



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

(21) PI 0717721-6 A2



(22) Data de Depósito: 28/11/2007
(43) Data da Publicação: 29/10/2013
(RPI 2234)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/14
A61K 31/435

(54) Título: "PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA ESTABILIZADAS NO TAMANHO, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE PARTÍCULAS ESTABILIZADAS DA DROGA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA, COMPRIMIDO ORAL INGERÍVEL E COMPOSIÇÃO LÍQUIDA EM NANOPARTÍCULAS ESTABILIZADAS NO TAMANHO"

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 28/11/2006 US 60/861,616

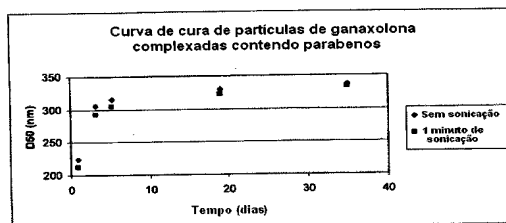
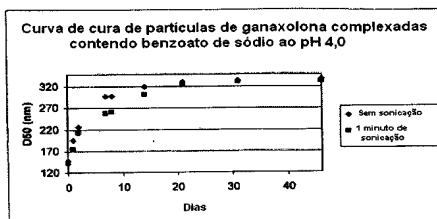
(73) Titular(es): MARINUS PHARMACEUTICALS

(72) Inventor(es): KENNETH SHAW, MINGBAO ZHANG

(74) Procurador(es): DAVID DO NASCIMENTO
ADVOGADOS ASSOCIADOS

(86) Pedido Internacional: PCT US2007024606 de
28/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/066899de
05/06/2008



PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA ESTABILIZADAS NO TAMANHO, MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE PARTÍCULAS ESTABILIZADAS DA DROGA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA, COMPRIMIDO ORAL INGERÍVEL E COMPOSIÇÃO LÍQUIDA EM NANOPARTÍCULAS ESTABILIZADAS NO TAMANHO

CAMPO DA INVENÇÃO

São descritas formulações em nanopartículas de drogas que têm uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4 que apresentam estabilidade intensificada, propriedades físicas e químicas e podem propiciar propriedades farmacocinéticas intensificadas para atingir um equilíbrio mais favorável entre perfis farmacodinâmicos e efeitos colaterais em mamíferos, e as formas de dosagem que contêm as mesmas, bem como métodos para a produção de formulações de drogas em nanopartículas e seu uso no tratamento de vários distúrbios.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Tem sido muito difícil formular terapeuticamente formas de dosagem eficazes específicas para as drogas que têm uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4, através de uma ampla faixa de agentes terapêuticos (por exemplo, acetato de medroxiprogesterona, carbamazepina, fenitoína, nifedipina e ganaxolona). Geralmente, as formulações de drogas convencionais que têm uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4 demonstram uma biodisponibilidade variável e baixa e também mostraram diferenças de exposição particularmente grandes quando a droga é administrada no estado alimentado e em jejum. Com base nesta dificuldade, existe a necessidade na técnica de formulações de drogas e formas de dosagem aperfeiçoadas para as drogas que têm uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de

aproximadamente 7,4. São aqui descritas as formulações de drogas de dosagem líquidas e sólidas que se referem a esta necessidade e que apresentam propriedades farmacocinéticas aprimoradas que mantêm a eficácia ao reduzir os efeitos colaterais e ao intensificar a compatibilidade ao indivíduo.

Vários métodos para incrementar a solubilidade e a biodisponibilidade de drogas foram utilizados pelos elementos versados na técnica. Tal método envolve a fragmentação no tamanho das partículas de droga. As partículas pequenas têm mais área de superfície e se dissolvem, portanto, em uma quantidade fixa do meio mais rapidamente. Isto resulta em uma maior biodisponibilidade oral para os compostos insolúveis em água especialmente aqueles que têm áreas restritas de absorção no trato gastrointestinal, têm uma depuração de primeira passagem elevada (metabolismo hepático) e têm um requisito de dose elevado.

Uma forma de prover uma formulação de droga em "nano" partículas pequenas consiste em formar uma formulação líquida em nanopartículas, por exemplo, nanossuspensão. Ao lidar com nanossuspensões, quanto menos solúvel em água e mais lipofílica a droga, mais difícil é a obtenção de uma "nanossuspensão" em partículas pequenas estável em solventes polares como a água. O crescimento de partículas (Ostwald Ripening) e a agregação devem ser minimizados em composições em nanopartículas se o benefício das formulações de partículas pequenas for realizado.

A preparação de nanossuspensões é conhecida no estado da técnica. A maior parte das tecnologias comerciais atuais envolve o uso de um sistema à base de água para gerar partículas pequenas (por exemplo, trituração esférica a úmido, precipitação, homogeneização a alta pressão). Muitas formulações e partículas pequenas introduzidas no mercado são preparadas atualmente, as quais utilizam técnicas de

trituração de esferas a úmido. Por exemplo, uma técnica comum envolve a trituração da droga em uma câmara de trituração com um meio da trituração (grânulos) para produzir partículas pequenas. Para a produtividade, os elementos versados na técnica irão apreciar que é possível a trituração breve, tal como por um período de hora necessário para a produção de uma composição estável e também tão concentrada na droga quanto possível. A recirculação de um tanque de suspensão de droga através de um triturador esférico é a técnica mais comum. Uma vez que a trituração é um processo de energia elevada, para evitar a contaminação dos materiais abrasados (da câmara de trituração e das esferas de trituração), o tempo de trituração mais curto possível com menos energia é o processo preferido. Uma vez que as formulações orais em nanopartículas são formadas em geral para aumentar as taxas de dissolução no trato gastrointestinal, a manutenção de um tamanho constante da partícula até que o composto seja absorvido é o parâmetro-chave a ser monitorado.

A preparação de composições farmacêuticas de partículas pequenas (tamanho de partícula eficaz (D50) menor do que 500 nm) tem sido descrita desde 1988 (H. Steffen BT Gattefosse n°. 81, 1988 páginas 45-53; Patente norte-americana n°. 4.540.602 (Motoyama, et al.); e Patente norte-americana n°. 5.145.684 (Liversidge, et al.)). Estas composições submicrônicas (em nanopartículas) descrevem a utilização de excipientes não reticulados associados com a superfície das partículas pequenas para estabilizar a composição a partir de um crescimento e/ou aglomeração de tamanho de partícula significativo. Geralmente, os estabilizantes de superfície s enquadram em duas categorias: estabilizantes não iônicos (também chamados de estabilizantes esteáricos ou modificadores) e estabilizantes iônicos. Os estabilizantes não iônicos mais comuns são os excipientes que

são contidos nas classes conhecidas como aglutinantes, cargas, tensoativos e agentes de umidificação. Os exemplos limitados de estabilizantes de superfície não iônicos incluem a hidróxi propil metil celulose, polivinil pirrolidona, Plasdone, álcool polivinílico, Pluronic, Tweens e polietilenoglicóis (PEGs). Um subconjunto de estabilizantes de superfície utilizados geralmente é iônico por natureza. Estes estabilizantes de superfície iônicos tendem a se enquadrar na classe de excipientes que são utilizados tipicamente como tensoativos e agentes de umidificação. Os estabilizantes iônicos utilizados na técnica anterior são moléculas tipicamente orgânicas que contêm uma ligação iônica de uma maneira tal que a molécula seja essencialmente carregada completamente na formulação. Os dois estabilizantes de superfície iônicos mais descritos são os sais de ácido sulfônico de cadeia longa lauril sulfato de sódio e dioctil sulfosuccinato de sódio (DOSS). Amplas faixas para todos os estabilizantes de superfície foram reivindicadas na Patente norte-americana n°. 5.145.684 (patente '684) que varia de 0,1% a 90% em peso da composição. Tipicamente, adicionam-se 20%-150% (% em peso da droga) de um estabilizante de superfície não iônico e 0,2%-5% de um estabilizante de superfície iônico (% em peso da droga) para atingir a estabilização máxima do tamanho de partícula destes estabilizantes de superfície. Desde 1988, muitos documentos e patentes publicaram artigos relacionados às composições em nanopartículas e várias maneiras de otimizar o método de manufatura, o uso e a estabilidade de tais composições.

Ao preparar nanopartículas de drogas através de um processo de trituração esférica a úmido tal como descrito na patente '684, as suspensões de trituração com concentrações de drogas de 5-30% são tipicamente trituradas com meios de trituração duros em um triturador esférico para obter

partículas com um valor de D50 na faixa de tamanho de 100-500 nm. A literatura mostra que a redução de tamanho da partícula utilizando a trituração é executada a uma velocidade e a um tempo suficientes para obter um tamanho desejado da partícula. Os estabilizantes de superfície estão presentes ou são adicionados para manter o tamanho da partícula constante em uma variedade de medições que indicam a estabilidade em comparação ao tamanho do artigo (D50) obtido no final da trituração. Um dos problemas principais na trituração esférica a úmido são os metais residuais potenciais na composição devido à trituração prolongada ou à energia necessária para obter o tamanho desejado da partícula (Jia, L. *Atual Nanoscience*, 1, páginas 237-243 (2005)).

A intensificação da estabilidade tem sido o foco de muita pesquisa. A estabilidade é uma ampla referência e na indústria farmacêutica é reconhecida geralmente como o teste necessário para determinar a estabilidade em armazenagem (a estabilidade da formulação sob a armazenagem com o passar do tempo), a estabilidade da pureza (o perfil de pureza da formulação sob as condições de armazenagem), a estabilidade de liberação ou de dispersão (a estabilidade de liberação ou as características de desintegração para a formulação em água e em meio fisiológico). O meio fisiológico para a estabilidade da dispersão é dependente da via de administração (fluido gástrico e/ou intestinal simulado para produtos orais, saliva para produtos orais e sublinguais, etc.). Em geral, qualquer parâmetro importante para o desempenho ou a tolerabilidade de uma formulação deve ser monitorado para a estabilidade.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

São aqui descritas composições, composições farmacêuticas, métodos para o tratamento, métodos para a formulação, métodos para a produção, métodos para a

manufatura, estratégias de tratamento, estratégias farmacocinéticas utilizando formulações de drogas em nanopartículas que têm uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4. As drogas que devem se beneficiar desta abordagem são limitadas àquelas que podem formar um complexo de ciclodextrina.

Os autores da presente invenção prepararam partículas de drogas submicrônicas estáveis com propriedades farmacêuticas particularmente vantajosas. As partículas de drogas estáveis aqui descritas compreendem um complexo de droga e um agente de complexação. Os fatores adicionais que afetam a estabilidade e o tamanho da partícula são aqui descritos.

Em determinadas realizações, a presente invenção refere-se às partículas complexadas de drogas que têm um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, sendo que cada uma das partículas compreende, em associação, (i) uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4, (ii) um estabilizante de superfície e (iii) um agente de complexação com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina quando as partículas são curadas por pelo menos aproximadamente três dias. Em determinadas realizações, o agente de complexação pode ser incluído em uma quantidade eficaz para causar um aumento inicial no tamanho das partículas, em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas antes do crescimento inicial seja de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 nm e o D50 no final do tempo de cura seja 20% a 300% maior do que o D50 medido antes do período de cura. Por exemplo, em determinadas realizações, o agente de complexação é incluído em uma quantidade de aproximadamente

0,1% a aproximadamente 8%, peso/peso das partículas de drogas estabilizadas no tamanho.

Em determinadas realizações, o diâmetro ponderal volumétrico (D50) das partículas complexadas não muda mais de 10% após um tempo nas medições consecutivas separadas por aproximadamente 72 horas.

Em determinadas realizações, as partículas complexadas aumentam no tamanho de partícula eficaz de aproximadamente 0% a aproximadamente 200% quando da dispersão em fluido gástrico ou intestinal simulado em comparação à dispersão em água sob as mesmas condições.

Contudo, em outra realização, a presente invenção apresenta uma composição farmacêutica que compreende as partículas complexadas de drogas descritas acima juntamente com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável. Em determinadas realizações, a composição farmacêutica pode estar na forma de uma forma de dosagem sólida. Em outras realizações, a composição farmacêutica pode estar na forma de uma forma de dosagem líquida, por exemplo, suspensão. Quando incorporada nas composições farmacêuticas que compreendem excipientes farmacêuticamente aceitáveis, a quantidade de partícula complexada de droga pode variar de aproximadamente 1% a aproximadamente 99%, com base no peso da composição inteira, e a quantidade de excipiente farmacêuticamente aceitável pode variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 99% com base no peso da composição total.

Em outra realização, a presente invenção refere-se às partículas complexadas de drogas estabilizadas no tamanho que compreendem uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4 em associação com quantidades eficazes de um estabilizante de superfície e um agente de complexação com

capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina, sendo que as partículas complexadas de drogas estabilizadas no tamanho têm um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm; as partículas complexadas de drogas exibem um aumento no diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de 0% até não mais de aproximadamente 200% quando a formulação é dispersa em fluido gástrico simulado (SGF) ou em fluido intestinal simulado (SIF) a uma concentração de 0,5 a 1 mg de droga/ml e são colocadas em um banho aquecido de 36 a 38°C por uma hora utilizando um aparelho de dissolução do tipo I ou II e uma taxa de agitação de 75 rpm, em comparação ao valor de D50 das partículas de drogas quando a formulação é dispersa em água destilada sob as mesmas condições.

Em determinadas outras realizações, a presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica sólida, que compreende uma pluralidade de grânulos inertes aspergida em camadas com um revestimento que compreende (a) as partículas complexadas de uma droga que têm um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, sendo que cada uma das partículas compreende, em associação, (i) uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4, (ii) um estabilizante de superfície, (iii) um agente de complexação com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina; juntamente com quantidades eficazes de (b) um espaçador solúvel em água e de (c) um modulador de dispersão iônica.

Em outra realização, a presente invenção refere-se a um comprimido oral ingerível, que compreende uma mistura comprimida (a) das partículas complexadas de drogas que têm um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de

aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, sendo que cada uma das partículas compreende, em associação, (i) uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa menor do que
5 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4, (ii) um estabilizante de superfície, (iii) um agente de complexação com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina; junto com quantidades eficazes de (b) um espaçador solúvel em água e de (c) um modulador de dispersão iônica; um diluente inerte; e
10 um lubrificante de fabricação de comprimidos.

Contudo, em outra realização, a presente invenção refere-se a uma composição líquida em nanopartículas estabilizada no tamanho que compreende uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina
15 e que tem uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4 em associação com quantidades eficazes de um estabilizante de superfície e um agente de complexação com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina, em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas estabilizadas no tamanho é
20 de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm após a cura. As composições líquidas em nanopartículas podem adicionalmente conter pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável adicional selecionado do grupo
25 que consiste em um polímero hidrofílico, um agente de umidificação, um modulador de dispersão iônica, um espaçador solúvel em água e quaisquer combinações ou misturas destes.

Em determinadas realizações, a composição líquida em nanopartículas é convertida em uma composição sólida em
30 nanopartículas por meio da remoção do solvente (por exemplo, através da secagem por aspersão, granulação por aspersão, acomodação em camadas por aspersão em núcleos inertes).

Contudo, em outra realização, a presente invenção

refere-se a um método para a preparação de partículas de drogas estabilizadas, o qual compreende: a) a redução do tamanho das partículas de drogas com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que têm uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4 em uma faixa de tamanho de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 200 nm; b) a adição de uma quantidade eficaz de um estabilizante de superfície às partículas de drogas antes, durante ou após a redução do tamanho das partículas de drogas para formar partículas que compreendem a droga e o estabilizante de superfície; e c) a estabilização adicional das partículas da etapa b) mediante a adição de uma quantidade eficaz de um agente de complexação com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina para prover as partículas que atingem um tamanho estabilizado de uma maneira tal que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas seja de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm.

Em determinadas realizações, o tamanho das partículas estabilizadas é preparado pela colocação da partícula de droga em contato com um agente de complexação de uma maneira tal que o tamanho das partículas exiba um aumento no diâmetro médio ponderal volumétrico de aproximadamente 20% a aproximadamente 300% e um ponto final seja atingido de uma maneira tal que as partículas sejam estabilizadas no tamanho. O ponto final pode ser, por exemplo, de aproximadamente um a aproximadamente vinte dias.

Em outra realização, a presente invenção refere-se a uma suspensão em partículas complexadas de drogas estabilizadas no tamanho que compreende uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4 em associação com quantidades

eficazes de um estabilizante de superfície e um agente de complexação com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina, sendo que as partículas complexadas de drogas estabilizadas no tamanho têm um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm; as partículas complexadas de drogas exibem um aumento no diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de 0% até não mais de aproximadamente 200% em que a formulação está dispersa em fluido gástrico simulado (SGF) ou em fluido intestinal simulado (SIF) a uma concentração de 0,5 a 1 mg de droga/ml e é colocada em um frasco e é aquecida em um banho de 36 a 38°C por uma a três horas em comparação ao D50 das partículas de drogas em suspensão antes da dispersão em SGF ou em SIF.

Em determinadas realizações, as partículas de drogas estabilizadas no tamanho compreendem de aproximadamente de 30 a aproximadamente 95% de droga, de aproximadamente de 3 a aproximadamente 70% de estabilizante de superfície, com base no peso das partículas de drogas estabilizadas no tamanho e de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% de agente de complexação, com base no peso das partículas de drogas estabilizadas no tamanho.

Em determinadas realizações em que as partículas de drogas estabilizadas no tamanho complexadas são acomodadas em camadas por aspersão ou secadas por aspersão, as partículas compreendem adicionalmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 40% do modulador de dispersão iônica e de aproximadamente 0% a aproximadamente 60% do espaçador solúvel em água, com base no peso das partículas de drogas estabilizadas no tamanho. Em determinadas realizações, a quantidade do modulador de dispersão iônica pode variar de aproximadamente 0,1% a 40%. As % em peso não se prestam a ser limitadoras.

A presente invenção refere-se adicionalmente aos métodos de preparação das composições aqui descritas, incluindo, mas sem ficar a elas limitadas, partículas de droga, formulações líquidas e formas de dosagem sólidas (por exemplo, de liberação imediata, liberação sustentada, liberação retardada e liberação pulsátil).

A presente invenção também se refere aos métodos de tratamento de indivíduos, os quais compreendem a administração a um indivíduo das composições aqui descritas, incluindo, mas sem ficar a elas limitadas, partículas de drogas, formulações líquidas e formas de dosagem sólidas orais (por exemplo, de liberação imediata, liberação sustentada, liberação retardada e liberação pulsátil).

Em determinadas realizações, a invenção refere-se a uma composição sólida que compreende as partículas que compreendem uma droga complexada; e uma quantidade eficaz de um modulador de dispersão iônica para reduzir a aglomeração e o crescimento do tamanho de partícula das partículas (por exemplo, quando da armazenagem, dispersão em fluidos fisiológicos e água), em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas é de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm.

Em determinadas realizações, a invenção refere-se a uma composição sólida que compreende as partículas que compreendem uma droga complexada em nanopartículas; e um modulador de dispersão iônica em uma quantidade de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, peso/peso, com base no peso das partículas estabilizadas no tamanho, em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas (dispersas em água e/ou em fluidos fisiológicos) é de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm.

Em determinadas realizações, o excipiente compreende um espaçador solúvel em água. O espaçador solúvel

em água pode ser um sacarídeo ou um sal de amônio, um polietileno glicol ou uréia que é sólido a temperaturas de 50°C ou mais. O sacarídeo pode ser selecionado do grupo que consiste em frutose, sacarose, glicose, lactose, manitol e misturas dos mesmos. O polietileno glicol pode ser selecionado entre PEG 3350, PEG 4000 ou PEG 6000.

Em outros aspectos, a invenção refere-se às partículas farmacêuticas que compreendem a droga ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, sendo que as partículas complexadas são estáveis (tempo de cura apropriado) de uma maneira tal que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas não aumente mais de aproximadamente 50% após uma armazenagem de 28 dias à temperatura ambiente, em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas antes da armazenagem é de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm; sendo que as partículas trituradas por um tempo suficiente para atingir a estabilidade. Em outros aspectos, o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas não muda mais de aproximadamente 25% após uma armazenagem de 28 dias em condições de temperatura ambiente (25°C), não muda mais de aproximadamente 15% após uma armazenagem de 28 dias à temperatura ambiente, não muda mais de aproximadamente 10% após uma armazenagem de 28 dias à temperatura ambiente (25°C) e nem não muda mais de aproximadamente 10% após quatro meses de armazenagem à umidade relativa de 25°C/60% e umidade relativa de 40°C/75%.

Em outra realização, a presente invenção refere-se a uma formulação de partículas complexadas de drogas estabilizadas no tamanho sólidas que compreende uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4 que compreende (a) a partícula complexada de droga que tem um diâmetro médio ponderal

volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, sendo que cada uma das partículas compreende, em associação, (i) uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa menor do que 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4, (ii) um estabilizante de superfície, (iii) um agente de complexação com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina, sendo que as partículas complexadas de drogas exibem um aumento no diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de 0% até não mais de aproximadamente 200% quando a formulação é dispersa em fluido gástrico simulado (SGF) ou em fluido intestinal simulado (SIF) a uma concentração de 0,5 a 1 mg de droga/ml e são colocadas em um banho aquecido de 36 a 38°C por uma a três horas utilizando um aparelho de dissolução do tipo I ou II e uma taxa de agitação de 75 RPM, em comparação ao D50 das partículas de drogas quando a formulação é dispersa em água destilada sob as mesmas condições.

Em determinadas realizações, a invenção refere-se a uma composição sólida (por exemplo, um pó, uma forma de dosagem de liberação imediata ou uma forma de dosagem de liberação controlada) que compreende partículas de drogas estabilizadas no tamanho e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, sendo que as partículas de drogas estabilizadas no tamanho exibem um aumento no diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de 0% até não mais de aproximadamente 200%, não mais de aproximadamente 150%, não mais de aproximadamente 100% ou não mais de aproximadamente 50%, quando a formulação está dispersa em fluido gástrico simulado (SGF) ou em fluido intestinal simulado (SIF) a uma concentração de 0,5 a 1 mg de droga/ml (em qualquer volume apropriado, por exemplo, 15 ml a 1000 ml) e quando colocadas em um banho aquecido de 36 a 38°C sem agitação por uma hora,

em comparação ao D50 das partículas de drogas quando a formulação é dispersa em água destilada sob as mesmas condições, em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas de drogas dispersas em água destilada é de aproximadamente 50 nm a nm aproximadamente 1.000 nm, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm ou de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm. O diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) dos grânulos revestidos antes da dispersão pode variar, por exemplo, de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 5,0 mm. A formulação sólida pode ser, por exemplo, um pó, um comprimido, uma cápsula, etc.

Em determinadas realizações, a presente invenção refere-se às composições farmacêuticas líquidas que contêm partículas de drogas estabilizadas no tamanho que compreendem um complexo de droga que exibe um D50 após a dispersão em SGF ou em SIF de 36 a 38°C por uma a três horas de não mais de aproximadamente 500 nm e em determinadas realizações que têm uma relação entre o D50 após tal dispersão em SGF ou em SIF e o D50 antes da dispersão de menos de aproximadamente 3:1.

A medição do tamanho da partícula é geralmente descrita e bem conhecida pelos elementos versados na técnica. O diâmetro médio ponderal volumétrico ou D50 é uma medida geralmente aceita do tamanho da partícula. Algumas vezes, podem ser encontrados agregados soltos que se formam quando da armazenagem ou sob o teste do fluido fisiológico. Os agregados soltos podem geralmente ser quebrados através de sonicação. A formação de agregados soltos poderia impactar o desempenho farmacocinético (variabilidade, níveis sistêmicos e biodisponibilidade) de uma formulação em nanopartículas. O impacto da agregação solta em uma formulação ou fluido fisiológico deve ser verificado em um composto pela base do composto à medida que o desempenho de uma formulação é

dependente de uma série de variáveis da droga (dose requerida, sítio de absorção, solubilidade, propriedades cristalinas e grau de agregação), bem como se a formulação é uma suspensão, formulação sólida revestida ou de liberação imediata protegida dos fluidos gástricos. Nos casos de formulações de drogas em nanopartículas insolúveis em água, é óbvio que qualquer formulação que resulte em menos agregação (solta ou de outra maneira) ou crescimento de partículas tal como medido por um aumento nos valores de D50 com o tempo ou quando exposta ao meio fisiológico que a droga estará sujeita previamente ou durante a absorção, será preferida (mais estável). Pode-se teorizar, no entanto, que uma formulação em nanopartículas que é formada para um composto solúvel em água que fica protegido da degradação da armazenagem pode realmente se beneficiar dos agregados (tempo mais longo de absorção devido ao tamanho da partícula eficaz maior). Uma agregação apertada significativa (irreversível) e o crescimento do tamanho da partícula são obviamente indesejáveis porque isto deve afrouxar eficazmente a dissolução cinética aumentada vantajosa da droga.

A hidróxi propil metil celulose, por exemplo, HPMC-15, e o lauril sulfato de sódio, também foram descritos como estabilizantes de superfície de nanopartículas de drogas em água (H. Steffen BT Gattefosse n°. 81, 1988 páginas 45-53).

Os conservantes também são adicionados, algumas vezes, às nanossuspensões, para proteger a formulação contra contaminação. Por exemplo, Megace ES Suspension® (Parr) é conservado com ácido benzóico (como benzoato de sódio tamponado ao pH 4,0 com citrato de sódio e ácido cítrico).

