imunossupressores, interleucinas, análogos de interleucina,

15 agentes reguladores de lipídeo, hormônio liberador de hormônio luteinizante, relaxantes musculares, antagonistas narcóticos, nutrientes, agentes nutricionais, terapias oncológicas, nitratos orgânicos, parasimpatomiméticos, antibióticos prostaglandinas, agentes renais, agentes respiratórios, sedativos, hormônios sexuais, estimulantes, simpatomiméticos, antiinfecciosos sistêmicos, tactolimuls, agentes trombolíticos, agentes de tireóide, tratamentos

20 para desordens de débito de atenção, agentes uterino-ativos, vacinas, vasodilatadores, xantinas, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

21. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o ingrediente farmaceuticamente ativo é fenofibrato, ciclosporina, sirolimus, danazol, naproxeno, sildenafil, griseofulvin, micofenolato mofetil, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

22. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o solvente é um álcool, N-metil pirrolidinona, metóxipolietileno glicol, polietileno glicol, óxido de polietileno, etóxi diglicol, triacetina, sulfóxido de dimetila, propileno glicol, miristato de isopropila, mono-, di- ou tri-glicerídeos, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

23. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o álcool é álcool benzílico, álcool etílico, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

24. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o polietileno glicol é dotado de uma base ponderal molecular média de cerca de 1000 g/mol ou maior, e o metóxipolietileno glicol é dotado de uma base ponderal molecular média de cerca de 1000 g/mol ou maior.

25. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 22, CARACTERIZADA pelo fato de que o polietileno glicol é dotado de uma base ponderal molecular média a partir de cerca de 1000 g/mol a cerca de 20,000 g/mol, e o metóxipolietileno glicol é dotado de uma base ponderal molecular média a partir de cerca de 5 1000 g/mol to cerca de 20,000 g/mol.

26. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADA pelo fato de que o líquido não miscível é um ácido graxo, um glicerídeo de cadeia média, um glicerídeo de cadeia longa, um éster de etila de um ácido graxo, um éster de ácido graxo de propileno glicol, um éster de ácido graxo de sorbitano, um éster de ácido graxo de poliglicerila, um éster de glicerila de ácido mono-, di-, ou tri- caprílico; um éster de glicerila de ácido mono-, di-, ou tri-cáprico; ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos. 10

27. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADA pelo fato de que o líquido não miscível é selecionado a partir de óleos vegetais, óleos de amêndoas, óleos de peixe, banha de porco, óleos minerais, esquaeleno, tricaprilina (1,2,3-trioctanoil glicerol), e misturas de quaisquer dois ou mais dos mesmos. 15

28. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, CARACTERIZADA pelo fato de que o líquido não miscível é óleo de amêndoas (doce), óleo de semente de damasco, óleo de borragem, óleo de canola, óleo de coco, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de peixe, óleo de jojoba, banha de porco, óleo de linhaça 20 (frevido), óleo de noz de macadâmia, triglycerídeos de cadeia média, óleo mineral, óleo de oliva, óleo de orégano, óleo de amendoim, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de soja, óleo de girassol, óleo de germe de trigo, óleo mineral (leve), DL- $\alpha$ -tocoferol, oleato de etila, linoleato de etila, beenato de glicerila, monooleato de glicerila, monostearato de glicerila, palmitostearato de glicerila, ácido linoléico, ácido linolênico, ácido oléico, ácido palmitoesteárico, óleo de hortelã, oleato de poliglicerila, monolaurato de propileno glicol, dilaureato de 25 propileno glicol, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monostearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, ácido esteárico, monooleato de tetraglycerila, ou uma mistura de qualquer dois ou mais dos mesmos.

29. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADA 30 pelo fato de que o estabilizante é selecionado a partir de tensoativos não fosfolipídeos, éteres de polietileno glicol não fenol, ésteres de sorbitano, ésteres de polietileno glicol, copolímeros de bloco, polímeros acrílicos, ácidos graxos etoxilados, alcoóis etoxilados, ésteres de ácido graxo etoxilado, monoglycerídeos, tensoativos com base em silicone, polisorbatos, tergitols, éster de ácido graxo de açúcar; um éster de sucrose de ácido mono-, di-, ou tri-graxo; um composto de óleo de rícino polioxietileno; um éster de ácido graxo sorbitano de polioxietileno; um éster de polioxietileno mono- ou di- graxo; um éter de alquila polioxietileno; um éster de glicerila de ácido mono-, di-, ou tri- graxo; a misturas de éster mono- ou di- po-

lióxietileno de um ácido graxo C<sub>8</sub> - C<sub>22</sub>; um éster de glicerila de mono-, di-, ou tri- de um ácido graxo C<sub>8</sub> - C<sub>22</sub>, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

30. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que o estabilizante é selecionado a partir de ARLACEL™,

5 BRIJ™, Cremophore RH-40, monoestearato de glicerina, PEMULEN™, Pluronics™, estea-  
rato de polietileno glicol, óleo de rícino polioxil 35, óleo de rícino hidrogenado polioxil 40,  
óleo de rícino hidrogenado polioxil 60, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisor-  
bato 80, estearato polioxil 40, oleato polioxil 40, éter cetostearila polioxil 20, éter de oleila  
polioxil 10, dioctil sulfosuccinato de sódio, lauril sulfato de sódio, SPAN™, TERGITOL™ NP-

10 40, TERGITOL™ NP-70, DL- $\alpha$ -tocoferil polietileno glicol succinato, TWEEN™ 20, TWEEN™ 60, TWEEN™ 80, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

31. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA**  
pelo fato de que a composição farmacêutica multifásica compreende glóbulos do líquido não  
miscível e os glóbulos são dotados de um diâmetro menor do que cerca de 10  $\mu\text{m}$ .

15 32. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 31,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que os glóbulos são dotados de um diâmetro menor do que  
cerca de 9 mícrons, menor do que cerca de 8 mícrons, menor do que cerca de 7 mícrons,  
menor do que cerca de 6 mícrons, menor do que cerca de 5 mícrons, menor do que cerca  
de 4 mícrons, menor do que cerca de 3 mícrons, menor do que cerca de 2 mícrons, menor  
20 do que cerca de 1000 nm, menor do que cerca de 900 nm, menor do que cerca de 800 nm,  
menor do que cerca de 700 nm, menor do que cerca de 600 nm, menor do que cerca de 500  
nm, menor do que cerca de 400 nm, menor do que cerca de 300 nm, menor do que cerca de  
290 nm, menor do que cerca de 280 nm, menor do que cerca de 270 nm, menor do que cer-  
ca de 260 nm, menor do que cerca de 250 nm, menor do que cerca de 240 nm, menor do  
25 que cerca de 230 nm, menor do que cerca de 220 nm, menor do que cerca de 210 nm, me-  
nor do que cerca de 200 nm, menor do que cerca de 190 nm, menor do que cerca de 180  
nm, menor do que cerca de 170 nm, menor do que cerca de 160 nm, menor do que cerca de  
150 nm, menor do que cerca de 140 nm, menor do que cerca de 130 nm, menor do que cer-  
ca de 120 nm, menor do que cerca de 110 nm, menor do que cerca de 100 nm, menor do  
30 que cerca de 90 nm, menor do que cerca de 80 nm, menor do que cerca de 70 nm, menor  
do que cerca de 60 nm, menor do que cerca de 50 nm, menor do que cerca de 40 nm, me-  
nor do que cerca de 30 nm, menor do que cerca de 20 nm, ou menor do que cerca de 10  
nm.

33. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA**  
35 pelo fato de que um diâmetro médio de partículas do estado particulado é menor do que  
cerca de 1 mícron.

34. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 33,

**CARACTERIZADA** pelo fato de que o diâmetro médio é menor do que cerca de 900 nm, menor do que cerca de 800 nm, menor do que cerca de 700 nm, menor do que cerca de 600 nm, menor do que cerca de 500 nm, menor do que cerca de 400 nm, menor do que cerca de 300 nm, menor do que cerca de 290 nm, menor do que cerca de 280 nm, menor do que cerca de 270 nm, menor do que cerca de 260 nm, menor do que cerca de 250 nm, menor do que cerca de 240 nm, menor do que cerca de 230 nm, menor do que cerca de 220 nm, menor do que cerca de 210 nm, menor do que cerca de 200 nm, menor do que cerca de 190 nm, menor do que cerca de 180 nm, menor do que cerca de 170 nm, menor do que cerca de 160 nm, menor do que cerca de 150 nm, menor do que cerca de 140 nm, menor do que cerca de 130 nm, menor do que cerca de 120 nm, menor do que cerca de 110 nm, menor do que cerca de 100 nm, menor do que cerca de 90 nm, menor do que cerca de 80 nm, menor do que cerca de 70 nm, menor do que cerca de 60 nm, menor do que cerca de 50 nm, menor do que cerca de 40 nm, menor do que cerca de 30 nm, menor do que cerca de 20 nm, ou menor do que cerca de 10 nm.

35. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que adicionalmente compreende um antioxidante, um agente colorante, um agente aromatizante, um conservante, um adoçante, um óleo volátil, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

36. Método de preparar formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1,

**CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

(a) misturar o ingrediente farmacêutico ativo, o solvente, o estabilizante, e o líquido não miscível para formar uma primeira mistura;

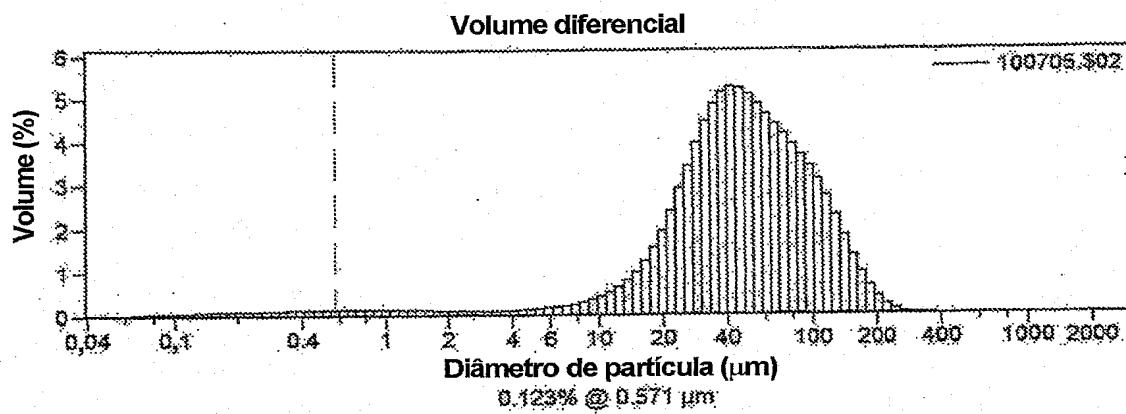
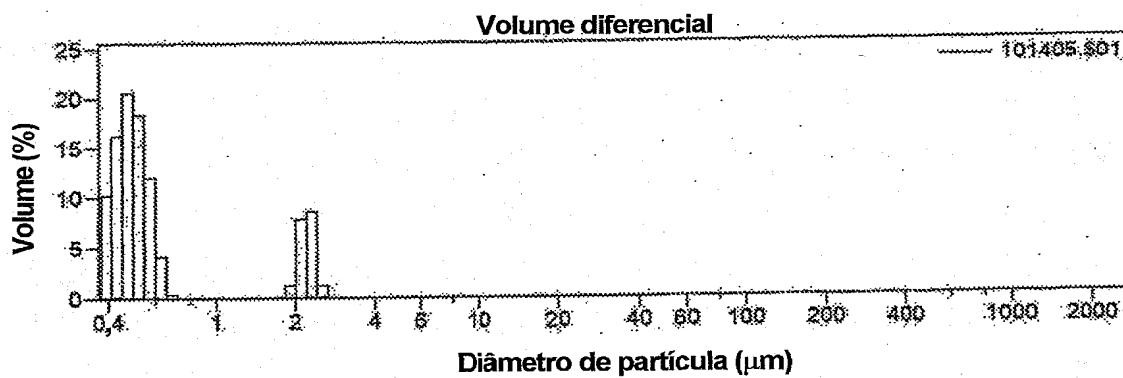
(b) emulsificar a primeira mistura com água para formar a composição farmacêutica multifásica; e

(c) formular a composição farmacêutica multifásica como uma forma de dosagem oral.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral é uma forma de dosagem líquida ou uma forma de dosagem sólida.

38. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADA** pelo fato de que quando a dosagem oral é uma forma de dosagem sólida, o método adicionalmente compreende:

(d) misturar a primeira mistura emulsificada com um veículo absorvente.

**FIGURA 1****FIGURA 2**

## RESUMO

### **"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS MULTIFÁSICAS DE FÁRMACOS POBREMENTE SOLÚVEIS EM ÁGUA PARA VARIABILIDADE REDUZIDA DE ALIMENTAÇÃO/JEJUM E BIODISPONIBILIDADE ORAL APRIMORADA"**

5        Formulações farmacêuticas são descritas compreendendo uma composição farmacêutica multifásica compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo, em que o ingrediente farmacêutico ativo se encontra em um estado particulado, um estado solubilizado, ou em ambos um estado particulado e um estado solubilizado; um solvente; um líquido não miscível; um estabilizante; e água; em que a formulação farmacêutica é uma forma de dosagem  
10      oral. As referidas formulações farmacêuticas são capazes de reduzir a variabilidade de alimentação/jejum e aprimorar a biodisponibilidade oral à qual uma série de ingredientes farmacêuticos ativos são susceptíveis. As formulações farmacêuticas da presente invenção, portanto são bioequivalentes em estados de alimentação e de jejum e apresentam aprimorada biodisponibilidade oral.