No Pedido de Patente Norte-americano n°. 11/606.222 intitulado "Solid Ganaxolone Formulations and Methods for the Making and Use Thereof" e no Pedido de Patente Norte-americano n°. 11/605.700 intitulado "Liquid Ganaxolone

Formulations and Methods for the Making and Use Thereof", ambos depositados em 28 de novembro de 2006, e ambos aqui incorporados a título de referência, são descritas as formulações de ganaxolona que apresentam estabilidade intensificada, propriedades físicas e químicas e podem propiciar propriedades farmacocinéticas intensificadas para atingir um equilíbrio mais favorável entre perfis farmacodinâmicos e efeitos colaterais em mamíferos, e as formas de dosagem que contêm as mesmas, bem como métodos de produção de formulações de ganaxolona e seu uso no tratamento de distúrbios relacionados à epilepsia e outros distúrbios do sistema nervoso central. Por exemplo, esta estabilidade intensificada foi conseguida através da preparação de partículas que compreendem ganaxolona e um agente de complexação, em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas é de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm. O agente de complexação foi descrito tal como, por exemplo, um parabeno, um ácido benzóico e as misturas destes.

DETERMINADAS DEFINIÇÕES

Conforme utilizado na presente invenção, os termos "que compreende", "que inclui", "que contém" e "tal como" são utilizados em seu sentido aberto e não limitador.

O termo "cerca de" é utilizado sinonimamente com o termo "aproximadamente. Tal como um elemento versado na técnica deve compreender, o limite exato de "cerca de" depende do componente da composição. Ilustrativamente, o uso do termo "cerca de" indica que valores ligeiramente fora dos valores citados, isto é, mais ou menos 0,1% a 10%, também são eficazes e seguros. As composições ligeiramente fora das faixas citadas também são, desse modo, englobadas pelo âmbito das presentes reivindicações.

Para as finalidades da invenção, o termo "droga"

significa qualquer agente terapeuticamente ativo com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina em soluções/suspensões com base aquosa. Em determinadas realizações, tais drogas (não como um complexo de inclusão de
5 ciclodextrina) têm uma solubilidade aquosa menor do que 1mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4.

A "biodisponibilidade" refere-se ao grau em que uma droga se torna disponível no sítio de ação após a administração. Para fins de ilustração, a biodisponibilidade
10 de uma formulação de droga refere-se à porcentagem em peso da droga dosada que é aplicada na circulação geral do animal ou ser humano estudado. A exposição total ($AUC_{(0-\infty)}$) de uma droga quando administrada intravenosamente é definida geralmente como 100% biodisponível (F%). A "biodisponibilidade oral"
15 refere-se à extensão a que a droga é absorvida na circulação geral quando a composição farmacêutica é ingerida oralmente em comparação à injeção intravenosa. O grau e o sincronismo em que um agente ativo se torna disponível ao sítio alvo após a administração são determinados por muitos fatores,
20 incluindo a forma de dosagem e várias propriedades, por exemplo, a taxa de solubilidade e de dissolução da droga.

Uma "concentração de soro no sangue" ou "concentração de plasma no sangue" ou "concentração ou nível de plasma ou de soro", é tipicamente medida em mg, µg ou ng
25 de uma droga por ml, dl ou l de soro ou de plasma absorvido na corrente sangüínea após a administração. Conforme utilizado na presente invenção, as concentrações de plasma mensuráveis são medidas tipicamente em µg/ml ou ng/ml. Deve ser compreendido que a concentração no plasma de uma droga
30 pode variar significativamente entre indivíduos, devido à variabilidade com respeito ao metabolismo e/ou interações possíveis com outros agentes terapêuticos. De acordo com um aspecto da presente invenção, a concentração no plasma de

sangue da droga pode variar de um indivíduo a outro. Do mesmo modo, valores tais como a concentração medida do agente ativo no plasma no ponto de concentração máxima (C_{max}) ou no tempo para atingir a concentração plasmática máxima (T_{max}) ou a área total sob a curva do tempo de concentração no plasma ($AUC_{(0-\infty)}$) podem variar de um indivíduo a outro.

A " $AUC_{(0-\tau)}$ " ou "exposição ou biodisponibilidade" é a área sob a curva de um gráfico da concentração do agente ativo (tipicamente concentração no plasma) versus o tempo (τ), medida a partir do tempo 0 a τ . A $AUC_{(0-\tau)}$ também é utilizada para definir a exposição à droga durante um período de tempo definido. Devido à variabilidade, a quantidade necessária para constituir uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de droga pode variar de um indivíduo a outro.

Os "materiais carreadores" incluem quaisquer excipientes geralmente utilizados em farmacêutica e devem ser selecionados com base na compatibilidade com drogas e nas propriedades do perfil de liberação da forma de dosagem desejada.

O termo "cura" significa o tratamento da droga (antes, durante ou após a redução do tamanho da partícula) com um agente de complexação sob condições apropriadas para obter um produto de droga estabilizado no tamanho. Em determinadas realizações, uma medição da estabilidade pode ser feita através da comparação do tamanho da partícula (por exemplo, D50) da droga não complexada versus a droga complexada.

O termo "tempo de cura" significa um tempo suficiente até que um ponto final seja atingido de uma maneira tal que as propriedades da droga (complexada) sejam estabilizadas. Em determinadas realizações, o tempo de cura pode ser medido como o tempo até que um tamanho de partícula estabilizado no tamanho seja atingido sob uma condição de

teste especificada. Por exemplo, um tempo de cura apropriado pode ser o tempo em que o D50 das partículas de drogas (complexadas) não mudam ou não mudam substancialmente após o tempo nas medições consecutivas separadas por aproximadamente 5 72 horas, por exemplo, mais de a acurácia do instrumento de medição de $\pm 5\%$ em 72 horas após o período de cura. Os tempos de cura preferidos são de um a vinte dias, dois a quinze dias ou três a dez dias. Em outras realizações, um tempo de cura apropriado pode ser o tempo em que o D50 das partículas de 10 drogas (complexadas) não muda ou não muda substancialmente após o tempo em medições consecutivas durante três horas a 37°C em fluido gástrico simulado e/ou em fluido intestinal simulado.

O termo "complexado" ou "droga em nanopartículas complexada" indica uma associação de moléculas e/ou de uma 15 partícula incluindo a droga, um agente de complexação e outros componentes que resultam em uma melhor estabilidade do tamanho de partícula da partícula de droga ou algum outro efeito desejável. Em alguns casos, os agentes de complexação aumentam inicialmente o tamanho da partícula (D50) antes de 20 conferir estabilidade ou outros atributos benéficos à formulação. Em determinadas realizações, a droga complexada ou a droga em nanopartículas complexada obtida pela adição de agentes de complexação requer um tempo de cura.

25 Os "agentes de complexação" são as moléculas com baixo peso molecular que podem formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e após um tempo de cura apropriado, conferem estabilidade adicional à droga. Os agentes de complexação incluem compostos pequenos sob o peso molecular de 550. Os 30 agentes de complexação incluem, mas sem ficar a ele limitados o grupo que consiste em fenol, parabenos, ácido ascórbico, antranilato de metila, ácido salicílico, ácido acetosalicílico, tocoferol, ácidos orgânicos, ácidos

carbocíclicos, ácidos aromáticos, ésteres aromáticos, sais ácidos de aminoácidos, benzaldeído, cinimaldeído, imidazol, mentol, tiofenol, ácido m-aminobenzóico, ácido antranílico, ácidos picolínicos e os ésteres de alquila dos mesmos, toluidetos, benzoato de sódio, metil parabeno, metil parabeno sódico, ácido para-amino benzóico e ésteres, ácidos sórbico e benzóico, 2,6-di-t-butil-alfa-dimetilamino-p-cresol, t-butil hidroquinona, di-t-amilidroquinona, di-t-butil hidroquinona, butil hidróxi tolueno (BHT), butil hidróxi anisol (BHA), pirocatecol, pirogallol, ésteres, compostos isoméricos dos mesmos, sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, e as misturas de quaisquer dos elementos acima.

"Liberação controlada" ou "liberação modificada", consistente com seu uso na presente invenção, significa uma forma de dosagem para as quais as características de liberação de droga versus o tempo e/ou as condições no sítio de dissolução são escolhidas para realizar os objetivos terapêuticos ou de conveniência não oferecidos por formas de dosagem de liberação imediata convencionais. As formas de dosagem de liberação controlada incluem as formas de liberação sustentada, liberação prolongada, liberação pulsátil e liberação retardada. As formas de dosagem de liberação controlada podem prover níveis terapeuticamente eficazes da droga por um período de tempo prolongado e, portanto, prover um período terapêutico mais longo em relação às formas de liberação imediata. A adição de um agente de complexação também pode conferir estabilidade adicional à suspensão durante os ciclos de congelamento/descongelamento e ebulição se a esterilização for necessária.

"Liberação retardada", consistente com seu uso na presente invenção, significa uma forma de dosagem que libera uma porção ou toda a droga em qualquer altura, exceto imediatamente após a administração e/ou em qualquer outra

localização no trato gastrointestinal mais distal àquela que seria realizada por uma forma de dosagem de liberação imediata.

O termo "desintegrar" é a dispersão da forma de dosagem quando em contato com fluido gastrointestinal. Os "agentes de desintegração ou desintegrantes" facilitam a decomposição ou a desintegração de uma formulação. Os exemplos de agentes de desintegração incluem um amido, por exemplo, um amido natural tal como o amido de milho ou o amido de batata, um amido pré-gelatinizado tal como o National 1551 ou Amijel® ou glicolato de amido de sódio tal como Promogel® ou Explotab®, uma celulose tal como um produto de madeira, celulose microcristalina, por exemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® e Solka-Floc®, metilcelulose, croscarmelose ou uma celulose reticulada, tal como a carbóxi metil celulose sódica reticulada (Ac-Di-Sol®), carbóxi metil celulose reticulada ou croscarmelose reticulada, um amido reticulado tal como o glicolato de amido sódico, um polímero reticulado tal como crosspovidona, uma polivinil pirrolidona reticulada, alginato tal como o ácido algínico ou um sal de ácido algínico tal como o alginato de sódio, uma argila tal como Veegum® HV (aluminossilicato de magnésio), uma goma tal como ágar, guar, alfarroba, caraia, pectina ou tragacanto, glicolato de amido de sódio (Explotab®), bentonita, uma esponja natural, um tensoativo, uma resina tal como uma resina de troca catiônica, polpa de citrino, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de sódio em combinação com amido, e outros ainda.

"Absorção de droga" ou "absorção" refere-se tipicamente ao processo de movimento da droga do sítio de administração de uma droga através de uma barreira em um recipiente sangüíneo ou o sítio de ação, por exemplo, uma

droga que se move do trato gastrintestinal na veia portal ou sistema linfático.

"Tamanho de partícula eficaz" e "tamanho de partícula" são utilizados intercambiavelmente com "D50". Por "D50", entenda-se que 50% das partículas estão abaixo e 50% das partículas estão acima de uma medição definida. O D50 pode ser utilizado para descrever parâmetros diferentes (volume, comprimento, número, área... etc.). O "tamanho de partícula eficaz" ou D50, tal como utilizado na presente invenção, indica o diâmetro médio ponderal volumétrico como medido por um método a laser/de dispersão de luz ou equivalente, em que 50% das partículas, em volume, têm um diâmetro menor, sendo que 50%, em volume, têm um diâmetro maior. O D50 ponderal volumétrico também se relaciona à porcentagem em peso da partícula sob um determinado tamanho. Por exemplo, um D50 de 500 nm significa que 50% da massa em partículas têm menos de 500 nm de diâmetro e 50% da massa em partículas têm mais de 500 nm de diâmetro. O tamanho de partícula eficaz é medido pelas técnicas de medição do tamanho da partícula convencionais bem conhecidas pelos elementos versados na técnica. Tais técnicas incluem, por exemplo, o fracionamento de fluxo de campo de sedimentação, espectroscopia de correlação de fóton, dispersão de luz (por exemplo, com um Microtrac UPA 150), difração a laser e centrifugação de disco. Para as finalidades das composições, das formulações e dos métodos aqui descritos, o tamanho de partícula eficaz é o diâmetro médio ponderal volumétrico como determinado utilizando os instrumentos e métodos de dispersão de luz/a laser, por exemplo, um Horiba LA-910 ou Horiba LA-950. Similarmente, "D90" é o diâmetro ponderal volumétrico, em que 90% das partículas, em volume, têm um diâmetro menor, sendo que 10%, em volume, têm um diâmetro maior e "D10" é o diâmetro ponderal volumétrico, em que 10% das partículas, em

volume, têm um diâmetro menor, sendo que 90%, em volume, têm um diâmetro maior. Algumas vezes, é útil expressar o valor D50 após a sonicação por um minuto ou menos utilizando aproximadamente 40 watts de energia de sonicação à temperatura ambiente (25°C).

Um "revestimento entérico" é uma substância que permanece substancialmente intacta no estômago, mas se dissolve e libera a droga no intestino delgado e/ou no cólon. Geralmente, o revestimento entérico compreende um material polimérico que impede a liberação em um ambiente com pH baixo do estômago, mas que se ioniza ou solubiliza a um pH mais elevado, tipicamente a um pH de 5 a 7, mas pelo menos acima de 3,0, mais ou acima de 5, ou ainda mais especificamente a um pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7 e se dissolve, desse modo, suficientemente no intestino delgado e/ou no cólon para liberar nos mesmos o agente ativo. Em algumas realizações, os revestimentos entéricos liberam mais de 50% da droga que é revestida no intestino delgado. Em outras realizações, o revestimento entérico provê a liberação de uma porção substancial (mais de 40%) da droga revestida no intestino delgado médio, por exemplo, o jejuno. Adicionalmente, os revestimentos entéricos podem compreender uma membrana semipermeável que libera a droga lentamente de uma maneira não dependente do pH.

O termo "meio de trituração" refere-se ao material utilizado em trituração para reduzir fisicamente o tamanho da partícula de uma composição. Para operações de trituração, o meio de trituração preferido consiste em bolas esféricas de óxido de zircônio estabilizado por ítrio, resina de vidro ou de plástico. "Fluido gastrintestinal" é o fluido do trato gastrintestinal de um indivíduo ou a saliva de um indivíduo ou equivalente da mesma. Um "equivalente" do estômago ou da secreção gástrica é um fluido *in vitro* que tem o teor e/ou o

pH similar que as secreções do estômago tais como o fluido gástrico simulado (SGF) preparado utilizando a orientação USP de aproximadamente da solução de HCl 0,1 N em água contendo aproximadamente NaCl 0,03 M a um pH de cerca de 1,2. Além disso, um "equivalente" da secreção intestinal é um fluido *in vitro* que tem o teor e/ou o pH similar às secreções intestinais tais como o fluido intestinal simulado (SIF) preparado utilizando a orientação USP é um sistema de tampão de fosfato aquoso a um pH de 6, 7-6,9.

"Liberação imediata" significa uma forma de dosagem que libera pelo menos 80% da droga dentro de duas horas da administração, mais especificamente, dentro de uma hora da adição a um fluido gástrico simulado geralmente aceito. Uma composição de liberação imediata é testada tipicamente no aparelho de dissolução (tipo I ou II mais comuns) em uma quantidade considerada terapêutica nos pacientes, e um volume de SGF de 500-1.000 ml.

"Modulador de dispersão iônica" é definido como um sal (não um ácido sulfônico) que, quando adicionado a uma composição de partículas pequenas complexadas, reduz a quantidade de determinado ingrediente necessária para estabilizar as formas de dosagem sólidas ou as misturas quando dispersas em água, em SGF e em SIF.

"Volume vazio da câmara de trituração" é o volume aberto em uma câmara de trituração disponível à pasta de trituração depois que o meio de trituração foi adicionado. O volume vazio da câmara de trituração é relacionado à quantidade de meio de trituração (% em volume) e o volume de espaço aberto se relaciona a quando os grânulos esféricos são empilhados uns sobre os outros (volume vazio do meio de trituração). Para um meio de trituração de trituração esférica de 0,2-0,4 mm, uma faixa de aproximadamente 36-42% do volume ocupado pelos grânulos de trituração é o volume

vazio do meio de trituração. O volume vazio da câmara de trituração (ml) = o volume total da câmara de trituração (ml) - o volume do meio de trituração (ml) + o volume vazio do meio de trituração (ml).

O "tempo de residência de trituração" é o tempo que uma partícula fica presente na câmara de trituração em relação ao período total de trituração para obter as partículas desejadas. O tempo de residência de trituração (MRT) é definido como:

$$\text{MRT (minutos)} = \frac{\text{volume vazio da câmara de trituração (ml)} \times \text{tempo de trituração total (minutos)}}{\text{volume da pasta de trituração (ml)}}$$

O termo "pasta de trituração" refere-se a uma suspensão que contém a droga para a redução do tamanho de partícula e de outros ingredientes para facilitar o processo de trituração. A composição da pasta de trituração geralmente não é a composição final da formulação.

O termo "meio de trituração" refere-se aos componentes da pasta de trituração menos o ingrediente farmacêutico ativo.

O termo "pasta triturada" refere-se à pasta de trituração depois que foi reduzida a uma suspensão em partículass pequenas pela trituração. As pastas de trituração preferidas para uma dispersão líquida são aquelas que satisfazem o tamanho da partícula e as composições que podem ser diluídas com água e ingredientes apropriados para obter a formulação final. Para uma forma de dosagem sólida, as pastas trituradas preferidas são aquelas que podem ser utilizadas com manipulação mínima para se obter a forma de dosagem sólida final.

Os "farmacodinâmicos" referem-se aos fatores que determinam a resposta biológica observada em relação à concentração da droga em um sítio de ação.

Os "farmacocinéticos" referem-se aos fatores que determinam a obtenção e a manutenção da concentração de droga apropriada em um sítio de ação.

Os "conservantes" são os compostos que inibem o crescimento microbiano e são adicionados tipicamente às dispersões para impedir que os micróbios cresçam.

Uma forma de dosagem de "liberação pulsátil" é uma forma de dosagem com capacidade de prover mais de uma concentração no plasma do sangue de pico após uma única administração. Uma "formulação de liberação pulsátil" pode conter uma combinação de formulações de liberação imediata, liberação sustentada e/ou de liberação retardada na mesma forma de dosagem.

Os "parâmetros farmacocinéticos" são os parâmetros que descrevem as características in vivo da droga com o tempo, incluindo, por exemplo, a concentração de droga no plasma. Os parâmetros farmacocinéticos incluem C_{max} , T_{max} e $Auc_{0-\tau}$ (cada um discutido acima).

Os "solubilizantes" incluem compostos tais como triacetina, citrato de trietila, oleate de etila, caprilato de etila, lauril sulfato de sódio, docusato de sódio, vitamina E TPGS, dimetil acetamida, N-metil pirrolidona, N-hidróxi etil pirrolidona, polivinil pirrolidona, hidróxi propil metil celulose, hidróxi propil ciclodextrinas, etanol, n-butanol, álcool isopropílico, colesterol, sais de bile, polietileno glicol 200 a 600, glicofurol, transcutol, propileno glicol e isosorbeto de dimetila, migliol, glicerina, glicerol, e outros ainda.

A "secagem por aspersão" é um processo por meio do qual um solvente é removido de uma composição em uma forma seca dos ingredientes nessa composição. A secagem é efetuada ao aspergir a composição através de um bocal em ambiente aquecido que contém um vácuo ou um fluxo de ar ou de gás

inerte. A secagem por aspersão pode produzir pós amorfos ou cristalinos das drogas ou granulações, sendo que ambos podem ser convertidos em uma forma de dosagem sólida pelos elementos versados na técnica.

5 A "acomodação em camadas por aspersão" é um procedimento em que uma solução ou suspensão que contém ingredientes é aspergida através de um bocal em um leito fluidizado que contém as partículas que são revestidas com uma película que contém a composição da solução ou da
10 suspensão enquanto o solvente é removido pelo fluxo de um gás aquecido. A acomodação de camadas por aspersão envolve tipicamente o revestimento de um núcleo inerte que compreende geralmente açúcares e amido ou celulósicos ou as combinações destes. Tais núcleos têm, tipicamente, um tamanho de malha 20
15 a 35. A acomodação de camadas por aspersão é utilizada extensivamente na aplicação de revestimentos (acabamento ou entérico) às formulações de dosagem sólidas bem como os grânulos esféricos que contém uma droga para o uso em uma formulação de cápsulas ou de comprimidos.

20 "Estabilizado no tamanho" significa que o valor de D50 não muda substancialmente (mais de 50%) depois que um tempo inicial é definido (por exemplo, após um tempo de cura apropriado) e até quatro meses de armazenagem à temperatura ambiente (25°C). Por exemplo, as partículas de drogas
25 estabilizadas no tamanho aqui descritas em uma forma de dosagem aquosa não irão mostrar um aumento no tamanho de partícula eficaz de mais de 50% durante um período de uma armazenagem de quatro meses e preferivelmente nenhum aumento no tamanho de partícula eficaz de mais de 50% durante um
30 período de armazenagem de dois anos. Similarmente, as partículas de drogas estabilizadas no tamanho aqui descritas em uma forma líquida ou sólida irão mostrar um aumento no tamanho de partícula eficaz de aproximadamente 0% a

aproximadamente 200% quando da dispersão em fluido gástrico ou intestinal simulado em comparação à dispersão em água sob as mesmas condições. Em algumas realizações, as formulações aqui descritas não produzem qualquer quantidade significativa de impurezas de degradação de droga não identificadas até quatro meses de armazenagem à temperatura ambiente (25°C) em níveis individuais de aproximadamente mais de 0,1% em peso em comparação aos níveis de impureza na designação de tempo inicial.

Os "estabilizantes" incluem os agentes que mantêm um atributo desejável da formulação durante um intervalo de tempo que inclui, mas sem ficar a elas limitado, a tensão mecânica, química e temperatura que pode ser testada em uma instalação de laboratório. Tais atributos incluem o tamanho de partícula estável ou a homogeneidade, resultando em concentrações consistentes com a potência etiquetada e a manutenção da pureza. Alguns mas não todos os atributos são relacionados acima.

"Estado constante", tal como utilizado na presente invenção, é quando a quantidade de droga administrada é igual à quantidade de droga eliminada dentro de um intervalo de dosagem, resultando em uma exposição à droga no plasma constante ou de platô.

O "indivíduo", como utilizado na presente invenção, é qualquer mamífero. Os indivíduos incluem indivíduos com necessidade de tratamento com a droga (pacientes) e indivíduos sem necessidade de tratamento com a droga (por exemplo, voluntários saudáveis normais). Os seres humanos são indivíduos e pacientes preferidos.

"Liberação retardada", consistente com seu uso na presente invenção, significa uma forma de dosagem que permite pelo menos uma redução de uma dose na frequência de dosagem por dia em comparação à droga na forma convencional, tal como

uma suspensão ou uma forma de dosagem sólida de liberação imediata.

Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou uma "quantidade eficaz" é a quantidade de um agente farmacêutico para atingir um efeito farmacológico. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" inclui, por exemplo, uma quantidade profilaticamente eficaz. Uma "quantidade eficaz" de droga é uma quantidade necessária para atingir um efeito farmacológico desejado ou melhora terapêutica sem efeitos colaterais adversos inadequados. A quantidade eficaz de uma droga será selecionada pelos elementos versados na técnica dependendo do paciente e da doença particular. Deve ser compreendido que uma "quantidade eficaz" ou uma "quantidade terapeuticamente eficaz" pode variar de um indivíduo a outro, devido à variação no metabolismo da droga, idade, peso, condição geral do indivíduo, a condição sendo tratada, a gravidade da condição tratada e o julgamento do médico atendente.

"Tratar" ou "tratamento" refere-se a qualquer tratamento de um distúrbio ou doença, tal como impedir que o distúrbio ou a doença ocorra em um indivíduo que pode estar predisposto ao distúrbio ou à doença, mas que ainda não foi diagnosticado como tendo o distúrbio ou a doença; pela inibição do distúrbio ou da doença, por exemplo, ao interromper o desenvolvimento do distúrbio ou da doença, pelo alívio do distúrbio ou da doença, causando a regressão do distúrbio ou da doença, pelo alívio de uma condição causada pela doença ou pelo distúrbio ou pela redução dos sintomas da doença ou do distúrbio.

30

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIGURA 1 é um gráfico que mostra a curva de cura das partículas de ganaxolona complexadas sonicadas e não sonicadas à temperatura ambiente (25°C), onde os losangos

representam sem sonicação e os quadrados representam 1 minuto de sonicação. A Figura 1a mostra a curva de cura das partículas de ganaxolona complexadas com benzoato de sódio ao pH 4,0.

5 A FIGURA 1B mostra a curva de cura das partículas de ganaxolona complexadas com parabenos), onde os losangos representam sem sonicação e os quadrados representam 1 minuto de sonicação.

10 A FIGURA 2 é um gráfico que mostra o D50 versus o Tempo das partículas de ganaxolona complexadas de parabeno e complexadas de benzoato de sódio (ao pH 4,0) à temperatura ambiente (25°C), onde os losangos representam o complexo com parabenos e os quadrados representam o complexo com benzoato de sódio.

15 A FIGURA 3 é um gráfico que mostra gráficos de estabilidade (D50 versus o Tempo) de partículas de ganaxolona não complexadas com tempos de residência de trituração variados, onde os losangos representam o Exemplo 5B, cujo tempo de residência é de 24 minutos, os quadrados representam o Exemplo 5C, cujo tempo de residência é de 50,8 minutos e os triângulos representam o Exemplo 7, cujo tempo de residência é de 120 minutos. .

20 A FIGURA 4 é um gráfico que mostra os valores de D50 medidos para as partículas de ganaxolona não complexadas como uma função do tempo de residência de trituração típico para uma execução de trituração utilizando um Dyno-Mill KDL equipado com quatro discos agitadores de poliuretano com 64 Mm.

25 A FIGURA 5 é um gráfico que mostra a distribuição de tamanho da partícula (após a sonicação com baixa energia de um minuto) das formas de dosagem sólidas ressuspensas que

contêm cloreto de sódio (com e sem metil parabeno como agente de complexação).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 Agora será feita referência em detalhes às realizações das composições, das formulações e dos métodos aqui descritos. Os exemplos das realizações são ilustrados na seção Exemplos a seguir.

10 A menos que esteja definido de alguma outra maneira, todos os termos técnicos e científicos utilizados na presente invenção têm o mesmo significado que é compreendido geralmente por um elemento versado na técnica ao qual as invenções aqui descritas pertencem. Todas as patentes e publicações referidas são aqui incorporadas a título de referência.

15 Muitas drogas são fracamente solúveis em água e em outros solventes farmacologicamente aceitáveis. Em consequência da baixa solubilidade aquosa das drogas da presente invenção, existe a necessidade na técnica de formulações de drogas que apresentem biodisponibilidade
20 aumentada e eficácia terapêutica das drogas aqui descritas. No entanto, é sabido que o aumento dos níveis sistêmicos máximos (C_{max}) de um agente ativo resulta, do mesmo modo, na possibilidade de efeitos colaterais aumentados.

25 As formulações de drogas aqui descritas podem ser administradas a um indivíduo pelas vias de administração convencionais. As formas de dosagem sólidas orais da droga e as suspensões aquosas orais são incluídas na presente invenção. As formas de dosagem de droga de liberação imediata, modificada, controlada e pulsátil são providas na
30 presente invenção.

É agora bem conhecido que as drogas que são complexadas com a ciclodextrina têm o formato e o tamanho requeridos para caber pelo menos parcialmente na cavidade da

molécula de ciclodextrina hidratada; vide, por exemplo, Brauns e Muller, Patente Européia n°. 0149197 B1 e Challa et al.; "Cyclodextrins in Drug delivery: an Updated Review". AAPS Pharm Sci Tech. 2005; 06(02):E329-E357. Tais drogas que
5 podem formar um complexo de inclusão de ciclodextrina são consideradas como dentro do âmbito da invenção.

As formulações de drogas aqui descritas podem compreender as partículas de drogas que têm um valor de D50 de menos de aproximadamente 500 nm. A composição de droga
10 inicial pode ser predominantemente cristalina, predominantemente amorfa, ou uma mistura destas. Estas partículas de drogas podem ser produzidas ao utilizar qualquer método conhecido na técnica para atingir tamanhos de partícula menores do que 500 nm incluindo, por exemplo, as
15 técnicas de trituração, homogeneização, fratura de fluido supercrítica ou precipitação. Os métodos exemplificadores são descritos nas Patentes norte-americanas n°. 4.540.602 e 5.145.684, cada uma delas incorporada especificamente a título de referência.

Os métodos de produção das composições que compreendem nanopartículas também são descritos nas Patentes norte-americanas n°. 5.518.187, 5.718.388, 5.862.999, 5.665.331, 5.662.883, 5.560.932, 5.543.133, 5.534.270, 5.510.118, 5.470.583 e no Pedido de Publicação de Patente US
20 2004/0067251, cada um deles incorporado especificamente a título de referência.

TRITURAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DE DISPERSÕES DE DROGAS QUE
COMPREENDEM PARTÍCULAS SUBMICRÔNICAS

Em determinadas realizações, a droga é triturada a
30 fim de se obter partículas submicrônicas. O processo de trituração pode ser um processo a seco, por exemplo, um processo de trituração de rolo a seco ou um processo a úmido, isto é, trituração a úmido. Em algumas realizações, a

presente invenção é praticada de acordo com o processo de trituração a úmido descrito nas Patentes norte-americanas .145.684, 6.976.647 e no Pedido de Patente EPO 498.482, cujas descrições são aqui incorporadas a título de referência.

5 Desse modo, o processo de trituração a úmido pode ser praticado conjuntamente com um meio de dispersão líquido e agentes de dispersão ou de umidificação, tal como descrito nestas publicações. Os meios de dispersão líquidos úteis incluem água, óleo de açafrão, soluções salinas aquosas, 10 etanol, n-butanol, hexano, glicol, e outros ainda. Os agentes de dispersão e/ou de umidificação (denominados alternativamente na presente invenção e na técnica anterior como "estabilizante de superfície") podem ser selecionados dentre os excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos 15 conhecidos, tal como descrito nas Patentes norte-americanas n°. 4.540.602 e 5.145.684 e podem estar presentes em uma quantidade de 2,0-70%, preferivelmente de 3-50% e com mais preferência de 5-25% em peso com base no peso total da droga na formulação.

20 Os meios de trituração para a etapa de redução de tamanho da partícula podem ser selecionados entre os dispositivos rígidos preferivelmente esféricos ou em partículas no formato, por exemplo, de grânulos. No entanto, o meio de trituração na forma de outras formas não esféricas 25 são úteis na prática da presente invenção.

Os meios de trituração podem ter preferivelmente um tamanho médio de partícula de até aproximadamente 500 micra. Em outras realizações da invenção, as partículas do meio de trituração têm um tamanho médio de partícula preferivelmente 30 menor do que aproximadamente 500 micra, menor do que aproximadamente 100 micra, menor do que aproximadamente 75 micra, menor do que aproximadamente 50 micra, menor do que aproximadamente 25 micra, menor do que aproximadamente 5

micra, menor do que aproximadamente 3 mm, menor do que aproximadamente 2 mm, menor do que aproximadamente 1 mm, menor do que aproximadamente 0,25 mm, ou menor do que aproximadamente 0,05 mm. Para a trituração fina, as partículas do meio de trituração têm um tamanho preferivelmente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,6 mm, e com mais preferência de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 mm. Os meios de trituração de tamanho menor irão resultar em partículas de drogas com tamanho menor em comparação às mesmas condições utilizando o meio de trituração de tamanho maior.

Ao selecionar o material, o meio de trituração com densidade mais elevada, por exemplo, o vidro ($2,6 \text{ g/cm}^3$), o silicato de zircônio ($3,7 \text{ g/cm}^3$) e o óxido de zircônio ($5,4 \text{ g/cm}^3$) e o óxido de zircônio 95% estabilizado com ítrio, são geralmente os preferidos para a trituração mais eficiente. O óxido de zircônio, tal como o óxido de zircônio 95% estabilizado com magnésia, o silicato de zircônio e o meio de trituração de vidro apresentam partículas que têm níveis de contaminação que são aceitáveis para a preparação das composições terapêuticas ou diagnósticas. No entanto, outros meios, tais como aço inoxidável, titânia, ágata, vidro e alumina, também são úteis. Além disso, os meios poliméricos que têm uma densidade de tipicamente aproximadamente 1 a aproximadamente 2 g/cm^3 também são úteis.

Se o meio de trituração polimérico for utilizado, então o meio de trituração pode compreender partículas que consistem essencialmente em resina polimérica. Alternativamente, o meio de trituração pode compreender partículas que compreendem um núcleo que tem um revestimento de resina polimérica aderida ao mesmo. A resina polimérica tem preferivelmente uma densidade de 0,8 a $3,0 \text{ g/cm}^3$. Resinas com densidade mais elevada são as preferidas, uma vez que se

acredita que estas apresentam uma redução de tamanho de partícula mais eficiente.

Em geral, as resinas poliméricas apropriadas para o uso na presente invenção são química e fisicamente inertes, substancialmente livres de metais, solventes e monômeros, e de dureza suficiente e friabilidade para permitir que evitem a fragmentação ou o esmagamento durante a trituração. As resinas poliméricas apropriadas incluem, mas sem ficar a eles limitadas, poliestirenos reticulados, tais como o poliestireno reticulado com divinilbenzeno, copolímeros de estireno, policarbonatos, poliacetais, tais como Delrin™, polímeros e copolímeros de cloreto de vinila, poliuretanos, poliamidas, poli(tetrafluoroetilenos), por exemplo, Teflon™ e outros fluoropolímeros, polietilenos com densidade elevada, polipropilenos, éteres de celulose e ésteres tais como o acetato de celulose, poli hidróxi metacrilato, poli hidróxi acrilato de etila, polímeros contendo silicone tais como polisiloxanos, e outros ainda. O polímero polimérico pode ser biodegradável. Os polímeros poliméricos biodegradáveis exemplificadores incluem poli(lactídeo), copolímeros de poli(glicolídeo) de lactídeos e glicolídeo, polianidridos, poli(hidróxi metacrilato de etila), poli(imino carbonatos), éster de poli(N-acilidroxiprolina), poli(N-palmitoil hidróxi prolina), copolímeros de etileno-acetato de vinila, poli(ortoésteres), poli(caprolactonas) e poli(fosfazenas). No caso de polímeros biodegradáveis, a contaminação do próprio meio pode vantajosamente se metabolizar *in vivo* aos produtos biologicamente aceitáveis que podem ser eliminados do corpo.

O material do núcleo pode ser preferivelmente selecionado dentre os materiais conhecidos como sendo úteis como meios de trituração quando fabricados como esferas ou partículas. Os materiais do núcleo apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, óxidos de zircônio (tais como o

óxido de zircônio 95% estabilizado com magnésia ou ítrio), silicato de zircônio, vidro, aço inoxidável, titânia, alumina, ferrita e outros ainda. Os materiais do núcleo preferidos têm uma densidade de mais de aproximadamente 2,5 g/cm³. Acredita-se que a seleção de materiais de núcleo com elevada densidade facilite a redução de tamanho eficiente da partícula.

Acredita-se que as espessuras úteis do revestimento polimérico no núcleo variem de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 micra, embora outras espessuras fora desta faixa possam ser úteis em algumas aplicações. A espessura do revestimento polimérico é preferivelmente menor do que o diâmetro do núcleo.

Os núcleos podem ser revestidos com resina polimérica pelas técnicas conhecidas. As técnicas apropriadas incluem o revestimento por aspersão, o revestimento de leito fluidizado e revestimento por derretimento. As camadas de promoção de aderência ou de ligação podem ser opcionalmente providas para aprimorar a aderência entre o material do núcleo e o revestimento da resina. A aderência do revestimento polimérico ao material do núcleo pode ser intensificada pelo tratamento do material do núcleo com os procedimentos de promoção de aderência, tais como o tratamento para tornar a superfície do núcleo áspera, o tratamento de descarga elétrica luminosa, e outros ainda.

A trituração pode ocorrer em qualquer moinho de trituração apropriado. Os moinhos apropriados incluem um moinho de jato de ar, um moinho de rolo, um moinho esférico, um moinho de fricção, um moinho vibratório, um moinho planetário, um moinho de areia e um moinho de grânulo. Um moinho com dispositivo de energia elevada é o preferido quando as partículas pequenas são desejadas. O moinho pode conter um eixo de rotação.

As proporções preferidas dos meios de trituração, da droga, do meio de dispersão e dos agentes dispersantes, umidificantes e outros agentes estabilizantes de partículas líquidos opcionais presentes no recipiente de trituração
5 podem variar dentro de limites amplos e dependem, por exemplo, do tamanho e da densidade dos meios de trituração, do tipo de moinho selecionado, do tempo de trituração, etc. O processo pode ser realizado em um modo contínuo, descontínuo ou semidescontínuo. Em moinhos com dispositivos de energia
10 elevada, pode ser desejável preencher 80-95% do volume da câmara de trituração com o meio de trituração. Por outro lado, em moinhos de rolos, é normalmente desejável deixar o recipiente de trituração cheio até a metade com ar, sendo que o volume restante compreende o meio de trituração e o meio de
15 dispersão líquido, se estiverem presentes. Isto permite um efeito em cascata dentro do recipiente nos rolos, o que permite uma trituração eficiente. No entanto, quando a formação de espuma é um problema durante a trituração a úmido, o recipiente pode ser completamente cheio com o meio
20 de dispersão líquido ou um agente supressor de espuma pode ser adicionado à dispersão líquida.

O tempo de atrito pode variar extensamente e depende principalmente do agente de geração de imagens ou de substancia de droga particular, do dispositivo mecânico e das
25 condições de residência selecionadas, do tamanho de partícula inicial e final desejado, e assim por diante. Para moinhos de rolos, tempos de processamento de diversos dias a semanas podem ser requeridos. Por outro lado, os tempos de residência de trituração menores do que aproximadamente duas horas são
30 requeridos geralmente ao utilizar moinhos com dispositivos de energia elevada.

Depois que o atrito é terminado, o meio de trituração é separado do produto em partículas triturado da

droga (em uma forma de dispersão seca ou líquida) utilizando técnicas de separação convencionais, tal como por filtração, peneiração através de uma tela reticulada, e outros ainda.

Em um aspecto da invenção, o meio de trituração
5 compreende grânulos que têm um tamanho que varia de 0,05-4 mm, preferivelmente 0,1 - 0,4 mm. Por exemplo, a trituração de energia elevada da droga com ítrio estabilizado com grânulos de óxido de zircônio de 0,4 mm por um tempo de residência de trituração de 25 minutos a uma hora e meia no
10 modo de recirculação de 1.200 a 3.000 rpm. Em outro exemplo, a trituração de droga é efetuada com energia elevada com esferas de óxido de zircônio de 0,1 mm por um tempo de residência de trituração de duas horas no modo descontínuo. Adicionalmente, a temperatura de trituração não deve exceder
15 50°C, uma vez que a viscosidade da suspensão pode mudar drasticamente. Temperaturas elevadas também podem resultar na precipitação de determinados polímeros na pasta de trituração e irão aumentar o desgaste nas vedações do moinho. Se as fontes de suspensão triturada excederem o volume de
20 trituração vazio da câmara, então este processo irá requerer a reciclagem do material a um tanque mantido sob refrigeração e a nova trituração do material até o tamanho desejado da partícula (D50) e as propriedades apropriadas serão obtidas no modo contínuo e o moinho também será coberto com
25 refrigeração. Em outro aspecto, o moinho pode ser coberto para ajudar a controlar as temperaturas internas no modo contínuo ou descontínuo. A concentração de trituração é de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% da droga em peso versus o peso da pasta de trituração. O meio de trituração é
30 definido como o peso da pasta que é triturada menos o peso da droga nessa pasta. Em uma realização, a concentração é 25% da droga em peso contra o meio de trituração (peso). Em uma realização, o meio de trituração contém pelo menos um agente

de umidificação e/ou de dispersão (denominado
alternativamente na presente invenção e na técnica anterior
como "estabilizantes de superfície") para revestir a
suspensão inicial da droga de modo que uma taxa de
5 alimentação uniforme possa ser aplicada no modo de trituração
contínuo. Em outra realização, o modo de trituração
descontínuo é utilizado com o meio de trituração que contém
pelo menos um agente para ajustar a viscosidade e/ou prover
um efeito de umidificação de modo que a droga seja bem
10 dispersa entre o meio de trituração.

MICROPRECIPITAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DE DISPERSÕES DE DROGAS QUE
COMPREENDEM NANOPARTÍCULAS

As partículas de drogas também podem ser preparadas
pela nucleação homogênea e pela precipitação na presença de
15 um agente de umidificação ou de dispersão tal como descrito na
Patente norte-americana n°. 5.560.932 e na Patente norte-
americana n°. 5.665.331, as quais são incorporadas
especificamente a título de referência. Tais partículas de
drogas são estáveis em armazenagem e não mostram um aumento
20 apreciável no tamanho eficaz da partícula com o tempo. Este é
um método de preparação de dispersões de drogas estáveis na
presença de um ou mais agentes de dispersão ou de
umidificação (denominados alternativamente na presente
invenção e na técnica anterior como "estabilizantes de
25 superfície") e um ou mais agentes ativos de superfície
intensificadores da estabilidade coloidal. Tal método
compreende, por exemplo: (1) a dispersão da droga no meio
líquido apropriado; (2) a adição da mistura da etapa (1) a
uma mistura que compreende pelo menos um agente de dispersão
30 ou agente de umidificação de uma maneira tal que à
temperatura apropriada, a droga será dissolvida; e (3) a
precipitação da formulação da etapa (2) utilizando um anti-
solvente apropriado (por exemplo, água). O método pode ser

seguido pela remoção de todo o sal formado, se estiver presente, por meio de diálise ou filtração e concentração da dispersão pelos meios convencionais. Em uma realização, as partículas de drogas estão presentes em uma forma essencialmente pura e são dispersas em meios de dispersão líquidos apropriados. Um meio de dispersão líquido preferido é a água. No entanto, outros meios líquidos podem ser utilizados incluindo, por exemplo, soluções salinas, óleos (por exemplo, açafrão, oliva ou cremefor) e solventes aquosos tais como etanol, t-butanol, hexano e glicol. O pH do meio de dispersão aquoso pode ser ajustado pelas técnicas conhecidas. Nesta realização, as partículas de drogas compreendem uma fase distinta que foi misturada com um agente de dispersão ou agente de umidificação. Os agentes de dispersão ou agentes de umidificação úteis são determinados experimentalmente, mas minimizam eficazmente a diferença na lipofilicidade da droga e do meio de dispersão ao induzir um complexo requisitado não covalente entre o meio, o agente de umidificação e a droga.

HOMOGENEIZAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DE DISPERSÕES DE DROGAS QUE

COMPREENDEM NANOPARTÍCULAS

Contudo, em outra realização, as partículas de drogas aqui descritas são produzidas pela homogeneização de alta pressão (vide, geralmente, a Patente norte-americana n°. 5.510.118). Tal método compreende partículas de dispersão da droga em um meio de dispersão líquido, seguido pela sujeição da dispersão à homogeneização repetida para reduzir o tamanho da partícula de droga ao tamanho médio eficaz da partícula desejado. As partículas de drogas podem ser reduzidas no tamanho na presença de pelo menos um ou mais agentes de dispersão ou de umidificação. Alternativamente, as partículas de drogas podem entrar em contato com um ou mais agentes de dispersão ou de umidificação antes ou depois do atrito. Outros compostos, tal como um diluente, podem ser adicionados

à composição da droga/agente de dispersão antes, durante ou após o processo de redução de tamanho. Em uma realização, a droga não processada pode ser então adicionada a um meio líquido em que é essencialmente insolúvel para formar uma pré-mistura. A concentração de droga no meio líquido pode variar de aproximadamente 0,1-60% peso/peso e preferivelmente vai de 5-30% (peso/peso). É preferível, mas não essencial, que os agentes de dispersão ou de umidificação estejam presentes na pré-mistura. A concentração dos agentes de dispersão ou de umidificação pode variar de aproximadamente 0,1 a 90% e é preferivelmente de 1-75%, com mais preferência 20-60%, com base em peso no peso total combinado da droga e dos agentes de dispersão ou de umidificação. A viscosidade aparente da suspensão na pré-mistura é preferivelmente menor do que aproximadamente 1.000 centipoise. A pré-mistura pode então ser transferida ao microfluidizador e ser continuamente circulada, primeiramente em pressões baixas, a seguir na capacidade máxima, que tem uma pressão de fluido de aproximadamente 3.000 a 30.000 psi até que a redução de tamanho de partícula desejada seja conseguida. As partículas devem ser reduzidas no tamanho a uma temperatura que não degrade significativamente a substância da droga nem cause um crescimento do tamanho de partícula significativo através da solubilização. Em seguida, um de dois métodos pode ser utilizado para coletar a pasta e repassá-la a um microfluidizador. O método da "passagem discreta" coleta cada passagem através do microfluidizador até que toda a pasta seja passada antes da reintrodução ao microfluidizador. Isto garante que cada substância ou partícula "veja" a câmara de interação a mesma quantidade de vezes. O segundo método recircula a pasta ao coletá-la em um tanque de recepção e permitir que a mistura inteira seja aleatoriamente misturada e passe através da câmara de interação.

Se alguns agentes de dispersão e/ou de umidificação não estiverem presentes na pré-mistura, eles podem ser adicionados à dispersão após o atrito em uma quantidade, tal como descrito para a pré-mistura acima. Depois disso, a dispersão pode ser misturada, por exemplo, chacoalhada ou agitada.

A quantidade relativa de droga e dos agentes de dispersão e/ou de umidificação (denominados alternativamente na presente invenção e na técnica anterior como "estabilizantes de superfície") pode variar extensamente. Os agentes de dispersão e/ou de umidificação estão preferivelmente presentes em uma quantidade de aproximadamente 0,1-10 mg por área de superfície em metro quadrado de droga. Os agentes de dispersão ou de umidificação podem estar presentes em uma quantidade de 0,1-90%, preferivelmente de 5-50% em peso com base no peso total das partículas secas da droga durante a redução de tamanho da partícula.

A dispersão resultante da droga é estável em armazenagem e consiste no meio de dispersão líquido e nas partículas descritas acima. A dispersão de partículas de drogas pode ser revestida por aspersão em esferas ou grânulos de açúcar ou em um excipiente farmacêutico em um revestidor por aspersão de leito fluidizado pelas técnicas bem conhecidas.

As partículas de drogas geradas por qualquer um dos métodos aqui descritos podem ser utilizadas em formulações de dosagem líquidas, sólidas ou aquosas, tais como as formulações de liberação controlada, formas de dosagem pulsátil, formas de dosagem de multipartículas, formulações de dose sólida que se derretem rapidamente, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, dispersões aquosas ou formulações em aerossol.

O USO DE ESTABILIZANTES DE SUPERFÍCIE

Em determinadas realizações preferidas, as partículas de drogas são preparadas com o uso de um ou mais materiais conhecidos no estado da técnica como estabilizantes de superfície ou moduladores (denominados previamente ou alternativamente na presente invenção ou na técnica anterior como agentes de umidificação e/ou de dispersão) que são, por exemplo, adsorvidos na superfície do composto da droga. O estabilizante de superfície pode entrar em contato com o composto da droga antes, durante ou após a redução de tamanho do composto. Geralmente, os estabilizantes de superfície se enquadram em duas categorias: não iônicos (também chamados de estabilizantes estéricos ou modificadores) e estabilizantes iônicos. Os estabilizantes não iônicos mais comuns são os excipientes que são contidos nas classes conhecidas como aglutinantes, cargas, tensoativos e agentes de umidificação. Os exemplos limitados de estabilizantes de superfície não iônicos são a hidróxi propil metil celulose, polivinil pirrolidona, Plasdone, álcool polivinílico, Pluronic, Tweens e polietileno glicóis (PEGs). Um subconjunto de estabilizantes de superfície utilizados geralmente é iônico por natureza. Estes estabilizantes de superfície iônicos tendem a cair na classe de excipientes que são utilizados tipicamente como tensoativos e agentes de umidificação. Os estabilizantes iônicos utilizados na técnica anterior são moléculas tipicamente orgânicas que carregam uma ligação iônica de uma maneira tal que a molécula seja carregada na formulação. Os dois estabilizantes de superfície iônicos mais descritos são os sais de ácido sulfônico de cadeia longa lauril sulfato de sódio e o dioctil sulfosuccinato de sódio (DOSS). Amplas faixas para todos os estabilizantes de superfície foram reivindicadas na Patente norte-americana n°. 5.145.684 (patente' 684) que variam de 0,1% a 90% em peso da

composição. Tipicamente, são adicionados 20%-150% (% em peso da droga) de estabilizante de superfície não iônico e 0,2%-5% de estabilizante de superfície iônico (% em peso da droga) para atingir a estabilização máxima do tamanho da partícula destes estabilizantes de superfície.

A conversão de uma composição em nanopartículas que contém os estabilizantes de superfície é descrita mais geralmente através de uma secagem por aspersão, granulação por aspersão ou por um processo de acomodação de camadas por aspersão.

Estes procedimentos são bem conhecidos pelos elementos versados na técnica. Também é comum a adição de excipientes adicionais antes da remoção do solvente na suspensão em nanopartículas para auxiliar na dispersão da composição sólida no meio em que a composição sólida será exposta (por exemplo, fluido gastrointestinal) para evitar adicionalmente a aglomeração e/ou o crescimento do tamanho de partícula das partículas pequenas da droga. Um exemplo de um excipiente adicional é um espaçador solúvel em água (também denominado como um agente de redispersão) que é descrito como a sacarose (Publicação do Pedido de Patente n°. 2004/0214746, cuja descrição é aqui incorporada a título de referência). Outros exemplos de espaçadores solúveis em água incluem açúcares, polietileno glicóis, uréia e sais de amônio quaternário.

OBTENÇÃO DE PARTÍCULAS ESTABILIZADAS NO TAMANHO: AGENTES DE COMPLEXAÇÃO COMO ESTABILIZANTES DO CRESCIMENTO DE PARTÍCULAS

Uma preocupação com relação à preparação de qualquer suspensão em partículass pequenas é a estabilidade das partículas reduzidas no tamanho (por exemplo, trituradas). Após a redução de tamanho, as partículas depois de um período de tempo (por exemplo, quatro semanas) podem tender a crescer e/ou se aglomerar e resultar no tamanho aumentado da partícula em comparação ao tamanho das partículas imediatamente após a redução de tamanho. Ao criar

formulações de partículas pequenas (D50 de não mais de aproximadamente 500 nm), a maioria das composições nunca se estabiliza e continua a crescer até que as partículas grandes (1-30 micra) sejam realizadas. A taxa em que estas partículas crescem depende da composição e do tempo de residência, por exemplo, de trituração. A técnica em torno da produção de composições de partículas pequenas de moléculas orgânicas enfocou vários métodos e composições para suprimir o crescimento ou a agregação de partículas.

Por outro lado, um aspecto da invenção refere-se ao uso de agentes de complexação que estabilizem o tamanho das partículas. A adição de tais agentes de complexação provê inicialmente um rápido crescimento no tamanho da partícula durante um período de cura e resulta então em partículas estabilizadas no tamanho que têm atributos mais desejáveis do que as partículas não complexadas. Geralmente, as partículas estabilizadas no tamanho resultantes têm um valor D50 de não mais de aproximadamente 500 nm (o significado de estabilizado no tamanho é definido na presente invenção no parágrafo 0072). Quando combinados com as partículas que compreendem drogas úteis na presente invenção (preferivelmente com quantidades eficazes de um estabilizante de superfície), tais agentes de complexação apresentam estabilidade adicionada e propriedades físicas superiores tais como estabilidade em armazenagem, estabilidade em congelamento/descongelamento, estabilidade térmica e estabilidade em meio fisiológico (por exemplo, fluido gastrintestinal simulado) a que a formulação será exposta. Esta estabilidade intensificada permite que as composições de partículas pequenas sejam expostas a uma variedade de condições, tal como mencionado na frase precedente, e/ou que sejam redispersas ao manter um D50 de não mais de aproximadamente 500 nm. Os agentes de complexação também podem minimizar o tempo de trituração necessário para

manufaturar uma formulação estável em nanopartículas e para aumentar a concentração do teor da droga em várias formulações.

Os tipos de agentes de complexação não foram identificados previamente na técnica como provendo tais benefícios, e são moléculas com baixo peso molecular (peso molecular menor do que 550) que podem formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e após um tempo de cura apropriado exibem estabilidade adicional à droga. Os agentes de complexação incluem, mas sem ficar a eles limitados, arila ou heteroarila (N, O, S), ácidos e ésteres e sais aromáticos das mesmas. Os agentes de complexação podem ser substâncias que contêm uma porção de fenol, uma porção de éster aromático ou uma porção de ácido aromático.

Os exemplos de agentes de complexação incluem, mas sem ficar a eles limitados, fenol, parabenos (por exemplo, metil parabeno, propil parabeno, metil parabeno potássico, metil parabeno sódico), BHT, ácido sórbico, ácido ascórbico, antranilato de metila, ácido salicílico, ácido acetosalicílico, tocoferol, ácidos orgânicos, ácidos carbocílicos, ácidos aromáticos, ésteres aromáticos, sais ácidos de aminoácidos, benzaldeído, cinimaldeído, imidazol, mentol, tiofenol, ácido m-amino benzóico, ácido antranílico, ácidos picolínicos e ésteres de alquila dos mesmos, toluidetos, benzoato de sódio, ácido benzóico, ácido para-aminobenzóico e ésteres, ácidos sórbico e benzóico, 2,6-di-t-butil-alfa-dimetilamino-p-cresol, t-butil hidroquinona, di-t-amilidroquinona, di-t-butil hidroquinona, butil hidróxi tolueno (BHT), butil hidróxi anisol (BHA), pirocatecol, pirogalol, propil/galato, ácido nordiidroguaiarético, ésteres e compostos isoméricos dos mesmos, sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, misturas de quaisquer dos elementos acima, e outros ainda.

Conforme demonstrado nos Exemplos em anexo, este crescimento no tamanho da partícula é observado especialmente, por exemplo, inicialmente após a adição de metil parabeno com ou sem propil parabeno ou cido benzóico/benzoato de sódio. Um agente de complexação não conservante que provê resultados similares nos Exemplos em anexo é o antranilato de metila.

O tamanho de partícula estável em armazenagem final de uma suspensão em nanopartículas tal como medido pelo diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) é dependente da concentração dos agentes de complexação e/ou do tempo de residência de trituração. Quando a concentração de agentes de complexação for mantida constante, o crescimento das partículas pós-trituração se correlaciona intimamente com o tempo de residência. Portanto, determinados aspectos da presente invenção referem-se à observação inesperada de que o tempo de residência em que as partículas do agente ativo (por exemplo, partícula de droga) são submetidas durante o processo de trituração tem um impacto na variabilidade do crescimento subsequente no tamanho das partículas após a trituração. O tempo de residência de trituração é definido pela seguinte equação:

Tempo de Residência de Trituração = (volume vazio da câmara de trituração/volume da pasta de trituração) x tempo de trituração (Equação 1).

Dentro da Equação 1, o volume vazio da câmara é o espaço vazio na câmara do moinho que pode ser ocupado pela pasta de trituração. Ele é calculado ao estimar o espaço vazio de grânulo nos grânulos (para grânulos de óxido de zircônio estabilizados por ítrio de 0,4 mm, o espaço vazio do grânulo é aproximadamente 36-40% o volume dos grânulos) e o volume vazio da câmara é o volume da câmara de trituração - o volume dos grânulos + o espaço vazio do grânulo (tudo nas

mesmas unidades de volume). Ao triturar sob condições de recirculação (passando várias vezes através de um moinho ao criar um circuito entre uma pasta de trituração em um recipiente e o moinho, os tempos de residência descritos são obtidos utilizando vazões que variam de $\frac{1}{4}$ do volume vazio estimado/minuto a três vezes (3 x) o volume vazio da câmara estimado/minuto. Idealmente, são utilizadas vazões de 0,5x o volume vazio da câmara por minuto a 1,5 vez volume vazio por minuto.

10 Conforme demonstrado na seção Exemplos, foi observado que, depois de ser obtido um tamanho de partícula desejado, a trituração continuada que não reduz significativamente o tamanho da partícula produz mais partículas estáveis de crescimento em comparação ao tempo de
15 residência de trituração mais curto ao medir a estabilidade em armazenagem da formulação. Um fator que pode contribuir para o crescimento do tamanho da partícula é a associação de um agente de complexação com uma partícula de droga. Também é possível que este complexo possa ser adicionalmente associado
20 com outros excipientes da partícula, por exemplo, um agente de intensificação da viscosidade ou um agente de umidificação (denominado alternativamente na presente invenção e na técnica anterior como "estabilizantes de superfície"). Estes complexos que são inicialmente reversíveis sob a sonicação,
25 aumentam com o tempo de cura, tornando-se partículas maiores, estabilizadas no tamanho. (Vide a FIGURA 1). O tempo de cura é o tempo necessário para o complexo se transformar em uma partícula estabilizada no tamanho. O efeito do tempo de
30 residência de trituração pode afetar a variabilidade do crescimento do tamanho devido ao fato de a trituração prolongada produzir mais partículas com superfícies mais lisas que têm menos área para o contato e são menos propensas à agregação. Para minimizar o custo e a contaminação da

formulação pela abrasão do meio de trituração e das porções do moinho em contato com a pasta de trituração, uma realização preferida é uma trituração mais curta e com energia mais baixa em que uma composição em nanopartículas estabilizada no tamanho pode ser formada pela adição de um agente de complexação. As realizações preferidas adicionais incluem as composições em nanopartículas em que a adição de um agente de complexação permite mais composições de drogas concentradas.

Desse modo, determinadas realizações da presente invenção apresentam partículas farmacêuticas que compreendem a droga complexada destas que exibem um perfil estável de crescimento com o tempo, isto é, as partículas apresentam uma relação D50 de 1,5:1 ou menos em comparação ao D50 após quatro meses de armazenagem (25°C) com o D50 após um período de cura apropriado. A nova natureza da adição de um agente de complexação de molécula pequena é observada em algumas realizações onde se pode aumentar reprodutivelmente o tamanho da partícula em aproximadamente 20% a 300% dentro de uma a quatro semanas da cura. Após este período de cura, o tamanho da partícula é estável por muitos meses.

Em determinadas realizações, a invenção refere-se a uma composição que compreende partículas que compreendem uma droga (preferivelmente com um modificador de superfície e uma quantidade eficaz de um agente de complexação, adicionado durante ou dentro de 24-48 horas após a redução do tamanho da partícula, para estabilizar o crescimento da partícula depois que um crescimento de partícula inicial e final é atingido (tempo de cura), em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas antes do crescimento inicial é de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 nm e o D50 no final do tempo de cura é 20% a 300% maior do que o D50 medido antes do período de cura).

Em realizações adicionais, as partículas têm uma relação entre os valores D50 de quatro meses de armazenagem (25°C) após a cura a aproximadamente 1,25:1 ou menos; ou aproximadamente 1,15:1 ou menos.

5 Para que as partículas trituradas da droga da presente invenção apresentem um perfil estável de crescimento com as partículas de drogas na faixa de 100-500 nm (D50), as partículas têm um tempo de residência de trituração preferido de pelo menos 25 minutos se um agente de complexação for
10 adicionado. No entanto, estes tempos não se prestam a ser limitadores. O tempo de residência necessário para se obter uma formulação de crescimento estável pode ser verificado por um elemento versado na técnica, dada a orientação provida pela presente descrição.

15 As partículas resultantes do processo de trituração descrito na presente invenção podem ter um D50 menor do que 500 nm, menor do que 400 nm, menor do que 300 nm, menor do que 200 nm ou menor do que 100 nm. As partículas resultantes também podem ter um D90 de menos de 1 micron, menos de 500
20 nm, menos de 400 nm, menos de 300 nm, menos de 200 nm.

O produto final dos processos de trituração para se obter partículas de crescimento estável pode compreender as partículas do agente ativo suspensas em água (isto é, uma suspensão).

25 Foi verificado que a adição de um agente de complexação durante ou preferivelmente após a trituração aprimora a estabilidade física (em armazenagem e dispersa em fluido gastrintestinal simulado) de formulações de partículas de drogas (por exemplo, suspensão líquida e formulações
30 sólidas). Acredita-se que a melhoria na estabilidade física é o resultado da formação das partículas de drogas do complexo e do agente de complexação, que causa um aumento no tamanho da partícula de droga. Sem ser limitado pela teoria, imagina-

se que o aumento no tamanho da partícula de droga na formulação contendo o agente de complexação é conseguido através de um processo de formação de complexo de partícula. Por exemplo, os agentes de complexação podem agir como um agregado para as partículas de drogas para formar agregados de drogas associados com o agente de complexação e possivelmente com outros ingredientes em suspensão. Estes agregados são relativamente fracos durante os estágios primários (os primeiros dois a três dias) da formação do complexo, por exemplo, no caso da adição de metil parabeno ou metil parabeno e propil parabeno ou parabenos e ácido benzóico/benzoato de sódio à ganaxolona. Isto é evidente porque a sonicação da formulação neste estágio pode reduzir o tamanho da partícula do complexo, aparentemente devido à natureza solta dos complexos recém-formados. Durante um período de tempo, estes agregados soltos transformam-se em partículas maiores (irreversíveis) permanentes. Geralmente, depois que nenhuma mudança no crescimento do tamanho da partícula é observada por 48 horas, o processo de cura está completo. Quando o antranilato de metila é utilizado como um agente de complexação com determinadas composições de fenitoína em nanopartículas, o tempo de cura é de cinco a sete dias.

O tamanho visado inicial para as partículas de drogas consideradas desejáveis pelos autores da presente invenção estava na faixa de aproximadamente 100-200 nm. Quando da trituração, é feita uma curva não linear. Inicialmente, uma grande diminuição no tamanho da partícula é obtida pelo tempo de trituração de unidade, que então diminui de modo que ocorra uma mudança muito pequena do tamanho da partícula com a trituração adicional. Tempos de trituração mais longos são associados geralmente com um aumento nos materiais residuais (do forro da câmara de trituração e das

esferas) em suspensão. Por outro lado, quanto mais uma droga é triturada, conforme geralmente verificado (por exemplo, com a ganaxolona), mais estável ela é ao crescimento do tamanho de partícula com o tempo.

Os autores da presente invenção verificaram que ao adicionar um conservante a uma suspensão em partículass de drogas (necessário para conservar a suspensão), por exemplo, a ganaxolona manufaturada utilizando um estabilizante de superfície em uma faixa de tamanho de 100-200 nm, foi observado que as partículas de drogas exibiram uma ascensão rápida no tamanho da partícula que se manteve em crescimento. Por exemplo, sob uma trituração esférica com energia elevada, se a Ganaxolona for triturada a 120-170 nm e então adicionados 0,1% de metil parabeno e 0,02% de propil parabeno (níveis de conservação muito normais), uma ascensão no tamanho da partícula a 300 nm foi observada, independentemente de quando o processo de trituração foi interrompido (isto é, 120 nm de partículas de drogas dimensionadas cresceram a 300 nm; e as partículas trituradas para menos tempo e tendo um tamanho de partículas de 170 nm cresceram a 300 nm) durante um período de dez dias ou mais. Em observada deste crescimento do tamanho da partícula de droga, os autores da presente invenção adicionaram outros conservantes à suspensão triturada não contendo parabenos. Os sais de benzalcônio não eram bons (floculação das partículas). A adição de benzoato de sódio/ácido benzóico mostrou um crescimento mais lento do tamanho da partícula do que os parabenos, mas também mais do que dobrou durante algumas semanas. Foi observado, em seguida, que no caso em que os parabenos foram adicionados à suspensão em partículass de drogas de ganaxolona, o tamanho de partícula das partículas de drogas se estabilizou (crescimento interrompido) após um determinado período de tempo, e após continuar por alguns meses nenhuma mudança

adicional foi observada. Apesar deste fato, foi observado que as suspensões de partícula de droga de metil e propil parabeno falharam quando testadas quanto à eficácia microbiana. Isto não foi predito pelos autores da presente invenção, uma vez que os níveis utilizados estavam dentro de 50% de seu limite de solubilidade. Desse modo, os parabenos não estavam agindo como um conservante na formulação. De fato, uma quantidade apropriada de ácido benzóico (adicionado como benzoato de sódio) foi adicionada à suspensão em partículass de drogas de 300 nm a fim de passar no teste do conservante. Foi imaginado pelos autores da presente invenção que os parabenos estavam firmemente ligados à superfície e, portanto, não podiam ser um conservante eficaz. Esta hipótese é provida para finalidades explanatórias possíveis somente, e não se presta a limitar de nenhuma maneira as reivindicações em anexo.

studos adicionais demonstraram que a adição de metil parabeno (e em menor grau, de propil parabeno) conferiu às suspensões de ganaxolona mais estabilidade do que sem este. Foi verificado, depois disso, que a adição de um não conservante (antranilato de metila) causou uma ascensão rápida no tamanho de partícula que era então estável. Este foi o primeiro não conservante que foi identificado como um agente "de complexação". Após o período de cura do tamanho de partícula de ganaxolona, foi verificado que o tamanho de medição das partículas com e sem 60 segundos de sonicação mostrou que, inicialmente, uma associação solta se formou (poderia ser parcialmente revertida por sonicação), mas após o período de cura, o tamanho de partícula das composições complexadas era estável no tamanho para a armazenagem e a dispersão em fluidos gastrintestinais simulados. Uma evidência adicional que mostra que o metil parabeno estava agindo de uma maneira exclusiva na suspensão foi observada

por meio de filtração. Ao tomar uma suspensão de ganaxolona (170 nm) contendo estabilizantes de superfície padrão, mas não metil parabeno (não complexado), a mesma poderia ser filtrada através de um filtro de 450 nm e 95% das partículas seriam passadas através do filtro. Após um período de cura do parabeno, uma contrapressão significativa foi observada na filtração, e somente alguma porcentagem de partículas foi filtrada através do filtro de 450 nm, ainda que pelo menos 60% ou mais devesse ter sido filtrado. Uma fraca filtração similar foi observada com filtros de 1 e 10 μm . Este resultado indicou que os estabilizantes iônicos/não iônicos com ganaxolona e parabenos formam um complexo complicado que tem um tamanho eficaz de partícula grande através da filtração (mesmo que a dispersão a laser mostre somente 300 nm de partículas presentes).

A manufatura de partículas de drogas estabilizadas no tamanho também pode ser realizada utilizando uma ampla faixa de drogas (como definido na presente invenção) e agentes de complexação à exceção dos parabenos. Por exemplo, as nanopartículas de fenitoína (5,5-difenil idantoína) foram complexadas com antranilato de metila para prover o crescimento rápido inicial do tamanho da partícula seguido por partículas similarmente estabilizadas no tamanho.

Uma propriedade comum de todos os agentes de complexação e drogas que têm capacidade de formar uma composição em partículas complexada, estabilizada no tamanho, é a capacidade destes agentes de complexação e drogas de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina. É compreendido agora que um agente de complexação, tal como o termo é utilizado no presente pedido, pode ser definido como uma molécula orgânica com baixo peso molecular (peso molecular <550) com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina.

Agentes de complexação diferentes afetam as formações de complexo de droga (por exemplo, ganaxolona) diferentemente. Por exemplo, os complexos de drogas de metil parabeno levam tipicamente de cinco a sete dias para curar, ao passo que o benzoato de sódio e/ou os agregados de drogas de ácido benzóico levam muito mais tempo (até 3 semanas) para curar, tal como ilustrado na Figura 2. A Figura 2 mostra os gráficos de crescimento do tamanho de partícula para o metil parabeno, o propil parabeno e o benzoato de sódio (ajustados ao pH 4,0) com partículas de drogas de 100 a 200 nm. Ambas as formulações contêm 5% de droga, 5% de HPMC, 1% de PVA, 0,1 a 0,2% de SLS. A formulação de parabeno continha 0,1% de metil parabeno, 0,02% de propil parabeno e 0,1% de simeticona, ao passo que a formulação de benzoato de sódio continha 0,17% de benzoato de sódio, 0,13% de ácido cítrico e 0,01% de citrato de sódio (pH 4,0). Recentemente, foi verificado que a adição de antranilato de metila pode formar um complexo que não muda após a sonicação após um dia. No caso do antranilato de metila, aproximadamente 0,05% foi adicionado a uma suspensão em partículas de drogas não complexada em 180 nm e um D50 de 390 nm foi observado 72 horas depois. A adição de 0,4% de antranilato de metila aumentou uma composição de ganaxolona de 220 nm a 480 nm durante três dias que não foi revertida por sonicação. O complexo de antranilato de metila-ganaxolona 0,4% complexado não mostrou nenhuma agregação em SIF ou em SGF sendo que a composição não complexada de ganaxolona foi significativamente agregada. As porcentagens para formulações líquidas são dadas como % em peso/peso (% em peso/peso total da formulação).

As partículas de drogas curadas parecem ter uma estabilidade física muito melhor do que as partículas de drogas que não contêm o agente de complexação. Uma vez que os complexos da partícula de droga são formados, nenhum aumento

substancial adicional no tamanho da partícula de droga é observado. As partículas de drogas de ganaxolona que foram trituradas por um tempo de residência de trituração de menos de duas horas e não contêm agentes de complexação continuam a
5 aumentar gradualmente no tamanho durante uma série de meses (Figura 3).

As concentrações do agente de complexação também afetam o processo de cura do complexo. Concentrações mais elevadas conduzem a partículas maiores e à cura mais rápida.
10 Por exemplo, duas formulações de partículas de drogas idênticas (D50 de 140 nm) com 0,1% e 0,2% de metil parabeno tiveram os valores D50 de 190 e de 300 nm, respectivamente, após o mesmo período de cura.

Os parabenos são ésteres de ácido para-hidróxi
15 benzóico. Os parabenos que podem ser utilizados na presente invenção incluem metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno e butil parabeno. Outros parabenos que podem ser utilizados na presente invenção incluem isobutil parabeno, isopropil parabeno, benzil parabeno. Os sais
20 farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, sais de sódio e de potássio, também podem ser utilizados na presente invenção. Os parabenos especialmente preferidos para o uso na presente invenção incluem metil parabeno e propil parabeno e seus sais de sódio. Se os sais de sódio dos parabenos forem utilizados,
25 uma quantidade equimolar de um ácido orgânico, por exemplo, ácido cítrico, deve ser adicionado.

Tipicamente, as suspensões de partículas de drogas trituradas são convertidas em uma forma de dosagem sólida. Os órgãos governamentais reguladores de drogas, tal como o FDA,
30 requerem a justificação de todos os ingredientes e de seus níveis em uma formulação. Portanto, é completamente incomum que um conservante seja incluído em uma forma de dosagem sólida. Com respeito às formas de dosagem nano-dimensionadas,

as formas de dosagem sólidas comercializadas preparadas a partir de uma nanossuspensão (por exemplo, TriCor®, Emmend® e Rapamune®) não contêm nenhum conservante. Como mostrado nos exemplos, os agentes de complexação conferem qualidades de

5 estabilidade significativas em formas de dosagem sólidas.

O agente de complexação pode estar presente em qualquer quantidade apropriada, por exemplo, de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,5%, de

10 aproximadamente 0,015% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% ou de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,1%, com base no peso da pasta triturada.

Determinadas realizações da invenção referem-se à

15 minimização da agregação e/ou do crescimento do tamanho da partícula devido à associação das partículas de drogas e do agente de complexação disperso em fluidos gastrintestinais simulados. Estas realizações referem-se às partículas farmacêuticas que compreendem a droga associada da mesma com

20 um agente de complexação, sendo que as partículas exibem uma relação entre o D50 após a dispersão em SGF ou em SIF a 36-38°C por 1-3 horas e o D50 antes da dispersão em SGF ou em SIF de menos de aproximadamente 3:1; menos de aproximadamente 2,7:1, menos de aproximadamente 2,5:1, menos de

25 aproximadamente 2:1 ou menos de aproximadamente 1,5:1. Em determinadas realizações, a invenção refere-se às partículas farmacêuticas que compreendem a droga estabilizada das mesmas com um agente de complexação, sendo que as partículas complexadas exibem uma relação entre o D50 após a dispersão

30 em SGF ou em SIF por 1-3 horas e o D50 antes da dispersão de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1; de aproximadamente 1,8:1 a aproximadamente 2,7:1 ou de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1,5:1.

Determinadas realizações da invenção referem-se aos complexos "curados" que exibem partículas estabilizadas no tamanho. Estas realizações referem-se às partículas farmacêuticas que compreendem a droga das mesmas complexada com um agente de complexação, sendo que as partículas são curadas por um tempo suficiente até que um ponto final seja atingido de uma maneira tal que o D50 não mude por mais de aproximadamente 5% como medido durante três dias após a cura. Em outras realizações, as partículas são curadas por um tempo suficiente até que um ponto final seja atingido de uma maneira tal que o D50 não mude mais de aproximadamente 12%, mais de aproximadamente 10%, mais de aproximadamente 8% ou mais de 5% durante um mês após o período de cura.

Em realizações adicionais, as partículas são curadas por um tempo suficiente até que um ponto final seja atingido de uma maneira tal que o D50 não mude mais de aproximadamente 5% (sobre a variabilidade do instrumento no tamanho de partícula da medida) vinte dias após a cura, quarenta dias após a cura, sessenta dias após a cura ou oitenta dias após a cura sob condições de armazenagem de 5°C a 25°C). Os complexos em partículas de drogas curados são mais desejáveis porque estas composições irão propiciar um resultado mais uniforme devido a uma mudança diminuída no tamanho da partícula com o tempo, melhor estabilidade térmica e menos agregação no trato gastrintestinal.

O ponto final necessário para atingir as partículas estabilizadas no tamanho pode ser verificado pelo elemento versado na técnica. Por exemplo, o ponto final pode ser atingido em aproximadamente cinco dias a aproximadamente 25 dias; em aproximadamente cinco dias a aproximadamente sete dias, em aproximadamente sete dias a aproximadamente catorze dias, em aproximadamente catorze dias a aproximadamente 21 dias ou em aproximadamente dez dias a aproximadamente quinze

dias.

Em determinadas realizações, as partículas têm um D50 antes da armazenagem menor do que 350 nm, menor do que 250 nm, ou menor do que 150 nm. Em outras realizações, as partículas têm um D50 antes da armazenagem de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 350 nm, de aproximadamente 75 nm a aproximadamente 250 nm, ou de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 150 nm.

Os benefícios de se ter uma nanossuspensão complexada incluem, mas sem ficar a eles limitados o que segue: (1) tamanho muito estável da partícula uma vez curada (por exemplo, nenhuma mudança significativa no tamanho da partícula após aproximadamente dois anos); (2) as suspensões de drogas não complexadas de composição similar são geralmente menos estáveis em líquidos gástricos e intestinais simulados, por exemplo, quando incubadas a 37°C por três horas; (3) as suspensões de drogas complexadas podem ser fervidas e congeladas sem uma mudança significativa no tamanho da partícula, observado que foi verificado que as suspensões de drogas não complexadas dobram no tamanho (por exemplo, mudança no tamanho da partícula de 140 nm a 330 nm); (4) o tempo de trituração pode ser diminuído através do uso de um agente de complexação para conseguir um tamanho de partícula estável em armazenagem ao contrário da obtenção um tamanho de partícula estável em armazenagem ao aumentar o tempo de trituração (também menos contaminação). O tempo de trituração é também chamado de tempo de residência e é o tempo em que uma partícula está no moinho ao ser recirculada através do moinho em um tanque grande. Com os agentes de complexação, o tempo de residência de trituração para obter uma suspensão em partículas de drogas estável em armazenagem pode ser, por exemplo, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 minutos contra aproximadamente uma e meia

a duas horas (o que se traduz em um aumento de três a quatro vezes na produtividade).

Foi verificado que as suspensões de drogas complexadas que compreendem a droga (por exemplo, Ganaxolona), HPMC, SLS, metil parabeno, propil parabeno e PVA apresentam resultados farmacocinéticos desejáveis em estudos animais contra as formulações de Ganaxolona não complexadas com valores D50 1/3 daquele do material complexado. Surpreendentemente, a exposição total (AUC) era ligeiramente mais elevada com a composição complexada e com um valor de D50 mais elevado. A técnica anterior reivindica que um tamanho menor da partícula resulta em biodisponibilidade aumentada, o que não é o caso com a formulação de ganaxolona complexada. A formulação não complexada menor apresentou valores de C_{max} mais elevados do que se esperaria com a dissolução aumentada, mas não uma biodisponibilidade mais elevada. Níveis de C_{max} mais elevados sem um aumento na biodisponibilidade são um atributo indesejável para alguns compostos, uma vez que efeitos colaterais mais elevados serão observados sem nenhum benefício adicional.

As formulações que contêm complexos de drogas como descrito acima podem prover um desempenho farmacocinético mais desejável (por exemplo, biodisponibilidade aprimorada, redução na variabilidade, etc.).

25 TRITURAÇÃO COM SIMETICONA COMO UM AGENTE SUPRESSOR DE ESPUMA

A formação de espuma durante o nanodimensionamento de produtos farmacêuticos pode apresentar problemas com a formulação e pode ter consequências negativas para a redução do tamanho da partícula. Por exemplo, níveis elevados de espuma ou bolhas de ar no moinho podem causar um aumento drástico na viscosidade, o que torna o processo de trituração inoperável. Até mesmo um nível muito baixo de presença de ar pode reduzir drasticamente a eficiência da trituração,

tornando o tamanho desejado da partícula inatingível. Isto pode ser devido ao ar resultante no moinho que amortece as esferas de trituração e limita a eficiência da trituração. O ar também pode formar uma microemulsão com os ingredientes triturados que apresenta muitos problemas com respeito à aplicação de uma dose exata e à palatabilidade. A adição de um pouco de simeticona é um agente supressores de espuma muito eficaz que minimiza a variabilidade da trituração ou técnicas de manipulação especiais para evitar a introdução de ar no processo de trituração.

Drogas

As drogas apropriadas que podem formar um complexo de inclusão de ciclodextrina para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitadas, antineoplásicos (agentes anticâncer/antitumor), sedativos, esteróides antiinflamatórios (glicocorticóides tais como actometasona, betametasona, beclometasona, fluocinonida, flunisolida, dexametasona, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednisolona, prednisona, fluticasona, budesonida e triancinolona), tranquilizantes, anticonvulsivantes, antivirais, anti-histamínicos (fexofenadina), vitaminas/fatores nutricionais, eméticos (apomorfina), anticoagulantes (dicumarol ou cumadina), cardiotônicos (incluindo os glicosídeos cardíacos tais como digoxina ou digitoxina), diuréticos, inibidores da anidrase carbônica, analgésicos não esteroidais e/ou agentes antiinflamatórios (NSAIDs), androgênios (17-metiltestosterona e testosterona), estrogênios, agentes anabólicos (fluoximesterona e metanstenolona), vasodilatadores, antiansiolíticos (por exemplo, benzodiazepinas) antidepressivos (sertralina ou sulpirida), antipsicóticos (ziprasidona, fluspirilena, pimozida e penfluridol), hipnóticos (etomidato) e/ou hipnóticos/anestésicos esteroidais (alfaxalona),

antifúngicos, progestinas, antiprotozoários, anti-helmínticos, anestésicos (lidocaína), vasoconstritores, hipoglicêmicos (acetoexamida), antibacterianos/antibióticos e anti-infectivos, inibidores de plaquetas, relaxantes musculares, antieméticos (dimenidrinato), radiodiagnósticos, antiespasmódicos, inibidores da enzima de conversão de angiotensina, antiarrítmicos, inibidores da anidrase carbônica, agentes gastrintestinais tais como loperamida e cisaprida (incluindo antagonistas de H_2 e outros agentes antiúlceras), anti-hipertensivos incluindo especialmente aqueles úteis como agentes anti-glaucoma, antagonistas de serotonina, antagonistas narcóticos, agonistas narcóticos, agonistas-antagonistas narcóticos misturados, proteínas farmacologicamente ativas tais como hormônios de peptídeo, prostaglandinas (alprostadil, prostaciclina ou epoprostenol), agentes dopaminérgicos (L-DOPA), corticóides minerais (desoxicorticosterona), neuroesteróides (à exceção da ganaxolona), enzimas, anticorpos e outras substâncias biologicamente produzidas, agentes antiparkinsonismo/dopaminérgicos e drogas para o tratamento do mal de Alzheimer (THA).

Os neuroesteróides apropriados podem incluir, mas sem ficar a eles limitados, os compostos de 5 beta-hidróxi-delta, tais como pregnenolona (PREG) e a desidroepiandrosterona (DHEA), seus sulfatos e metabólitos reduzidos tais como o tetraidroderivado de progesterona 3 alfa-hidróxi-5 alfa-pregnana-20-ona (3 alfa, 5 alfa-THPROG).

Embora a ganaxolona possa certamente formar um complexo de inclusão de ciclodextrina, essa droga foi previamente descrita nos Pedidos de Patente Norte-americanos n°. 11/606.222 e 11/605.700, ambos depositados em 28 de novembro de 2006, cujas descrições são aqui incorporadas a título de referência em sua totalidade. No entanto, a

ganaxolona é excluída, portanto, das reivindicações do presente pedido.

Os antineoplásicos apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, cloranbucil, lomustina, melfalana, metotrexato, hexametilmelamina, teniposídeo, etoposídeo, semustina (metil CCNU), fazarabina (Ara-AC), mercaptopurina, tubulazol, carmofur, carmustina, ansacrina, doxorubicina, bruceantina, diaziquona, dideminina B, equinomicina e PCNU.

Os esteróides antiinflamatórios apropriados (glicocorticóides) para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, actometasona, betametasona, beclometasona, fluocinonida, flunisolida, fludrocortisona, dexametasona, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednisolona, prednisona, fluticasona, budesonida, triancinolona e quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. Por exemplo, em determinadas realizações, o glicocorticosteróide é triancinolona acetona.

Os estrogênios apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, 17β -estradiol, 17α -etinilestradiol (etinilestradiol), etinilestradiol 3-metil éter, estrona, mestranol e estriol. Em determinadas realizações, os estrogênios são estrogênios sintéticos tais como dietilstilbestrol, benzeestrol, dienestrol, hexestrol, e outros ainda.

As progestinas apropriadas para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitadas, dimetisterona, noretindrona, acetato de noretindrona, norgestrel, noretinodrel, etisterona, acetato de medroxiprogesterona e progesterona.

Os agentes imunossuppressores apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a ela limitados,

a ciclosporina (também conhecida como ciclosporina A).

Os anticonvulsivantes apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a elas limitados, a fenitoína (5,5-difenilidantoína) e a carbamazepina.

5 Os barbituratos apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, pentobarbital, fenobarbital e secobarbital, que também são amplamente úteis como hipnóticos, anticonvulsivantes e sedativos.

10 Os antivirais apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, aciclovir, trifluridina, zidovudina, vidarabina e virazol (também conhecido como ibavirin).

15 As vitaminas/fatores nutricionais apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitadas, fatores tais como retinol (vitamina A), vitamina A-acetato, colecalciferol, retinal, ácido retinóico (também conhecido como tretinoína ou Retin-ATM), isotretinoína, etretinato, acitretina e β -caroteno, denominados
20 coletivamente na presente invenção como retinóides, bem como outras vitaminas solúveis em gordura tais como as vitaminas E, D e K.

Os betabloqueadores apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados,
25 timolol, atenolol, propranolol, nadolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, labetalol, metoprolol, penbutolol, pindolol e sotalol.

Os diuréticos apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados,
30 clortalidona, furosemida, espironolactona e outros diuréticos do tipo sulfonamida e/ou do tipo antagonista de aldosterona.

Os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (inibidores de ACE) apropriados para o uso na

presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, ácido enalaprílico (o diácido, chamado algumas vezes de enalaprilato), éster etílico de ácido enalaprílico (chamado algumas vezes de enalapril), captopril, lisinopril e SCH-
5 33861.

Os analgésicos não esteroidais apropriados e/ou os agentes antiinflamatórios para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, aspirina, ibuprofeno, indometacina, piroxicam, sulindac e
10 flurbiprofeno.

Os antibacterianos/antibióticos, antiinfectivos e/ou agentes antifúngicos/antiprotozoários apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, ampicilina, penicilina G; tetraciclina,
15 clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina, eritromicina, josamicina, rosamicina, tilosina, troleandomicina e espiamicina, cloreto de benzalcônio, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, econazol, clotrimazol,
20 oxiconazol, bifonazol, metronidazol (benzoato de metronidazol), fenticonazol, miconazol, sulconazol, tioconazol, isoconazol, butoconazol, cetoconazol, doconazol, parconazol, orconazol, valconazol e lombazol, terconazol, itraconazol, ornidazol, carnidazol, ipronidazol, tinidazol e
25 nimorazol e flubendazol.

Os vasodilatadores apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, vasodilatadores das coronárias tais como nitroglicerina, flunarizina, lidoflazina e mioflazina.

Os inibidores da anidrase carbônica apropriados
30 para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, acetazolamida, clorzolamida, etoxzolamina, metazolamida, L-671, 152 e MK-927.

Os antagonistas de H_2 apropriados para o uso na

presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, famotidina, burimamida, metiamida, cimetidina e oxmetidina.

Os anti-histamínicos apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, astemizol, levocabastina, flunarizina, oxatomida e cinarizina.

Os agentes anti-helmínticos apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, tiabendazol, oxibendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, albendazol e oxfendazol.

Os antagonistas de serotonina apropriados para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a elas limitados, cetanserina, ritanserina, altanserina e mianserina.

As benzodiazepinas apropriadas para o uso na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitadas clordiazepóxido, diazepam, medazepam, oxazepam, lorazepam, flunitrazepam, estazolam, flurazepam, loprazolam, lormetazepam, nitrazepam, quazepam, temazepam e triazolam.

Em determinadas realizações, as formulações de drogas compreendem uma forma não amorfa da droga que compreende as partículas de drogas que têm um tamanho de partícula eficaz em peso de menos de aproximadamente 500 nm. Em outras realizações, as partículas de drogas têm um tamanho de partícula eficaz em peso de menos de aproximadamente 400 nm, um tamanho de partícula eficaz em peso de menos de aproximadamente 300 nm, um tamanho de partícula eficaz em peso de menos de aproximadamente 200 nm ou um tamanho de partícula eficaz em peso de menos de aproximadamente 100 nm quando medidas pelas técnicas acima. Contudo, em outra realização, as partículas de drogas têm uma distribuição de tamanho de partícula em que as partículas de drogas têm um tamanho de partícula eficaz em peso menor do que

aproximadamente 400 nm e em que o desvio padrão da distribuição de tamanho da partícula é menor do que aproximadamente 100 nm.

Em outras realizações, as partículas de drogas têm um tamanho de partícula em peso de 500 nm, isto é, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 200 nm ou menos de aproximadamente 100 nm, sendo que menos de pelo menos 20%, pelo menos aproximadamente 15% ou pelo menos aproximadamente 10% das partículas totais têm um tamanho de partícula de mais de 1 micron.

Em uma realização, as partículas de drogas têm um tamanho de partícula de cerca de 300 nm com uma distribuição em que 90% das partículas em peso têm um tamanho de partícula eficaz em peso entre aproximadamente 100 nm e 800 nm. Em outra realização, as partículas de drogas têm um tamanho de partícula de cerca de 100 nm e uma distribuição em que 90% das partículas têm um tamanho de partícula eficaz em peso da partícula em peso entre aproximadamente 50 nm e 250 nm.

Em outras realizações, as composições de drogas aqui descritas compreendem partículas de drogas estabilizadas no tamanho que têm um tamanho de partícula em peso menor do que 500 nm, formuladas com partículas de drogas que têm um tamanho de partícula em peso de mais de 500 nm. Em tais realizações, as formulações têm uma distribuição de tamanho em que aproximadamente 10% das partículas a aproximadamente 100% das partículas de drogas em peso têm entre aproximadamente 300 nm de 100 e aproximadamente 300 nm, aproximadamente 0% a aproximadamente 90% das partículas de drogas em peso têm entre aproximadamente nm e aproximadamente 600 nm e aproximadamente 0% a aproximadamente 30% das partículas de drogas em peso têm mais de aproximadamente 600 nm. Em uma realização, a formulação tem uma distribuição de

tamanho em que aproximadamente 20% das partículas de drogas em peso têm entre 100 nm e aproximadamente 300 nm, aproximadamente 40% das partículas de drogas em peso têm entre aproximadamente 300 nm e aproximadamente 600 nm e
5 aproximadamente 30% das partículas de drogas em peso têm mais de aproximadamente 600 nm. Contudo, em outra realização, a formulação tem uma distribuição de tamanho em que aproximadamente 30% das partículas de drogas em peso têm entre aproximadamente 100 nm e aproximadamente 300 nm,
10 aproximadamente 40% das partículas de drogas em peso têm entre aproximadamente 300 nm e aproximadamente 600 nm e aproximadamente 30% das partículas de drogas em peso têm mais de aproximadamente 600 nm. Contudo, em outra realização, a formulação tem uma distribuição de tamanho em que
15 aproximadamente 50% das partículas de drogas em peso têm entre aproximadamente 100 nm e aproximadamente 300 nm, aproximadamente 40% das partículas de drogas em peso têm entre aproximadamente 300 nm e aproximadamente 800 nm e aproximadamente 10% das partículas de drogas em peso têm mais
20 de aproximadamente 800 nm.

As partículas de drogas geradas pelos métodos aqui descritos podem ser utilizadas em formulações de dosagem líquidas aquosas ou sólidas, tais como formulações de liberação controlada, formulações de dose sólida que derretem
25 rapidamente, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, dispersões aquosas ou formulações em aerossol.

FORMAS DE DOSAGEM

As composições de drogas aqui descritas podem ser formuladas para a administração a um indivíduo através de
30 quaisquer meios convencionais incluindo, mas sem ficar a elas limitados, as vias de administração oral, parenteral (por exemplo, intravenosa, subcutânea ou intramuscular), bucal, intranasal ou transdermal.

Além disso, as composições de drogas farmacêuticas aqui descritas podem ser formuladas em qualquer forma de dosagem apropriada, incluindo, mas sem ficar a elas limitadas, dispersões orais aquosas, suspensões orais aquosas, formas de dosagem sólidas incluindo formas de dosagem sólidas orais, aerossóis, formulações de liberação controlada, formulações de derretimento rápido, formulações efervescentes, dispersões auto-emulsificantes, soluções sólidas, dispersões lipossomais, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, formulações de liberação retardada, formulações de liberação imediata, formulações de liberação modificada, formulações de liberação prolongada, formulações de liberação pulsátil, formulações multiparticuladas e formulações de liberação imediata e de liberação controlada misturada. Em algumas realizações, as formulações de drogas apresentam uma quantidade de droga terapeuticamente eficaz durante um intervalo de aproximadamente trinta minutos a aproximadamente oito horas após a administração, permitindo a administração, por exemplo, uma vez ao dia, duas vezes ao dia (b.i.d.) ou três vezes ao dia (t.i.d.), caso desejado. Em uma realização, as partículas de drogas são formuladas em uma forma de dosagem sólida de liberação controlada ou pulsátil para a administração b.i.d. Em outras realizações, as partículas de drogas são dispersas em uma dispersão aquosa para a administração b.i.d. Geralmente, convém administrar uma quantidade de droga necessária para provocar um efeito terapêutico no número mínimo de dosagens por unidade de tempo.

Em determinadas realizações da invenção, as suspensões de partícula de droga estabilizadas estão se convertendo em uma forma sólida. Há, geralmente, quatro maneiras de se fazer isto: secagem por aspersão; acomodação

de camadas por aspersão em um núcleo (leito fluidizado); granulação por aspersão (leito fluidizado); ou a adição de mais excipientes e a execução de uma extrusão por esferonização.

5 Os autores da presente invenção verificaram que diversos problemas podem surgir ao remover a água da suspensão em partículas de drogas estabilizada a fim de preparar uma forma de dosagem sólida. Por exemplo, pode haver uma agregação da partícula no estado sólido, ou a agregação
10 da partícula (aumento no tamanho da partícula) pode ocorrer quando as partículas de drogas solidificadas são novamente dispersas em um meio biológico.

ACOMODAÇÃO DE CAMADAS POR ASPERSÃO

Em uma manufatura de acomodação de camadas por
15 aspersão, os núcleos (por exemplo, grânulos inertes) são aspergidos com as gotas da suspensão em partículas de drogas, por exemplo, em uma coluna de Wurster. A partícula inteira deve ser preferivelmente revestida uniformemente. Então, a água em suspensão tem que evaporar antes de os grânulos
20 circularem através da coluna de Wurster outra vez. Foi verificado que as partículas de drogas não complexadas podem ser acomodadas em camadas por aspersão, mas não são geralmente estáveis em SGF e em SIF. As partículas complexadas (partícula curadas com um agente de complexação)
25 são geralmente mais estáveis; não obstante, agentes adicionais são adicionados tipicamente para que o trabalho de acomodação de camadas por aspersão (revestimento) ofereça resultados mais favoráveis.

Em geral, é considerado pelos elementos versados na
30 técnica que é preferível fazer a pasta a ser aspergida tão concentrada em partículas de drogas quanto possível. A manufatura de secagem por aspersão permite que a concentração da droga aproxime 80% ou mais. Na manufatura de acomodação de

camadas por aspersão, no entanto, é típica a adição de muita sacarose à dispersão de partícula de droga, que se acredita agir como um espaçador solúvel em água que separa as partículas de drogas da aglomeração durante a aspersão e a redispersão. Os autores da presente invenção verificaram que os grânulos do complexo de droga de ganaxolona acomodados em camadas por aspersão sem sacarose tiveram uma boa redispersão em água, mas se agregaram mais substancialmente em SGF e em SIF. Os autores da presente invenção determinaram então que a adição de um pouco de um sal tal como o cloreto de sódio reduz drasticamente a quantidade de sacarose necessária para ajudar na redispersão da composição sólida em nanopartículas com bom tamanho de partícula e boa estabilidade. Por exemplo, uma adição de 1,5% em peso (em comparação à droga) de NaCl reduziu a quantidade de sacarose (espaçador solúvel em água vinte vezes (de 100% em peso da droga a 5% em peso da droga) para atingir a agregação mínima quando dispersa em SGF. Este efeito drástico pode prover uma concentração de droga maior, permitindo desse modo que mais droga seja aplicada em uma unidade de cápsula. Já que os efeitos da estabilidade são observados principalmente no SGF e no SIF, o sal é denominado como um "modulador de dispersão iônica" uma vez que parece ter seus melhores efeitos quando da redispersão em um meio iônico.

Em determinadas realizações, o excipiente compreende um modulador de dispersão iônica. O modulador de dispersão iônica pode ser um sal tal como um sal orgânico ou inorgânico. Em determinadas realizações preferidas, o modulador de dispersão iônica é um sal inorgânico. Os sais inorgânicos apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, um sal de magnésio, sal de cálcio, sal de lítio, sal de potássio, sal de sódio, e as misturas destes. Em determinadas realizações preferidas, o sal inorgânico é

cloreto de sódio. Em outras realizações preferidas, o sal é um sal orgânico. Os sais orgânicos apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, um sal de citrato, sal de succinato, sal de fumarato, sal de malato, sal de maleato, 5 sal de tartarato, sal de glutarato, sal de lactato, e as misturas destes. Contudo, em outras realizações, o modulador de dispersão iônica inclui um ou mais dentre um sal inorgânico e orgânico.

A quantidade do modulador de dispersão iônica 10 incluído em um processo de acomodação de camadas por aspersão deve ser uma quantidade eficaz para prover uma redispersibilidade satisfatória dos grânulos com o tamanho de partícula aceitável e estabilidade, sem fazer com que a mistura se transforme em um semi-sólido. Tal quantidade pode 15 tipicamente compreender de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5% em comparação ao peso da droga na formulação.

FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDAS ORAIS

Em algumas realizações, as formas de dosagem 20 sólidas da presente invenção podem estar na forma de um comprimido, (incluindo comprimido de suspensão, comprimido de derretimento rápido, comprimido de desintegração pela mordida, comprimido de desintegração rápida, comprimido efervescente ou uma cápsula revestida), uma pílula, um pó 25 (incluindo um pó acondicionado estéril, um pó dispensável ou um pó efervescente), uma cápsula (incluindo cápsulas moles ou duras, por exemplo, cápsulas feitas de gelatina derivada de animal ou HPMC derivado de planta ou "cápsulas de aspersão"), dispersão sólida, solução sólida, forma de dosagem 30 bioerodível, formulações de liberação controlada, forma de dosagem de liberação pulsátil, forma de dosagem multiparticulada, pelotas, grânulos ou aerossol. Em outras realizações, a formulação farmacêutica está na forma de um

pó. Contudo, em outras realizações, a formulação farmacêutica está na forma de um comprimido, incluindo, mas sem ficar a ele limitado, um comprimido de derretimento rápido. Adicionalmente, as formulações farmacêuticas da presente
5 invenção podem ser administradas como uma cápsula na forma de dosagem única ou múltipla. Em algumas realizações, a formulação farmacêutica é administrada em duas ou três ou quatro cápsulas ou comprimidos.

Em algumas realizações, as formas de dosagem
10 sólidas, por exemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes e cápsulas, são preparadas ao misturar partículas de drogas com um ou mais excipientes farmacêuticos para formar uma composição misturada em massa. Ao se referir a estas composições misturadas em massa como homogêneas, entenda-se
15 que as partículas de drogas estão dispersas uniformemente em toda a composição, de modo que a composição possa ser prontamente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente eficazes, tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. As dosagens unitárias individuais também podem
20 compreender revestimentos de película, que se desintegram quando da ingestão oral ou quando do contato com diluentes. Estas formulações de drogas podem ser manufaturadas por técnicas farmacêuticas convencionais.

Em determinados aspectos, a formulação sólida está
25 na forma de um comprimido ou cápsula que contém as partículas de drogas complexadas estabilizadas no tamanho e pelo menos um estabilizante de superfície, sendo que as partículas de drogas estáveis no tamanho exibem um aumento no diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de 0% até não mais de
30 aproximadamente 200%, não mais de aproximadamente 150%, não mais de aproximadamente 100% ou não mais de aproximadamente 50%, sendo que os comprimidos ou as cápsulas são dispersos em SGF ou em SIF (em qualquer volume apropriado, por exemplo, 15

ml a 1.000 ml) a uma concentração de 0,5 a 1 mg de droga/ml de 36 a 38°C utilizando um aparelho de dissolução do tipo I ou II e uma taxa de agitação de 75 rpm por uma hora, em comparação ao D50 das partículas de drogas quando os comprimidos ou as cápsulas são dispersos em água destilada sob as mesmas condições, em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas de drogas quando os comprimidos ou as cápsulas são dispersos em água destilada é de aproximadamente 50 nm a nm aproximadamente 1.000, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm ou de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm.

Em outros aspectos, a invenção refere-se a uma formulação sólida (por exemplo, um pó, uma forma de dosagem de liberação imediata ou uma forma de dosagem de liberação controlada) que compreende partículas de drogas estabilizadas no tamanho e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, sendo que as partículas de drogas estabilizadas no tamanho exibem um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de menos de aproximadamente 500 nm quando a formulação é dispersa em fluido gástrico simulado (SGF) por uma hora seguida por fluido intestinal simulado (SIF) por três horas adicionais, a uma concentração de 0,5 a 1 mg de droga/ml (em qualquer volume apropriado, por exemplo, 15 ml a 1000 ml) a uma temperatura de 36 a 38°C.

Contudo, em outros aspectos, a formulação sólida é um comprimido ou uma cápsula que contém as partículas de drogas estabilizadas e pelo menos um excipiente, sendo que as partículas de drogas estáveis exibem um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de menos de aproximadamente 500 nm quando os comprimidos ou as cápsulas são dispersas em fluido gástrico simulado (SGF) por uma hora seguida por fluido intestinal simulado (SIF) por três horas adicionais, a uma concentração de 0,5 a 1 mg de droga/ml (em qualquer volume

apropriado, por exemplo, 15 ml a 1000 ml) a uma temperatura de 36 a 38°C utilizando um aparelho de dissolução do tipo I ou II e uma taxa de agitação de 75 rpm.

PREPARAÇÃO DE FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDAS

5 As técnicas farmacêuticas convencionais para a preparação de formas de dosagem sólidas incluem, por exemplo, um método ou uma combinação de métodos: (1) mistura a seco, (2) compressão direta, (3) trituração, (4) granulação a seco ou não aquosa, (5) granulação a úmido ou (6) fusão. Vide, por
10 exemplo, Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986). Outros métodos incluem, por exemplo, secagem por aspersão, revestimento em bandeja, granulação por derretimento, granulação, secagem por aspersão de leite fluidizado ou revestimento (por exemplo,
15 revestimento de Wurster), revestimento tangencial, aspersão superior, fabricação de comprimidos, extrusão, e outros ainda.

COMPONENTES DA FORMULAÇÃO

20 As formas de dosagem sólidas farmacêuticas aqui descritas podem compreender as composições de drogas aqui descritas e um ou mais aditivos farmacêuticamente aceitáveis tais como um veículo compatível, aglutinante, agente de complexação, modulador de dispersão iônica, agente de preenchimento, agente de suspensão, agente flavorizante,
25 agente adoçante, agente desintegrante, agente dispersante, tensoativo, lubrificante, corante, diluente, solubilizador, agente de umedecimento, plastificante, estabilizante, intensificador de penetração, agente de umidificação, agente supressor de espuma, antioxidante, conservante, ou uma ou
30 mais combinações dos mesmos. Contudo, em outros aspectos, utilizando os procedimentos de revestimento padrão, tais como aqueles descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edição (2000), um revestimento de película é provido em torno

da formulação de droga. Em uma realização, algumas ou todas as partículas de drogas são revestidas. Em outra realização, algumas ou todas as partículas de drogas são microencapsuladas. Contudo, em outra realização, uma parte ou
 5 toda a droga é um material amorfo revestido e/ou microencapsulado com excipientes inertes. Contudo, em outra realização, as partículas de drogas não microencapsuladas ficam sem revestimento.

Os veículos apropriados para o uso nas formas de
 10 dosagem sólidas aqui descritas incluem, mas sem ficar a eles limitados, acácia, gelatina, dióxido de silicone coloidal, glicerofosfato de cálcio, lactato de cálcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnésio, caseinato de sódio, lecitina de soja, cloreto de sódio, fosfato tricálcico, fosfato
 15 dipotássico, estearoil lactilato de sódio, carragena, monoglicerídeo, diglicerídeo, amido pré-gelatinizado, hidróxi propil metil celulose, estearato acetato de hidróxi propil metil celulose, açúcares tais como sacarose, celulose microcristalina, lactose, manitol, polivinil pirrolidona
 20 (PVP), colesterol, ésteres de colesterol, caseinato de sódio, lecitina de soja, ácido taurocólico, fosfotidilcolina, celulose e conjugados de celulose, estearoil lactilato de sódio, carragena, monoglicerídeo, diglicerídeo, amido pré-gelatinizado, e outros ainda. Vide, por exemplo, Remington:
 25 The Science and Practice of Pharmacy , 19ª Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvânia 1975; Liberman, H. A. e Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nova York, N.Y.,
 30 1980; e Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Os agentes de preenchimento apropriados para o uso nas formas de dosagem sólidas aqui descritas incluem, mas sem

ficar a eles limitados, lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina (por exemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, etc.), celulose em pó, dextrose, dextratos, dextrano, amidos, amido pré-gelatinizado, hidróxi propil metil celulose (HPMC), ftalato de hidróxi propil metil celulose, estearato de acetato de hidróxi propil metil celulose (HPMCAS), sacarose, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloreto de sódio, polietileno glicol, e outros ainda.

Os "diluentes" aumentam o volume da composição para facilitar a compressão ou criar um volume suficiente para a mistura homogênea para o preenchimento da cápsula. Tais compostos incluem, por exemplo, lactose, amido, manitol, sorbitol, dextrose, celulose microcristalina tal como Avicel®; fosfato de cálcio dibásico, diidrate de fosfato dicálcico; fosfato tricálcico, fosfato de cálcio; lactose anidra, lactose secada por aspersão; amido pré-gelatinizado, açúcar compressível, tal como Di-Pac® (Amstar); manitol, hidróxi propil metil celulose, estearato de acetato de hidróxi propil metil celulose, diluentes com base em sacarose, açúcar de confeitiro; monohidrato de sulfato de cálcio monobásico, diidrate de sulfato de cálcio; triidrate de lactato de cálcio, dextratos; sólidos de cereal hidrolisados, amilose; celulose aspergida, carbonato de cálcio; glicina, caulim; manitol, cloreto de sódio; inositol, bentonita, polissacarídeos (incluindo dextratos e maltodextrina), polióis (incluindo manitol, xilitol e sorbitol), ciclodextrinas, e outros ainda. Os diluentes insolúveis em água são compostos utilizados tipicamente na formulação de produtos farmacêuticos, tais como fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, amidos, amidos modificados e celulose microcristalina e microcelulose (por exemplo, tendo

uma densidade de aproximadamente 0,45 g/cm³, por exemplo, Avicel, celulose aspergida) e talco. As combinações de um ou mais diluentes também podem ser utilizadas.

Os "plastificantes" são compostos utilizados para amaciar o material da microencapsulação, os revestimentos de película ou misturas farmacêuticas para compressão para torná-las menos frágeis. Os plastificantes apropriados incluem, por exemplo, polietileno glicóis tais como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 e PEG 800, ácido esteárico, propileno glicol, ácido oléico, trietil celulose e triacetina. Em algumas realizações, os plastificantes também podem funcionar como agentes de dispersão ou agentes de umidificação.

Os "tensoativos ou agentes de umidificação", que também são denominados estabilizantes de superfície, incluem compostos tais como o lauril sulfato de sódio, docusato de sódio, triacetina, vitamina E TPGS, dioctilsulfosuccinato, gelatina, caseína, lecitina (fosfatídeos), dextrano, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool cetoestearílico, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres de sorbitan, éteres de alquila de polioxietileno (por exemplo, éteres de macrogol tais como o cetomacrogol 1000), derivados de óleo de rícino de polioxietileno, ésteres de ácido graxo de polioxietileno de sorbitan (por exemplo, Tweens®, comercialmente disponível tal como, por exemplo, Tween® 20, 60 e 80 (ICI Speciality Chemicals)); polietileno glicóis (por exemplo, Carbowaxs 3550® e 934® (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silicone coloidal, fosfatos, carbóxi metil celulose cálcica, carbóxi metil celulose sódica, metil celulose, hidróxi etil celulose, hidróxi propil metil celulose, hidróxi propil celulose, polivinil pirrolidona, ftalato de hidróxi propil metil

celulose, celulose não cristalina, aluminossilicato de magnésio, trietanolamina, álcool polivinílico (PVA), polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tiloxapol, superiora e triton), poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68® e F108®, que são copolímeros de bloco de óxido de etileno e de óxido de propileno); poloxaminas (por exemplo, Tetronic 908®, também conhecida como Poloxamine 9085®, que é um copolímero de bloco tetrafuncional derivado da adição seqüencial de

10 óxido de propileno e de óxido de etileno à etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippani, N.J.)); Tetronic 1508® (T-1508, uma poloxamina) (BASF Wyandotte Corporation), Tritons X-200®, que é um poliéter de sulfonato de alquil arila (Rohm e Haas); Crodestas F-110®, que é uma mistura de

15 estearato de sacarose e diestearato de sacarose (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), também conhecido como Olin-IOG® ou Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas S1-40® (Croda, Inc.); e SA90HCO, que é

20 $_{18}H_{37}CH_2C(O)N(CH_3)---CH_2(C\ HOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil β -D-glicopiranosídeo; n-decil- β -D-maltopiranosídeo; n-dodecil β -D-glicopiranosídeo; n-dodecil β -D-maltosídeo; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -D-glicopiranosídeo; n-heptil β -D-tiogluco-side; n-hexil β -D-glicopiranosídeo; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil

25 β -D-glicopiranosídeo; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β -D-glicopiranosídeo; octil β -D-tioglicopiranosídeo; PEG-fosfolipídeo, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, lisozima, copolímeros aleatórios de vinil pirrolidona e vinil acetato. Os

30 tensoativos acima estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados pelas técnicas conhecidas. Muitos são descritos em detalhes no Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente pela American

Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000), incorporado especificamente a título de referência. Os agentes de umidificação incluem tensoativos.

5 Os "agentes supressores de espuma" reduzem a formação de espuma durante o processamento, o que pode resultar na coagulação das dispersões aquosas, bolhas na forma acabada ou geralmente prejudicar o processamento. Os agentes supressores de espuma exemplificadores incluem
10 emulsões dw silicone ou de sesquoleato de sorbitan.

Os "antioxidantes" incluem, por exemplo, hidróxi tolueno butilado (BHT), butil hidróxi anisol (BHA), ácido ascórbico, ascorbato de sódio e tocoferol. As combinações de um ou mais antioxidantes também podem ser utilizadas.

15 Uma vez que as drogas utilizadas em determinadas realizações da presente invenção têm baixa solubilidade, exibem uma forte correlação entre a taxa de dissolução e a biodisponibilidade. Desse modo, é importante otimizar a taxa de dissolução em matrizes biológicas a fim de intensificar a
20 absorção da droga *in vivo*. A fim de liberar a droga de uma matriz de forma de dosagem sólida tão eficientemente quanto possível, os desintegrantes são freqüentemente utilizados na formulação, especialmente quando as formas de dosagem são comprimidas com aglutinante. Os desintegrantes ajudam a
25 romper a matriz da forma de dosagem por intumescimento ou pela ação capilar quando a umidade é absorvida na forma de dosagem. Em algumas realizações da invenção, a formulação de droga de dosagem sólida tem mais de aproximadamente 1% em peso de um desintegrante. Em várias realizações da presente
30 invenção, as formulações de drogas de dosagem sólidas têm entre aproximadamente 1% em peso a aproximadamente 11% em peso ou entre aproximadamente 2% em peso a aproximadamente 8% em peso de desintegrante. Contudo, em outras realizações, as

formulações de drogas têm mais de aproximadamente 2% em peso de desintegrante. Em algumas realizações, as combinações de desintegrantes apresentam as características superiores de dispersão em comparação ao desintegrante único em uma
5 porcentagem em peso total similar.

Os desintegrantes apropriados para o uso nas formas de dosagem sólidas aqui descritas incluem, mas sem ficar a eles limitados, amido natural tal como o amido de milho ou o amido de batata, um amido pré-gelatinizado tal como o
10 National 1551 ou o Amijel® ou um glicolato de amido de sódio tal como Promogel® ou Explotab®, uma celulose tal como um produto de madeira, celulose microcristalina, por exemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® e Solka-Floc®,
15 metilcelulose, croscarmelose ou uma celulose reticulada, tal como a carbóxi metil celulose sódica reticulada (Ac-Di-Sol®), carbóxi metil celulose reticulada ou croscarmelose reticulada, um amido reticulado tal como o glicolato de amido de sódio, um polímero reticulado tal como a crosspovidona,
20 uma polivinil pirrolidona reticulada, um alginato tal como o ácido algínico ou um sal de ácido algínico tal como o alginato de sódio, uma argila tal como a Veegum® HV (aluminossilicato de magnésio), uma goma tal como ágar, guar, alfarroba, caraia, pectina ou tragacanto, glicolato de amido
25 de sódio, bentonita, uma esponja natural, um tensoativo, uma resina tal como uma resina de troca catiônica, polpa de citrino, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de sódio em combinação com amido, e outros ainda.

Em uma realização, Ac-Di-Sol é o desintegrante. A
30 quantidade de Ac-Di-Sol utilizada na fabricação de comprimido de compressão direta pode variar com níveis típicos de uso entre 1 e 3 por cento. Quando adicionados às granulações, a mesma porcentagem é utilizada geralmente como com uma

formulação de compressão direta. Frequentemente, adiciona-se às granulações a úmido e a seco e às misturas. A quantidade de Ac-Di-Sol utilizada em formulações de cápsulas varia geralmente de 3-6 por cento. O contato reduzido
5 interpartícula dentro de uma cápsula facilita a necessidade de níveis elevados de desintegrante. As cápsulas preenchidas em tipos de equipamentos dosadores automáticos, ao contrário das máquinas semiautomáticas ou preenchidas à mão, são mais densas e têm uma estrutura mais dura devido às forças de
10 compressão maiores necessárias para formar o tampão e a transferência com sucesso à gelatina ou à cápsula de HPMC. Uma dureza maior do tampão resulta em uma eficácia maior do Ac-Di-Sol.

Os aglutinantes conferem coesividade às formulações
15 de forma de dosagem orais sólidas: para a formulação de cápsula preenchida com pó, eles ajudam na formação do tampão que pode ser preenchido em cápsulas com revestimento macio ou duro e na formulação do comprimido, os aglutinantes garantem que o comprimido permaneça intacto após a compressão e ajudam
20 a garantir a uniformidade da mistura antes de uma etapa de compressão ou preenchimento. Os materiais apropriados para o uso como aglutinantes nas formas de dosagem sólidas aqui descritas incluem, mas sem ficar a eles limitados, carbóxi metil celulose, metil celulose (por exemplo, Methocel®),
25 hidróxi propil metil celulose (por exemplo, Hipromellose USP Pharmacoat-603), estearato de acetato de hidróxi propil metil celulose (Aquate Hs-LF e HS), hidróxi etil celulose, hidróxi propil celulose (por exemplo, Klucel®), etil celulose (por exemplo, Etocel®) e celulose microcristalina (por exemplo,
30 Avicel®), dextrose microcristalina, amilose, aluminossilicato de magnésio, ácidos de polisacarídeos, bentonitas, gelatina, copolímero de acetato de vinila/polivinil pirrolidona, crosspovidona, povidona, amido, amido pré-gelatinizado,

tragacanto, dextrina, um açúcar, tal como sacarose (por exemplo, Dipac®), glicose, dextrose, melaço, manitol, sorbitol, xilitol (por exemplo, Xilitab®), lactose, uma goma natural ou sintética tal como a goma acácia, tragacanto, gatti, cascas secas de mucilagem de isapol, amido, polivinil pirrolidona (por exemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Poliplasdone® XL-10 e Povidone® K-12), lariço arabinogalactano, Veegum®, polietileno glicol, ceras, alginato de sódio, e outros ainda.

Em geral, níveis de aglutinante de 20-70% são utilizados em formulações de cápsula de gelatina preenchidas com pó. O nível de uso do aglutinante em formulações de comprimido é uma função se forem utilizados a compressão direta, a granulação a úmido, a compactação por rolo ou o uso de outros excipientes tais como as próprias cargas, que podem agir como um aglutinante moderado. Os elementos versados na técnica podem determinar o nível de aglutinante para as formulações, mas o nível de uso de aglutinante de até 70% em formulações de comprimido é comum.

Os lubrificantes ou os agentes deslizantes apropriados para o uso nas formas de dosagem sólidas aqui descritas incluem, mas sem ficar a eles limitados ácido esteárico, hidróxido de cálcio, talco, amido de milho, fumarato de sódio, sais de metais alcalinos e alcalinos terrosos, tais como alumínio, cálcio, magnésio, zinco, ácido esteárico, estearatos de sódio, estearato de magnésio, estearato de zinco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, leucina, um polietileno glicol ou um metoxipolietileno glicol tal como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propileno glicol, oleato de sódio, beenato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, benzoato de glicerila, lauril sulfato de sódio ou de magnésio, óleo mineral, óleo vegetal hidrogenado tal como

óleo hidrogenado de soja (Sterotex®), ácidos graxos superiores e seus sais alcalinos e alcalinos terrosos, tais como alumínio, cálcio, magnésio, zinco, ácido esteárico, estearatos de sódio, glicerol, talco, Stearowet®, sílica
5 coloidal tal como Siloid™, Cab-O-Sil®, um amido tal como o amido de milho, óleo de silicone, um tensoativo, e outros ainda.

Os agentes de suspensão apropriados para o uso nas formas de dosagem sólidas descritas aqui incluem, mas sem
10 ficar a eles limitados, polivinil pirrolidona, por exemplo, polivinil pirrolidona K12, polivinil pirrolidona K17, polivinil pirrolidona K25 ou polivinil pirrolidona K30, polietileno glicol, por exemplo, polietileno glicol pode ter um peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente
15 6.000 ou aproximadamente 3.350 a aproximadamente 4.000 ou aproximadamente 7.000 a aproximadamente 18.000, copolímero de acetato de vinila/vinil pirrolidona (S630), alginato de sódio, gomas, como, por exemplo, goma tragacanto e goma acácia, goma guar, xantanas, incluindo goma xantana,
20 açúcares, celulósicos, como, por exemplo, carbóxi metil celulose sódica, metil celulose, hidróxi propil metil celulose, hidróxi etil celulose, polisorbato-80, monolaurato de sorbitan polietoxilado, povidona, e outros ainda.

Os antioxidantes apropriados para o uso nas formas
25 de dosagem sólidas aqui descritas incluem, por exemplo, hidróxi tolueno butilado (BHT), butil hidróxi anisol (BHA), ascorbato de sódio, vitamina E TPGS, ácido ascórbico, ácido sórbico e tocoferol.

Os "facilitadores de erosão" incluem os materiais
30 que controlam a erosão de um material particular em fluido gastrointestinal. Os facilitadores de erosão são conhecidos geralmente pelos elementos versados na técnica. Os facilitadores de erosão exemplificadores incluem, por

exemplo, polímeros, eletrólitos, proteínas, peptídeos e aminoácidos hidrofílicos. As combinações de um ou mais facilitadores de erosão com um ou mais facilitadores de difusão também podem ser utilizadas na presente invenção.

5 Deve ser apreciado que há uma sobreposição considerável entre os aditivos utilizados nas formas de dosagem sólidas aqui descritas. Desse modo, os aditivos alistados acima devem ser considerados como meramente exemplificadores e não limitadores dos tipos de aditivos que
10 podem ser incluídos em formas de dosagem sólidas da presente invenção. As quantidades de tais aditivos podem ser prontamente determinadas pelo elemento versado na técnica, de acordo com as propriedades particulares desejadas.

Nas realizações dirigidas às formas de dosagem
15 sólidas que utilizam substratos, os substratos podem ser, por exemplo, grânulos inertes ou podem ser selecionados do grupo que consiste em lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, celulose em pó, dextrose,
20 dextratos, dextrano, amidos, amido pré-gelatinizado, sacarose, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloreto de sódio, polietileno glicol, e as misturas destes.

Nas realizações dirigidas às formas de dosagem de liberação sustentada ou retardada, a forma de dosagem pode
25 ser uma granulação que compreende as partículas de drogas e o material de liberação controlada, (por exemplo, polímero hidrofóbico ou material dependente do pH), a granulação comprimida em um comprimido ou preenchida em uma cápsula.

Em outras realizações dirigidas às formas de
30 dosagem de liberação sustentada ou retardada, a forma de dosagem pode ser uma pluralidade de grânulos farmaceuticamente aceitáveis revestidos com as partículas de drogas e recobertos com o material de liberação controlada,

(por exemplo, polímero hidrofóbico ou material dependente do pH), os grânulos recobertos comprimidos em um comprimido ou preenchidos em uma cápsula.

Em outras realizações, uma ou mais camadas da
5 formulação farmacêutica são plastificadas. Ilustrativamente, um plastificante é geralmente um sólido ou líquido com ponto de ebulição elevado. Os plastificantes apropriados podem ser adicionados de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50% em peso (peso/peso) da composição de revestimento. Os
10 plastificantes incluem, mas sem ficar a eles limitados, ftalato de dietila, ésteres de citrato, polietileno glicol, glicerol, glicerídeos acetilados, triacetina, polipropileno glicol, polietileno glicol, citrato de trietila, sebacato de dibutila, ácido esteárico, estearol, estearato e óleo de
15 rícino.

TABLETES COMPRIMIDOS

Os tabletes comprimidos são formas de dosagem sólidas preparadas ao comprimir as formulações de drogas misturadas em massa descritas acima. Em várias realizações,
20 os tabletes comprimidos que são projetados para se dissolver na boca compreenderão um ou mais agentes flavorizantes. Em outras realizações, os tabletes comprimidos compreenderão uma película que cerca um tablete comprimido final. Em algumas realizações, o revestimento da película pode prover uma
25 formulação de droga de liberação retardada. Em outras realizações, o revestimento da película auxilia na compatibilidade ao paciente (por exemplo, revestimentos de Opadri® ou revestimento de açúcar). Os revestimentos de película que compreendem Opadri® variam tipicamente de
30 aproximadamente 1% a aproximadamente 3% em peso do comprimido. Os revestimentos de película para liberação retardada compreendem geralmente 2-6% em peso do comprimido ou 7-15% em peso do grânulo acomodado em camadas por

aspersão. Em outras realizações, os tabletes comprimidos compreendem um ou mais excipientes.

FORMULAÇÕES DE CÁPSULAS

Uma cápsula pode ser preparada, por exemplo, ao
5 colocar a formulação de droga misturada em massa, descrita
acima, dentro de uma cápsula. Em algumas realizações, as
formulações de drogas (suspensões e soluções não aquosas) são
colocadas em uma cápsula de gelatina mole. Em outras
10 realizações, as formulações de drogas são colocadas em
cápsulas de gelatina padrão ou em cápsulas de não gelatina
tais como as cápsulas que compreendem HPMC. Em outras
realizações, as formulações de drogas são colocadas em uma
cápsula de aspersão, em que a cápsula pode ser engolida
15 inteira ou a cápsula pode ser aberta e o conteúdo pode ser
aspergido no alimento antes de comer. Em algumas realizações
da presente invenção, a dose terapêutica é dividida (por
exemplo, duas, três ou quatro) em cápsulas múltiplas. Em
algumas realizações, a dose inteira da formulação de droga é
20 aplicada em uma forma de cápsula. Por exemplo, a cápsula pode
compreender, por exemplo, de 0,01 mg a aproximadamente 5
gramas ou qualquer dose conhecida pelo elemento versado na
técnica, tal como entre aproximadamente 100 mg a
aproximadamente 600 mg da droga.

Em algumas realizações, a cápsula pode compreender
25 entre aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg da
droga. Em outras realizações, a cápsula pode compreender
aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg da droga.

Outra cápsula útil tem um revestimento que
compreende o material de membrana de limitação de taxa,
30 incluindo alguns dos materiais de revestimento discutidos
previamente, e é preenchida com as partículas de droga. Uma
vantagem particular desta configuração é que a cápsula pode
ser preparada independentemente das partículas de droga;

desse modo, as condições do processo que afetariam adversamente a droga podem ser utilizadas para preparar a cápsula. Uma realização preferida é uma cápsula que tem um revestimento feito de um polímero poroso ou sensível ao pH
5 feito por um processo de formação térmica. Uma realização especialmente preferida é um revestimento da cápsula na forma de uma membrana assimétrica; isto é, uma membrana que tem uma pele fina em uma superfície e em que a maior parte da espessura é constituída de um material poroso altamente
10 permeável. Um processo preferido para a preparação de cápsulas de membrana assimétricas compreende uma inversão de fase de troca de solvente, em que uma solução de polímero, revestida em um molde em formato de cápsula, é induzida ter fases separadas pela troca do solvente por um não solvente
15 miscível. Os exemplos de membranas assimétricas são descritos no Relatório Descritivo da Patente Européia 0 357 369 B1.

Contudo, outra cápsula útil, um "dispositivo de tampão de intumescimento", pode ser utilizada. As partículas de drogas podem ser incorporadas em uma metade da cápsula que
20 não se dissolve do dispositivo, que é vedada em uma extremidade por um tampão de hidrogel. Este tampão de hidrogel intumescer em um ambiente aquoso, e, após o intumescimento por um tempo predeterminado, sai da cápsula abrindo desse modo uma porta através da qual a droga pode
25 sair da cápsula e ser aplicada ao ambiente aquoso. As cápsulas com tampão de hidrogel preferidas são aquelas que não exibem substancialmente nenhuma forma de dosagem de liberação de droga até que a forma de dosagem saia do estômago e resida no intestino delgado por aproximadamente
30 quinze minutos ou mais, preferivelmente aproximadamente trinta minutos ou mais, garantindo desse modo que uma droga mínima seja liberada no estômago. As cápsulas com tampão de hidrogel deste tipo foram descritas no Pedido de Patente

WO90/19168, que é aqui incorporado a título de referência. Um dispositivo de tampão de intumescimento de droga pode ser preparado ao carregar a droga em um revestimento em metade da cápsula que não se dissolve que pode ser formado de uma ampla
5 variedade de materiais, incluindo, mas não se limitando a polietileno, polipropileno, poli(metacrilato de metila), cloreto de polivinila, poliestireno, poliuretanos, politetrafluoroetileno, náílon, poliformaldeídos, poliésteres, acetato de celulose e nitrocelulose. A
10 extremidade aberta do revestimento da cápsula é então "tamponada" com um tampão cilíndrico formado de um material de formação de hidrogel, incluindo, mas não se limitando a um homo ou co-poli (óxido de alquilenos) reticulado pela reação com os grupos isocianato ou éter cíclico insaturado, como
15 descrito no Pedido PCT WO 90/09168. A composição e o comprimento do "tampão" de hidrogel são selecionados para minimizar a liberação da droga ao estômago, para diminuir a incidência e/ou a gravidade dos efeitos colaterais gastrintestinais. A metade da cápsula tamponada é finalmente
20 vedada com uma gelatina solúvel em água, por exemplo, metade de cápsula colocada sobre a extremidade tamponada de hidrogel da metade da cápsula que não se dissolve contendo a droga. Em uma realização do "dispositivo de tampão de intumescimento", o dispositivo vedado é revestido com um polímero entérico
25 sensível ao pH ou mistura de polímero, por exemplo, ftalato de acetato de celulose ou copolímeros de ácido metacrílico e metacrilato de metila. O peso do revestimento entérico do polímero será geralmente 2 a 20% em peso, preferivelmente 4 a 15% em peso do peso da cápsula vedada sem revestimento.
30 Quando este "dispositivo de tampão de intumescimento revestido entérico" preferido é ingerido oralmente, o revestimento entérico impede a liberação da droga no estômago. O revestimento entérico dissolve-se rapidamente,

por exemplo, dentro de aproximadamente quinze minutos, no duodeno, provocando o intumescimento do tampão de hidrogel, saindo do tampão de hidrogel, e a liberação da droga incorporada ao trato gastrointestinal em um tempo de mais de
5 de aproximadamente quinze minutos após e preferivelmente de mais de aproximadamente trinta minutos após a forma de dosagem passar do estômago ao duodeno. Os "dispositivos de tampão de intumescimento" não preenchidos do protótipo podem ser obtidos junto a Scherer DDS Limited, Clydebank, Escócia, sob
10 a designação PulsincapTM.

Em outra realização, uma formulação de complexo de droga que compreende uma granulação de complexo de droga seco pode ser preenchida em uma cápsula. A suspensão em partículas de complexos de drogas que compreende de 10 a 30% da droga em
15 peso, 1 a 10 % em peso de hidróxi propil metil celulose (Pharmacoat 603), 0,05 a 0,5% em peso de lauril sulfato de sódio, 0,015 a 0,2% em peso de parabeno como metil parabeno, 0,001 a 0,05% em peso de emulsão de simeticona (30% em água) 0,5 a de 5% de sacarose e de 0,1 a 2% de NaCl em água são
20 bombeados em um granulador por aspensão utilizando os parâmetros padrão conhecidos pelos elementos versados na técnica. Cada % em peso da suspensão em partículas de complexos de drogas é com base no peso total da suspensão. A água é evaporada sob vácuo a uma temperatura de 70°C a 90°C.
25 A granulação do complexo de droga resultante compreende aproximadamente 50 - 80% em peso da droga com base no peso total do sólido. Excipientes adicionais tais como o estearato do magnésio, manitol e um desintegrante podem ser adicionados para propriedades de fluxo e redispersão. O sólido disperso
30 (em SGF ou em SIF) tem geralmente um tamanho de partícula médio (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 1000 nm, mais especificamente, aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm. Em uma realização, a cápsula é um

dispositivo de tampão de intumescimento. Em outra realização, o dispositivo de tampão de intumescimento é revestido adicionalmente com ftalato de acetato de celulose ou copolímeros de ácido metacrílico e metacrilato de metila.

5 Contudo, em outra realização, as partículas de drogas acomodadas em camadas por aspersão ou as partículas de complexos de drogas acomodadas em camadas por aspersão são carregadas em uma cápsula. Um processo exemplificador para a

10 manufatura das partículas de drogas ou de complexo de droga acomodadas em camadas por aspersão é o processo de aspersão de leito fluidizado. As suspensões de drogas ou as suspensões de complexo de droga descritas acima são aspergidas em grânulos de açúcar ou de celulose microcristalina (CCM) (malha 20-35) com a inserção da coluna de Wurster a uma

15 temperatura de entrada de 50 a 60°C e temperatura do ar de 30 a 50°C. Quinze a vinte por cento da suspensão com um teor de sólidos total em peso que contém de 45 a 80% da droga em peso, 10 a 25% em peso de hidróxi propil metil celulose, 0,25 a 2% em peso de SLS, 10 a 18% em peso de sacarose, 0,01 a

20 0,3% em peso de emulsão de simeticona (emulsão a 30%) e 0,3 a 10% de NaCl, com base no peso total do teor de sólido da suspensão, são aspergidos (aspersão inferior) sobre os grânulos através de bocais com 1,2 mm em 10 ml/min e 1,5 bar de pressão até que uma acomodação de camadas de 400 a 700% em

25 peso seja conseguida em comparação ao peso inicial dos grânulos. As partículas de drogas ou as partículas dos complexos de drogas acomodadas em camadas por aspersão resultantes compreendem aproximadamente 30 a 70% em peso da droga com base no peso total das partículas. Em uma

30 realização, a cápsula é uma cápsula de gelatina mole de tamanho zero. Em uma realização, a cápsula é um dispositivo de tampão de intumescimento. Em outra realização, o dispositivo de tampão de intumescimento é revestido

adicionalmente com ftalato de acetato de celulose ou copolímeros de ácido metacrílico e metacrilato de metila.

Em algumas realizações, a cápsula inclui pelo menos 250 mg (ou pelo menos 300 mg ou pelo menos 400 mg) da droga e tem um peso total de menos de 800 mg (ou menos de 700 mg). A cápsula pode conter uma pluralidade de grânulos contendo a droga, por exemplo, grânulos acomodados em camadas por aspersão. Em algumas realizações, os grânulos são 12-25% em peso da droga. Em algumas realizações, alguns ou todos os grânulos que contêm a droga são revestidos com um revestimento que compreende 6 a 15% (ou 8 a 12%) do peso total do grânulo. O trabalho de otimização envolve tipicamente níveis de carregamento mais baixos, e os grânulos constituem de 30 a 60% em peso do grânulo acabado. Em vez de ou além dos grânulos que contêm a droga, a cápsula pode conter uma composição de droga granulada, em que a composição granulada compreende a droga ou a droga e um modulador de dispersão iônica. Em algumas realizações, as composições compreendem adicionalmente um agente de complexação e um sal inorgânico ou orgânico. A composição granulada, em algumas realizações, é compreendida, por exemplo, de 0,3 a 20% (ou 1 a 10% ou 1 a 5%) em peso de sal inorgânico ou orgânico. Estas granulações também contêm tipicamente 5% a 30% de um agente de ligação, 2% a 25% de um agente de espaçamento solúvel em água e um agente de umidificação (0,5% a 2%) da composição total.

A cápsula pode ser uma forma de dosagem oral de droga de liberação pulsátil, que compreende: (a) uma primeira unidade de dosagem que compreende uma primeira dose da droga que é liberada substancialmente imediatamente após a administração oral da forma de dosagem a um paciente; (b) uma segunda unidade de dosagem que compreende uma segunda dose da droga que é liberada aproximadamente três a sete horas após a

administração da forma de dosagem a um paciente. Para as cápsulas de liberação pulsátil que contêm grânulos, os grânulos podem ser revestidos com um revestimento que compreende 6 a 15% (ou 8 a 12%) do peso total do grânulo. Em
5 algumas realizações, o revestimento é um revestimento que é insolúvel ao pH 1-2 e solúvel ao pH de mais de 5,5.

Em determinadas realizações, a cápsula de liberação pulsátil compreende 30 a 50% em peso da primeira dose da droga e 50 a 70% da segunda dose da droga. Esta cápsula de
10 liberação pulsátil pode conter uma pluralidade de grânulos, em que alguns grânulos são grânulos de liberação imediata e outros grânulos são formulados, por exemplo, com o uso de um revestimento, para a liberação modificada, tipicamente 3 a 10 horas após a administração. Em outras realizações, a cápsula
15 de liberação pulsátil contém uma pluralidade de grânulos formulados para a liberação modificada e a droga em pó, por exemplo, a droga granulada por aspersão, para a liberação imediata.

As partículas descritas acima podem ser preparadas
20 de acordo com qualquer um dos métodos descritos na presente invenção ou pelos métodos descritos nas Patentes norte-americanas n°. 6.375.986, 6.428.814, 6.432.381, 6.592.903, 6.908.626 ou 6.969.529; cujas descrições são aqui incorporadas a título de referência.

25 Em determinadas realizações, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende as partículas que compreendem (i) a droga da mesma, (ii) um polímero selecionado do grupo que consiste em polivinil pirrolidona, polisacarídeos, copolímeros de acetato de vinila e vinil
30 pirrolidona, álcool polivinílico, copolímeros de acetato de vinila e álcool vinílico, carbóxi alquil celulosas, polímeros celulósicos e as misturas destes e (iii) um material selecionado do grupo que consiste em lauril sulfato de sódio

e dioctil sulfosuccinato de sódio (DOSS) e (iv) um modulador de dispersão iônica e (v) um espaçador solúvel em água, em que o D50 das partículas em peso tem um tamanho de partícula eficaz de menos de aproximadamente 500 nm (ou qualquer tamanho de partícula, faixa ou qualquer outra característica eficaz, tal como descrito na presente invenção), em que a composição compreende (a) um componente de liberação imediata que compreende uma primeira porção das partículas e que provê uma liberação imediata da droga ou do sal farmaceuticamente aceitável da mesma; e (b) um componente de liberação controlada que compreende uma segunda porção das partículas e que provê uma liberação controlada da droga ou do sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

FORMULAÇÕES QUE CONTÊM PARTÍCULAS DE DROGAS REVESTIDAS

Em algumas realizações, as partículas de drogas acomodadas em camadas por aspersão ou as partículas dos complexos de drogas acomodadas em camadas por aspersão presentes em formulações de droga, tais como a formulação de cápsula descrita acima, são revestidas. As partículas de drogas podem ter um revestimento de liberação modificada, tal como um revestimento entérico que utiliza acetato de ftalato de celulose ou copolímeros de ácido metacrílico e metacrilato de metila. Em uma realização, o revestimento entérico pode estar presente em uma quantidade de aproximadamente 0,5 a 15% em peso, mais especificamente, aproximadamente 8 a 12% em peso, com base no peso das partículas acomodadas em camadas por aspersão. Em uma realização, as partículas de drogas acomodadas em camadas por aspersão ou as partículas de complexos de drogas acomodadas em camadas por aspersão revestidas com os revestimentos entéricos podem ser preenchidas em uma cápsula de liberação modificada em que os grânulos de drogas revestidos entéricos e de liberação imediata são preenchidos em uma cápsula de gelatina mole. Os

excipientes apropriados adicionais também podem ser preenchidos com as partículas revestidas na cápsula.

Em outra realização, as misturas das partículas de drogas acomodadas em camadas por aspersão ou das partículas de complexos de drogas acomodadas em camadas por aspersão revestidas com os revestimentos entéricos e aquelas sem os revestimentos entéricos nas relações apropriadas podem ser encapsuladas em uma cápsula de liberação imediata apropriada. As partículas sem revestimento liberam a droga imediatamente quando da administração, sendo que as partículas revestidas não liberam a droga até que estas partículas alcancem o intestino. Ao controlar as relações das partículas revestidas e sem revestimento, perfis desejáveis de liberação pulsátil podem ser obtidos. Em algumas realizações, as relações entre as partículas sem revestimento e revestidas são de 20/80 ou 30/70 ou 40/60 ou 50/50, peso/peso para obter a liberação desejável.

FORMAS DE DOSAGEM DE COMPRIMIDO ACOMODADAS EM CAMADAS POR ASPERSÃO OU SECADAS POR ASPERSÃO

Em algumas realizações, as partículas de complexos de drogas secadas por aspersão ou as partículas de complexos de drogas acomodadas em camadas por aspersão descritas acima podem ser comprimidas em comprimidos com os excipientes farmacêuticos geralmente utilizados. Qualquer aparelho apropriado para formar o revestimento pode ser utilizado na produção dos comprimidos revestidos entéricos, por exemplo, revestimento de leito fluidizado, utilizando uma coluna de Wurster, acomodação de camadas em pó em bandejas de revestimento ou em revestidores rotativos; revestimento a seco pela técnica de compressão dupla; revestimento de comprimido pela técnica de revestimento de película e outros ainda. Vide, por exemplo, a Patente norte-americana n°. 5.322.655; Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook:

Capítulo 90 "Coating of Pharmaceutical Dosage Forms", 1990.

Em várias realizações, as partículas de complexos de drogas secadas por aspersão ou as partículas de complexos de drogas acomodadas em camadas por aspersão descritas acima e um ou mais excipientes são misturados a seco e são comprimidos em uma massa, tal como um comprimido, tendo uma dureza suficiente para prover uma composição farmacêutica que se desintegra substancialmente dentro de menos de aproximadamente trinta minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente quarenta minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente cinquenta minutos, menos de aproximadamente 55 minutos ou menos de aproximadamente sessenta minutos, após a administração oral, liberando desse modo a formulação de droga no fluido gastrintestinal.

Em outras realizações, as partículas de complexos de drogas secadas por aspersão ou as partículas de complexos de drogas acomodadas em camadas por aspersão com os revestimentos entéricos descritos acima e um ou mais excipientes são misturados a seco e são comprimidos em uma massa, tal como um comprimido. Em uma realização, as partículas revestidas entéricas no comprimido evitam substancialmente a liberação da droga, por exemplo, menos de 15% em peso, no estômago, mas liberam substancialmente toda a droga (revestida entericamente), por exemplo, em mais de 80% em peso, no intestino.

Contudo, em outras realizações, uma formulação de droga de liberação pulsátil compreende uma primeira unidade de dosagem que compreende uma formulação feita a partir dos grânulos que contêm a droga produzidos por meio de um procedimento de secagem por aspersão ou de granulação por aspersão ou uma formulação feita a partir do complexo de droga contendo os grânulos produzidos por um procedimento de

secagem por aspersão ou granulação por aspersão sem revestimentos entéricos e de uma segunda unidade de dosagem que compreende as partículas de complexos de drogas secadas por aspersão ou as partículas de complexos de drogas
5 acomodadas em camadas por aspersão com revestimentos entéricos. Em uma realização, a primeira unidade de dosagem e a segunda unidade de dosagem são misturadas a úmido ou a seco e são comprimidas em uma massa para a produção de um comprimido de liberação pulsátil. Em uma realização, a
10 relação de peso entre as partículas não revestidas e as partículas revestidas é de aproximadamente -1:4 a 4:1.

Em outra realização, os agentes de ligação, lubrificantes e desintegrantes são misturados (a úmido ou a seco) ao complexo de droga secado por aspersão ou aos
15 grânulos de drogas acomodados em camadas por aspersão para a produção de uma mistura compressível. A primeira e a segunda unidades de dosagem são comprimidas separadamente e são então comprimidas para formar um comprimido com duas camadas.

Contudo, em outra realização, a primeira unidade de dosagem está na forma de um revestimento e cobre
20 completamente a segunda unidade de dosagem.

FORMULAÇÕES MICROENCAPSULADAS

Em um aspecto da presente invenção, as formas de dosagem podem incluir formulações de drogas
25 microencapsuladas. Em algumas realizações, um ou mais materiais compatíveis estão presentes no material de microencapsulação. Os materiais exemplificadores incluem, mas sem ficar a eles limitados, agentes de complexação, moduladores de dispersão iônica, modificadores do pH,
30 facilitadores de erosão, agentes supressores de espuma, antioxidantes, agentes flavorizantes e materiais carreadores tais como aglutinantes, agentes de suspensão, agentes de desintegração, agentes de preenchimento, tensoativos,

solubilizantes, estabilizantes, lubrificantes, agentes de umidificação e diluentes.

Os materiais úteis para a microencapsulação aqui descrita incluem os materiais compatíveis com drogas que isolam suficientemente a droga de outros excipientes não compatíveis. Os materiais compatíveis com drogas da presente invenção são aqueles que retardam a liberação da droga *in vivo*.

Os materiais de microencapsulação exemplificadores úteis para a liberação retardada das formulações que compreendem a droga incluem, mas sem ficar a eles limitados, éteres de hidroxipropil celulose (HPC) como Klucel® ou Nisso HPC, éteres de hidróxi propil celulose baixa substituídos (L-HPC), éteres de hidróxi propil metil celulose (HPMC) como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 e Benecel MP843, os polímeros de metil celulose tais como Methocel®-A, estearato de acetato de hidróxi propil metil celulose Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) e Metolose®, Etilceluloses (EC) e misturas dos mesmos, tais como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, Álcool Polivinílico (PVA) como Opadry AMB, hidróxi etil celuloses tais como Natrosol®, carbóxi metil celuloses e sais de carbóxi metil celuloses (CMC) como Aqualon®-CMC, co-polímeros de álcool polivinílico e de polietileno glicol tais como Kollicoat IR®, monoglicerídeos (Myverol), triglicerídeos (KLX), polietileno glicóis, amido alimentar modificado, polímeros acrílicos e misturas de polímeros acrílicos com éteres de celulose tais como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D, and Eudragit® NE 40D, ftalato de acetato de celulose, sepielículas tais como misturas de HPMC e ácido esteárico, ciclodextrinas,

parabenos, cloreto de sódio e misturas destes materiais.

Contudo, em outras realizações, plastificantes tais como polietileno glicóis, por exemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 e PEG 800, ácido esteárico, propileno glicol, ácido oléico e triacetina são incorporados no material de microencapsulação. Em outras realizações, o material de microencapsulação útil para a liberação retardada das composições farmacêuticas é de USP ou National Formulary (NF). Contudo, em outras realizações, o material de microencapsulação é Klucel. Contudo, em outras realizações, o material de microencapsulação é Methocel.

A droga microencapsulada pode ser formulada pelos métodos conhecidos por um elemento versado na técnica. Tais métodos conhecidos incluem, por exemplo, processos de secagem por aspersão, processos de solvente de disco de rotação, processos de derretimento a quente, métodos de resfriamento por aspersão, granulação por aspersão através de leito fluidizado, deposição eletrostática, extrusão centrífuga, separação de suspensão rotativa, polimerização em interface de líquido-gás ou de sólido-gás, extrusão por pressão ou banho de extração de solvente por aspersão. Além disso, diversas técnicas químicas, por exemplo, coacervação do complexo, evaporação de solvente, incompatibilidade de polímero-polímero, polimerização interfacial em meio líquido, polimerização in situ, secagem em líquido e dessolvatação em meio líquido também podem ser utilizadas. Além disso, outros métodos tais como compactação por rolo, extrusão/esferonização, coacervação ou revestimento em nanopartículas também podem ser utilizados.

O método de rotação de disco permite: 1) uma taxa aumentada da produção devido às taxas de alimentação mais elevadas e uso dos sólidos mais elevados que carregam na solução da alimentação, 2) a produção de partículas mais

esféricas, 3) a produção de um revestimento mais uniforme e 4) obstrução limitado do bocal de aspergidor durante o processo.

5 A granulação por aspersão através de um leito fluido está frequentemente mais prontamente disponível para ser escalada. Em várias realizações, o material utilizado no processo de encapsulação de granulação por aspersão é emulsificado ou disperso no material do núcleo em uma forma concentrada, por exemplo, 10-60% de sólidos. O material de 10 microencapsulação, em uma realização, é emulsificado até que aproximadamente gotas de 1 a 3 μm sejam obtidas. Uma vez que uma dispersão de droga e do material do encapsulação é obtida, a emulsão é alimentada como gotas na câmara aquecida do granulador por aspersão. Em algumas realizações, as gotas 15 são aspergidas na câmara ou giradas por um disco de rotação. As microsferas são então secadas na câmara aquecida e caem ao fundo da câmara onde são colhidas.

A compactação por rolo, que envolve a granulação a seco de pó único ou uma mistura de pós misturados pelo uso de 20 para formar formas compactas densas (as formas compactas são trituras subsequentemente até um tamanho de partícula desejado), provê outra alternativa. É um processo simples que está prontamente disponível para o uso e não envolve o uso de solventes para granulação. Desse modo, a compactação por rolo 25 elimina a exposição de ingredientes farmacêuticos ativos sensíveis à umidade e à secagem. A compactação por rolo também pode prover alguma estabilidade intensificada e características de mascaração do gosto do produto farmacêutico ativo ao diluir e isolar tais componentes em uma 30 matriz granulada de ingredientes compatíveis. A compactação por rolo também confere uma densidade aumentada e fluxo ao pó.

A extrusão/esferonização é um outro método que

envolve a reunião a úmido de ingredientes farmacêuticos ativos, seguida pela extrusão da massa a úmido através de uma placa perfurada para produzir hastes cilíndricas curtas. Estas hastes são colocadas subsequente em um
5 esferonizador que gira rapidamente para conferir forma às hastes cilíndricas em esferas uniformes. As esferas são secadas subsequente utilizando um secador de leito fluido e são então revestidas com revestimento funcional utilizando um leito fluido equipado com um bocal de inserção
10 e de aspersão Wurster.

A coacervação envolve a microencapsulação de materiais tais como ingredientes farmacêuticos ativos e envolve um processo de três partes de formação de partícula ou de gota, formação de parede de coacervado e isolamento de
15 cápsula. Este método pode produzir microcápsulas com um tamanho de partícula muito pequeno (10-70 micra).

Em uma realização, as partículas de drogas são microencapsuladas antes de serem formuladas em uma das formas acima. Contudo, em outra realização, algumas ou a maioria das
20 partículas de drogas são revestidas antes de serem adicionalmente formuladas utilizando procedimentos de revestimento padrão, tais como aqueles descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edição (2000).

FORMULAÇÕES REVESTIDAS OU PLASTIFICADAS

25 Em outras realizações, as formulações de drogas de dosagem sólidas são plastificadas (revestidas) com uma ou mais camadas. Ilustrativamente, um plastificante é geralmente um sólido ou líquido com ponto de ebulição elevado. Os plastificantes apropriados podem ser adicionados de
30 aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50% em peso (peso/peso) da composição de revestimento. Os plastificantes incluem, mas sem ficar a eles limitados, ftalato de dietila, ésteres de citrato, polietileno glicol, glicerol, glicerídeos

acetilados, triacetina, polipropileno glicol, polietileno glicol, citrato de trietila, sebacato de dibutila, ácido esteárico, estearol, estearato e óleo de rícino.

Em outras realizações, um pó que compreende as
5 formulações de drogas aqui descritas pode ser formulado para compreender um ou mais excipientes farmacêuticos e sabores. Tal pó pode ser preparado, por exemplo, ao misturar a formulação de droga e os excipientes farmacêuticos opcionais para formar uma composição misturada em massa. As realizações
10 adicionais também compreendem um agente de suspensão e/ou um agente de umidificação. Esta mistura em massa é subdividida uniformemente em unidades de acondicionamento de dosagem unitária ou de múltiplas dosagens. O termo "uniforme" significa que a homogeneidade da mistura em massa é
15 substancialmente mantida durante o processo de acondicionamento. Em algumas realizações, pelo menos aproximadamente 75% a aproximadamente 85% da droga têm um tamanho de partícula eficaz em peso menor do que 500 nm a aproximadamente 100 nm. Em outras realizações, a droga
20 compreende pelo menos 90% das partículas de drogas que têm um tamanho de partícula eficaz em peso menor do que 500 nm a aproximadamente 100 nm.

PÓS EFERVESCENTES

Contudo, em outras realizações, os pós
25 efervescentes também são preparados de acordo com a presente invenção. Os sais efervescentes têm sido utilizados para dispersar remédios em água para a administração oral. Os sais efervescentes são grânulos ou pós graúdos que contêm um agente medicinal em uma mistura seca, composta geralmente de
30 bicarbonato de sódio, ácido cítrico e/ou ácido tartárico. Quando os sais da presente invenção são adicionados à água, os ácidos e a base reagem para liberar o gás dióxido de carbono, causando desse modo a "efervescência". Os exemplos

de sais efervescentes incluem, por exemplo: bicarbonato de sódio ou uma mistura de bicarbonato de sódio e carbonato de sódio, ácido cítrico e/ou ácido tartárico. Qualquer combinação de ácido-base que resulte na liberação de dióxido de carbono pode ser utilizada no lugar da combinação de bicarbonato de sódio e ácidos cítrico e tartárico, contanto que os ingredientes sejam apropriados para o uso farmacêutico e resultem em um pH de aproximadamente 6,0 ou mais.

O método de preparação de grânulos efervescentes da presente invenção emprega três processos básicos: granulação a úmido, granulação a seco e fusão. O método de fusão é utilizado para a preparação da maioria dos pós efervescentes comerciais. Deve ser observado que, embora estes métodos se destinem à preparação de grânulos, as formulações de sais efervescentes da presente invenção também podem ser preparadas como comprimidos, de acordo com a tecnologia conhecida para a preparação de comprimidos.

GRANULAÇÃO A ÚMIDO E A SECO

A granulação a úmido é um dos métodos de preparação do grânulo mais antigos. As etapas individuais no processo de granulação a úmido da preparação de comprimido incluem a trituração e peneiração dos ingredientes, a mistura do pó seco, a reunião a úmido, a granulação, a secagem e a trituração final. Em várias realizações, a composição da droga é adicionada a outros excipientes da formulação farmacêutica após a granulação a úmido.

A granulação a seco envolve a compressão de uma mistura de pó a um comprimido áspero ou "pepita" em uma prensa de comprimido rotativa de serviço pesado. As pepitas são então quebradas em partículas granulares por meio de uma operação de trituração, geralmente pela passagem através de um granulador de oscilação. As etapas individuais incluem a mistura dos pós, a compressão (deformação) e a trituração

(redução à pepita ou granulação). Nenhum aglutinante a úmido ou umidade é envolvido em nenhuma das etapas. Em algumas realizações, a formulação de droga é granulada a seco com outros excipientes na formulação farmacêutica. Em outras
5 realizações, a formulação de droga é adicionada a outros excipientes da formulação farmacêutica após a granulação a seco.

DISPERSÕES SÓLIDAS

Em outras realizações, as formulações de drogas
10 aqui descritas são dispersões sólidas. Os métodos de produção de tais dispersões sólidas são conhecidos no estado da técnica e incluem, mas sem ficar a elas limitados, por exemplo, as Patentes norte-americanas n°. 4.343.789, 5.340.591, 5.456.923, 5.700.485, 5.723.269 e a Publicação de
15 Pedido de Patente Norte-americana n°. 2004/0013734, cada uma delas aqui incorporada especificamente a título de referência. Em algumas realizações, as dispersões sólidas da invenção compreendem droga amorfa e não amorfa e podem ter biodisponibilidade intensificado em comparação às formulações
20 de drogas convencionais. Contudo, em outras realizações, as formulações de drogas aqui descritas são soluções sólidas.

As soluções sólidas incorporam uma substância juntamente com o agente ativo e outros excipientes de uma maneira tal que o aquecimento da mistura resulte na
25 dissolução da droga, e a composição resultante é então refrigerada para prover uma mistura sólida que pode ser adicionalmente formulada ou diretamente adicionada a uma cápsula ou ser comprimida em um comprimido. Os métodos de produção de tais soluções sólidas são conhecidos na técnica e
30 incluem, mas não se limitam, por exemplo, às Patentes norte-americanas n°. 4.151.273, 5.281.420 e 6.083.518, cada uma delas incorporada especificamente a título de referência.

FORMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA, INCLUINDO LIBERAÇÃO

CONTROLADA E LIBERAÇÃO RETARDADA

As formas de dosagem orais sólidas farmacêuticas que compreendem as formulações de drogas aqui descritas podem ser de liberação imediata, ou podem ser adicionalmente
5 formuladas para prover uma liberação de droga modificada ou controlada.

Em determinadas realizações, o componente de liberação controlada provê uma liberação selecionada do grupo que consiste em liberação sustentada ou liberação retardada.

10 Em determinadas realizações, o componente de liberação controlada compreende um revestimento que compreende um material hidrofóbico, revestido na segunda porção das partículas.

Em determinadas realizações, o componente de liberação controlada compreende uma matriz que compreende a
15 segunda porção das partículas dispersas em um material hidrofóbico.

Em determinadas realizações, o componente de liberação imediata e o componente de liberação controlada são
20 selecionados independentemente do grupo que consiste em um comprimido, uma pílula, multipartículas, um pó, uma cápsula, uma dispersão sólida, uma solução sólida, uma pelota ou um grânulo.

Em determinadas realizações, o material hidrofóbico
25 é selecionado do grupo que consiste em um polímero acrílico, polímero celulósico, goma-laca, zeína, álcoois graxos, gorduras hidrogenadas, ésteres de ácido graxo, glicerídeos de ácido graxo, hidrocarbonetos, ceras, ácido esteárico, álcool estearílico, e as misturas destes.

30 Em determinadas realizações, o material hidrofóbico é um polímero entérico.

Em determinadas realizações, o polímero entérico é selecionado do grupo que consiste em goma-laca, polímeros

acrílicos, derivados de celulose, ftalato de acetato de polivinila, e as misturas destes.

Em determinadas realizações, o componente de liberação retardada provê uma dose da droga ou do sal
5 farmacêuticamente aceitável do mesmo, retardada por aproximadamente duas horas a aproximadamente doze horas após a administração.

Em determinadas realizações, o componente de liberação retardada provê uma dose da droga ou do sal
10 farmacêuticamente aceitável do mesmo, retardada por aproximadamente duas horas a aproximadamente oito horas após a administração.

Em determinadas realizações, o componente retardado provê uma dose da droga ou do sal farmacêuticamente aceitável
15 do mesmo, retardada por aproximadamente três horas a aproximadamente sete horas após a administração.

Em determinadas realizações, o componente de liberação controlada provê uma liberação sustentada da droga ou do sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, por
20 aproximadamente duas horas a aproximadamente seis horas após a administração.

Em determinadas realizações, o componente de liberação controlada provê uma liberação sustentada da droga ou do sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, por
25 aproximadamente três horas a aproximadamente dez horas após a administração.

Em determinadas realizações, o revestimento compreende adicionalmente um plastificante, um corante, um agente antipegajosidade, um tensoativo, um agente supressores
30 de espuma, um lubrificante, ou uma mistura destes.

Em determinadas realizações, o componente de liberação imediata e o componente de liberação controlada compreendem independentemente um ou mais aditivos

farmaceuticamente aceitáveis do grupo que consiste em veículos, aglutinantes, agentes de preenchimento, agentes de suspensão, agentes flavorizantes, agentes adoçantes, agentes desintegrantes, agentes de dispersão, tensoativos, lubrificantes, corantes, diluentes, solubilizantes, agentes de umedecimento, plastificantes, estabilizantes, intensificadores de penetração, agentes de umidificação, agentes supressores de espuma, antioxidantes, conservantes, ou uma ou mais combinações dos mesmos.

10 As formas de dosagem farmacêuticas descritas na presente invenção que têm um componente de liberação imediata e um componente de liberação controlada nesta seção (XIII) podem prover qualquer perfil farmacocinético tal como descrito na presente invenção.

15 Em algumas realizações, as formas de dosagem sólidas aqui descritas podem ser formuladas como uma forma de dosagem de liberação retardada tal como as formas de dosagem orais de liberação retardada revestidas entéricas, isto é, como uma forma de dosagem oral de uma composição farmacêutica
20 como aqui descrito, que utiliza um revestimento entérico para afetar a liberação no intestino delgado do trato gastrintestinal. A forma de dosagem revestida entérica pode ser grânulos contendo um comprimido/molde moldado ou extrudado (revestido ou não revestido), pó, pelotas, grânulos
25 ou partículas do ingrediente ativo e/ou outros componentes da composição, que são revestidos ou não revestidos. A forma de dosagem oral revestida entérica também pode ser uma cápsula (revestida ou não revestida) que contém pelotas, contas ou grânulos do veículo sólido ou da composição, que são
30 revestidos ou não revestidos. Os revestimentos entéricos também podem ser utilizados para preparar outras formas de dosagem de liberação controlada incluindo as formas de dosagem de liberação prolongada e de liberação pulsátil.

Uma formulação de droga "revestida entericamente" se presta a significar que alguma ou a maioria da droga foi revestida entericamente para garantir que pelo menos parte da droga seja liberada após entrar no intestino delgado, em vez de no ambiente ácido do estômago. Em algumas realizações, aproximadamente 40% a aproximadamente 60% das partículas de drogas revestidas são liberados na região média do intestino delgado para minimizar a interação com os ácidos da bile e para minimizar os efeitos dos alimentos. Em algumas realizações, as formulações entericamente revestidas apresentam uma liberação de mais de 80% da droga no intestino delgado.

O material de revestimento entérico deve ser não tóxico e predominantemente solúvel no fluido intestinal, mas substancialmente insolúvel no fluido gástrico. Os exemplos incluem o ftalato de acetato de polivinila (PVAP), comercialmente disponível sob os nomes comerciais de Opadry® Enteric ou Acryl-eze MP da Colorcon®, succinato de acetato de hidróxi propil metil celulose (HPMCAS), ftalato de acetato de celulose (CAP), copolímero de ácido metacrílico, succinato de hidróxi propil metil celulose, succinato de acetato de celulose, hexaidroftalato de acetato de celulose, hexaidroftalato de hidróxi propil metil celulose, ftalato de hidróxi propil metil celulose (HPMCP), ftalato de propionato de celulose, maleato de acetato de celulose, trimelitato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, propionato de acetato de celulose, polímero de ácido metacrílico/metacrilato de metila, copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metila, copolímero de metacrilato de etila-metacrilato de metila-clorotrimetilamônio-metacrilato de metila de etila e outros ainda e as combinações que compreendem um ou mais dos polímeros entéricos antecedentes. Outros exemplos incluem resinas

naturais, tais como goma-laca, SANDARAC, colofônio copal, e as combinações que compreendem um ou mais dos polímeros antecedentes. Contudo, outros exemplos de polímeros entéricos incluem os grupos carboxila que carregam resina sintética. Os
5 copolímeros de éster etílico de ácido metacrílico/ácido acrílico estão comercialmente disponíveis sob os nomes comerciais "Eudragit® L", tais como Eudragit® L 30-D55 da Degussa.

Os revestimentos entéricos devem ser aplicados a
10 uma espessura suficiente de uma maneira tal que o revestimento inteiro não se dissolva apreciavelmente no fluido gastrintestinal no pH abaixo de aproximadamente 5 depois de uma hora, mas se dissolvem no pH de aproximadamente 5 ou mais. Espera-se que qualquer polímero aniônico que exibe
15 um perfil de solubilidade dependente de pH pode ser utilizado como um revestimento entérico na prática da presente invenção para realizar a aplicação ao trato gastrintestinal inferior. Em algumas realizações, os polímeros para o uso na presente invenção são polímeros carbocílicos aniônicos. Em outras
20 realizações, os polímeros e as misturas compatíveis destes e algumas de suas propriedades, incluem, mas sem ficar a eles limitados: Goma-laca, também chamada de goma-laca purificada, um produto refinado obtido da secreção resinosa de um inseto. Este revestimento se dissolve no meio com $\text{pH} > 7$; Polímeros
25 acrílicos: O desempenho dos polímeros acrílicos (principalmente sua solubilidade em fluidos biológicos) pode variar com base no grau e no tipo de substituição. Os exemplos de polímeros acrílicos apropriados incluem copolímeros de ácido metacrílico e copolímeros de metacrilato
30 de amônia. As séries Eudragit E, L, S, RL, RS e NE (Rohm Pharma) estão disponíveis como solubilizadas em solvente orgânico, em dispersão aquosa ou em pós secos. As séries Eudragit RL, NE e RS são insolúveis no trato gastrintestinal,

mas são permeáveis e são utilizadas principalmente para o alvejamento colônico. As séries Eudragit E dissolvem-se no estômago. As séries Eudragit L, L-30D e S são insolúveis no estômago e dissolvem-se no intestino; Opadry Enteric também é insolúvel no estômago e dissolve-se no intestino; Derivados de celulose - os exemplos de derivados de celulose apropriados são: etil celulose; misturas de reação de ésteres parciais de acetato de celulose com anidrido ftálico. O desempenho pode variar com base no grau e no tipo de substituição. O ftalato de acetato de celulose (CAP) se dissolve ao pH > 6. Aquateric (FMC) é um sistema com base aquosa e é um pseudolátex de CAP secado por aspersão com partículas < 1 µm. Outros componentes em Aquateric podem incluir Pluronic, Tweens e monoglicerídeos acetilados. Outros derivados de celulose apropriados incluem: trimelitato de acetato de celulose (Eastman); metil celulose (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidróxi propil metil celulose (HPMCP); succinato de hidróxi propil metil celulose (HPMCS); e succinato de acetato de hidróxi propil metil celulose (por exemplo, AQOAT (Shin Etsu)). O desempenho pode variar com base no grau e no tipo de substituição. Por exemplo, o HPMCP, como as classes HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F, é apropriado. O desempenho pode variar com base no grau e no tipo de substituição. Por exemplo, as classes apropriadas de succinato de acetato de hidróxi propil metil celulose incluem, mas sem ficar a eles limitadas, AS-LG (LF), que se dissolve ao pH 5, AS-MG (MF), que se dissolve ao pH 5,5 e AS-HG (HF), que se dissolve a um pH mais elevado. Estes polímeros são oferecidos como grânulos ou como pós finos para dispersões aquosas; o Ftalato de Acetato de Polivinila (PVAP) se dissolve ao pH > 5 e é muito menos permeável ao vapor de água e aos fluidos gástricos.

Em algumas realizações, o revestimento pode e

geralmente contém um plastificante e possivelmente outros excipientes de revestimento, tais como corantes, talco e/ou estearato de magnésio, que são bem conhecidos na técnica. Os plastificantes apropriados incluem citrato de trietila
5 (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerila), trietil citrato de acetila (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietileno glicol 400), ftalato de dietila, citrato de tributila, monoglicerídeos acetilados, glicerol, ésteres de ácido graxo, propileno glicol e ftalato de dibutila. Em particular, os
10 polímeros acrílicos carbocílicos aniônicos geralmente conterão 10-25% em peso de um plastificante, especialmente ftalato de dibutila, polietileno glicol, citrato de trietila e triacetina. As técnicas de revestimento convencionais tais como o revestimento por aspersão ou em bandeja são empregadas
15 para aplicar os revestimentos. A espessura do revestimento deve ser suficiente para garantir que a forma de dosagem oral permaneça intacta até que o sítio de aplicação tópica desejado no trato intestinal seja atingido.

Em outras realizações, as formulações de drogas
20 aqui descritas são aplicadas utilizando uma forma de dosagem pulsátil. Em tal forma de dosagem de droga oral de liberação pulsátil, uma primeira dose da droga é liberada seguida por uma segunda dose da droga liberada aproximadamente 3 a 7 horas após a administração da forma de dosagem. Por exemplo,
25 tais formas de dosagem pulsátil podem compreender: (a) uma primeira unidade de dosagem que compreende uma primeira dose da droga que é liberada substancialmente imediatamente após a administração oral da forma de dosagem a um paciente; (b) uma segunda unidade de dosagem que compreende uma segunda dose da
30 droga que é liberada aproximadamente três a sete horas após a administração da forma de dosagem a um paciente. As formas de dosagem pulsátil que compreendem as formulações de drogas aqui descritas podem ser administradas utilizando uma

variedade de formulações conhecidas na técnica. Por exemplo, tais formulações incluem, mas não são limitadas àquelas descritas nas Patentes norte-americanas n°. 5.011.692, 5.017.381, 5.229.135 e 5.840.329, cada uma das quais é
5 incorporada especificamente a título de referência.

Outras formas de dosagem apropriadas para o uso com as formulações de drogas são descritas, por exemplo, nas Patentes norte-americanas n°. 4.871.549, 5.260.068, 5.260.069, 5.508.040, 5.567.441 e 5.837.284, que são
10 incorporadas especificamente a título de referência. Em uma realização, a forma de dosagem de liberação controlada é forma de dosagem sólida oral de liberação pulsátil que compreende pelo menos dois grupos de partículas, cada um deles contendo a formulação de droga aqui descrita. O
15 primeiro grupo de partículas provê uma dose substancialmente imediata da droga quando da ingestão por um indivíduo. O primeiro grupo de partículas pode ser não revestido ou compreender um revestimento e/ou vedador. O segundo grupo de partículas compreende as partículas revestidas, que
20 compreendem de aproximadamente 2% a aproximadamente 75%, preferivelmente de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 70% e com mais preferência de aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, em peso da dose total da droga na dita formulação, em mistura com um ou mais aglutinantes. O
25 revestimento compreende um ingrediente farmacêuticamente aceitável em uma quantidade suficiente para prover um retardo de aproximadamente duas horas a aproximadamente sete horas após a ingestão antes da liberação da segunda dose. Os revestimentos apropriados incluem um ou mais revestimentos
30 diferencialmente degradáveis como, somente como exemplo, os revestimentos sensíveis ao pH (revestimentos entéricos) como resinas acrílicas (por exemplo, Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100,

Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, and Eudragit® NE30D, Eudragit® NE 40D®) sozinhas ou misturadas com derivados de celulose, por exemplo, etil celulose, ou revestimentos não entéricos que
5 têm uma espessura variável para prover a liberação diferencial da formulação de droga.

Muitos outros tipos de sistemas de liberação controlada são conhecidos pelos elementos versados na técnica e são apropriados para o uso com as formulações de drogas
10 aqui descritas. Os exemplos de tais sistemas de aplicação incluem, por exemplo, sistemas com base em polímero, tais como ácido polilático e poliglicólico, polianidridos e policaprolactona; matrizes porosas, sistemas com base em não polímero que são lipídeos, incluindo os esteróis, tais como o
15 colesterol, os ésteres de colesterol e ácidos graxos ou gorduras neutras, como mono, di e triglicerídeos; sistemas de liberação de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas com base em peptídeo; revestimentos de cera, formas de dosagem bioerodível, tabletes comprimidos utilizando aglutinantes
20 convencionais e outros ainda. Vide, por exemplo, Liberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2ª Ed., Volume 1, páginas 209-214 (1990); Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2ª Ed., páginas 751-753 (2002); Patentes norte-americanas n°. 4.327.725, 4.624.848, 4.968.509, 5.461.140,
25 5.456.923, 5.516.527, 5.622.721, 5.686.105, 5.700.410, 5.977.175, 6.465.014 e 6.932.983, cada uma delas incorporada especificamente a título de referência.

Em outra realização, uma formulação de dosagem de liberação modificada pode compreender uma combinação de: (a)
30 um núcleo de tablete comprimido que compreende partículas de drogas complexadas, um estabilizante de superfície, um modificador de dispersão iônica, um espaçador solúvel em água, um polímero intumescível em água farmacologicamente

aceitável e um agente osmótico; e (b) uma camada de revestimento externo que cobre completamente o núcleo do comprimido e compreende um revestimento sensível ao pH. Um revestimento de vedação opcional pode ser aplicado ao núcleo comprimido do comprimido e uma camada de revestimento opcional que compreende um agente de revestimento entérico pode ser aplicada sob a camada de revestimento externo como um revestimento interno ou como um revestimento sobre a camada de revestimento externo. O núcleo do comprimido pode ser comprimido utilizando uma matriz de comprimido com a face lisa. Em uma realização, o agente ativo é a droga.

O agente osmótico nesta forma de dosagem é qualquer composto farmacêuticamente aceitável solúvel em água não tóxico que se dissolve suficientemente em água e aumenta a pressão osmótica dentro do núcleo do comprimido. Os agentes osmóticos apropriados incluem açúcares simples e sais tais como cloreto de sódio, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, sulfato de magnésio, cloreto de magnésio, sulfato de sódio, sulfato de lítio, uréia, inositol, sacarose, lactose, glicose, sorbitol, frutose, manitol, dextrose, succinato de magnésio, fosfato ácido de potássio, e outros ainda. O agente osmótico preferido para o núcleo do comprimido é um açúcar simples tal como a lactose anidra na faixa de 0-50% em peso, com base no peso do tablete comprimido, sem revestimento.

O polímero intumescível em água pode ser qualquer polímero farmacêuticamente aceitável que se intumesça e expanda na presença de água para liberar a droga lentamente. Estes polímeros incluem óxido de polietileno, metil celulose, hidróxi propil celulose, hidróxi propil metil celulose e outros ainda. Em uma realização preferida, o polímero intumescível em água será o óxido de polietileno obtido junto à Union Carbide Corporation sob o nome comercial Polyox WSR

Coagulant ou Polyox WSR N 80. Estes materiais formam um gel viscoso em água ou em outro sistema solvente a uma concentração suficiente para controlar a liberação da droga. Isto requererá geralmente uma concentração do polímero intumescível em água farmacêuticamente aceitável de aproximadamente 0-50% em peso do tablete comprimido, sem revestimento.

O revestimento externo compreende um revestimento sensível ao pH que funciona como um polímero entérico que não começa a se dissolver até que as condições de pH acima do pH da região do estômago sejam atingidas. O revestimento sensível ao pH é o mesmo tipo de material que é descrito acima. O revestimento sensível ao pH pode estar presente em uma quantidade de aproximadamente 0,5-15% em peso, e mais especificamente de aproximadamente 8-12% em peso, com base no peso do núcleo do comprimido revestido.

Determinada formulação de liberação controlada pode liberar menos de aproximadamente 20% em peso da droga na formulação dentro das primeiras três horas após a administração e mais de aproximadamente 60% da droga entre três e dez horas. A outra formulação da droga de liberação controlada pode liberar menos de aproximadamente 50% dentro das primeiras três horas após a administração e aproximadamente 50% da droga entre três e dez horas.

Corantes, agentes antipegajosidade, tensoativos, agentes supressores de espuma, lubrificantes (por exemplo, cera de carnaúba ou PEG) podem ser adicionados aos revestimentos além dos plastificantes para solubilizar ou dispersar o material de revestimento e para aprimorar o desempenho de revestimento e o produto revestido.

Um copolímero de metacrílico particularmente apropriado é Eudragit L®, particularmente L-30D® e Eudragit 100-55®, manufaturados pela Rohm Pharma, Alemanha. No

Eudragit L-30D®, a relação entre os grupos carboxila livres e os grupos éster é de aproximadamente 1:1. Além disso, o copolímero é conhecido por ser insolúvel em fluidos gastrintestinais que têm um pH abaixo de 5,5, geralmente
5 entre 1,5-5,5, isto é, o pH geralmente presente no fluido do trato gastrintestinal superior, mas prontamente solúvel ou parcialmente solúvel ao pH acima de 5,5, isto é, os valores de pH presentes no intestino delgado.

Em algumas realizações, os materiais incluem goma-laca, polímeros acrílicos, derivados celulósicos, ftalato de
10 acetato de polivinila e misturas destes. Em outras realizações, os materiais incluem as séries Eudragit® E, L, RL, RS, NE, L, L300, S, 100-55, ftalato de acetato de celulose, Aquateric, trimelitato de acetato de celulose, etil
15 celulose, ftalato de hidróxi propil metil celulose, succinato de acetato de hidróxi propil metil celulose, ftalato de acetato de polivinila e Cotteric.

Em outros aspectos, a invenção refere-se a uma forma de dosagem oral sólida que compreende (i) um componente
20 de liberação controlada que compreende uma primeira porção das partículas que compreendem a droga; e um material de liberação controlada e (ii) um componente de liberação imediata que compreende uma segunda porção das partículas que compreendem a droga, sendo que a primeira e a segunda porções
25 das partículas de drogas têm um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a nm aproximadamente 1000, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 450 nm ou de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm. A relação da droga entre a liberação
30 controlada e a liberação imediata pode ser, por exemplo, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 2:3 ou aproximadamente 1:1. O componente de liberação controlada pode estar em qualquer

forma, incluindo, mas não se limitando a (i) uma pluralidade de grânulos farmacêuticamente aceitáveis revestidos com a primeira porção das partículas de drogas e recobertos com o material de liberação controlada (opcionalmente, um
5 revestimento de película que compreende um material tal como a hidróxi propil metil celulose ou o álcool polivinílico pode ser incluído nos grânulos antes do revestimento com as partículas de droga), (ii) uma pluralidade de matrizes que compreendem a primeira porção das partículas de drogas
10 dispersas no material de liberação controlada, (iii) um comprimido que compreende a primeira porção das partículas de drogas dispersa no material de liberação controlada ou (iv) uma granulação que compreende a primeira porção das partículas de drogas e o material de liberação controlada. O
15 componente de liberação imediata pode estar em qualquer forma, incluindo, mas não se limitando a (i) uma pluralidade de grânulos farmacêuticamente aceitáveis revestidos com a segunda porção das partículas de droga, (ii) uma pluralidade de matrizes que compreendem a segunda porção das partículas
20 de drogas dispersa em um excipiente, (iii) um comprimido que compreende a segunda porção das partículas de drogas dispersa no excipiente ou (v) uma granulação que compreende a segunda porção das partículas de drogas e excipiente. Alternativamente, o componente de liberação imediata pode ser
25 incluído na forma de dosagem na forma de pó.

Em determinadas realizações, o componente de liberação controlada e o componente de liberação imediata são contidos em uma cápsula.

Em outras realizações, o componente de liberação
30 controlada é um comprimido e o componente de liberação imediata é revestido sobre o comprimido.

Em realizações adicionais, o componente de liberação controlada e o componente de liberação imediata

estão em um comprimido de duas camadas.

Contudo, em outras realizações, o componente de liberação controlada compreende uma pluralidade de grânulos farmacologicamente aceitáveis revestidos com a primeira porção das partículas de drogas e recobertos com o material de liberação controlada e o componente de liberação imediata compreende uma pluralidade de grânulos farmacologicamente aceitáveis revestidos com a segunda porção das partículas de droga, com o componente de liberação controlada e o componente de liberação imediata contidos em uma cápsula.

Em outro aspecto, o componente de liberação controlada compreende uma pluralidade de grânulos farmacologicamente aceitáveis revestidos com a primeira porção das partículas de drogas e recobertos com o material de liberação controlada e o componente de liberação imediata compreende um comprimido que compreende a segunda porção das partículas de drogas dispersa em um excipiente, com o componente de liberação controlada e o componente de liberação imediata contidos em uma cápsula.

Contudo, em outras realizações, o componente de liberação controlada compreende uma pluralidade de grânulos farmacologicamente aceitáveis revestidos com a primeira porção das partículas de drogas e recobertos com o material de liberação controlada e o componente de liberação imediata compreende uma granulação que compreende a segunda porção das partículas de drogas e um excipiente, com o componente de liberação controlada e o componente de liberação imediata contidos em uma cápsula.

Em outra realização, o componente de liberação controlada compreende uma pluralidade de grânulos farmacologicamente aceitáveis revestidos com a primeira porção das partículas de drogas e recobertos com o material de liberação controlada e o componente de liberação imediata

compreende uma granulação que compreende a segunda porção das partículas de drogas e um excipiente, com o componente de liberação controlada disperso no componente de liberação imediata na forma de um tablete comprimido.

5 Em realizações adicionais, o componente de liberação controlada compreende um tablete comprimido e o componente de liberação imediata é revestido por compressão sobre o comprimido de liberação controlada.

10 Nas realizações voltadas aos grânulos revestidos da droga, o material de liberação controlada pode ser revestido no grânulo acomodado em camadas da droga em uma quantidade de, por exemplo, aproximadamente 3% a aproximadamente 25% ou de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, com base no peso total do componente.

15 Em determinadas realizações, as formas de dosagem da presente invenção apresentam uma liberação pulsátil de duas ou mais doses de droga. A forma de dosagem pode prover uma dose de liberação imediata após a administração e pelo menos uma dose adicional de cada vez após a administração
20 selecionada do grupo que consiste em 3-8 horas, 6-10 horas, 10-14 horas, 14-18 horas, 16-20 horas e 22-24 horas.

 Em determinadas realizações, a invenção refere-se uma forma de dosagem oral sólida que compreende as partículas de drogas e um material de liberação controlada, sendo que as
25 partículas de drogas têm um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 1000 nm, sendo que a forma de dosagem provê uma liberação controlada da droga para prover um efeito terapêutico por aproximadamente oito a aproximadamente 24 horas após a
30 administração.

 Em outras realizações, a invenção refere-se a uma forma de dosagem oral sólida que compreende as partículas que compreendem a droga; e um polímero dependente do pH, sendo

que as partículas de drogas têm um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 1000 nm, sendo que a forma de dosagem provê uma liberação retardada da droga por um período de tempo de aproximadamente
 5 duas a aproximadamente doze horas após a administração.

As formas de dosagem podem ser preparadas de acordo com qualquer um dos métodos descritos na presente invenção ou pelos métodos descritos nas Patentes norte-americanas n°.

5.209.746, 5.213.808, 5.221.278, 5.260.068, 5.260.069,
 10 5.308.348, 5.312.390, 5.318.588, 5.340.590, 5.391.381,
 5.456.679, 5.472.708, 5.508.040, 5.840.329, 5.980.508,
 6.214.379, 6.228.398, 6.248.363, 6.514.518, 6.569.463,
 6.607.751, 6.627.223, 6.730.325, 6.793.936, 6.902.742 e
 6.923.988, cujas descrições são aqui incorporadas a título de
 15 referência.

FORMULAÇÕES LÍQUIDAS

Em algumas realizações, são providas formulações de drogas farmacêuticas, as quais compreendem as partículas de drogas aqui descritas e pelo menos um agente de dispersão ou
 20 agente de suspensão para a administração oral a um indivíduo. A formulação de droga pode ser um pó e/ou grânulos para a suspensão e quando da mistura com água, uma suspensão substancialmente uniforme é obtida. Conforme aqui descrito, a dispersão aquosa pode compreender partículas de drogas
 25 amorfas e não amorfas que consistir em tamanhos eficazes de partícula múltiplos de uma maneira tal que as partículas de drogas que têm um tamanho de partícula eficaz menor sejam absorvidas mais rapidamente e as partículas de drogas que têm um tamanho de partícula eficaz maior sejam absorvidas mais
 30 lentamente. Em determinadas realizações, a dispersão aquosa ou a suspensão é uma formulação de liberação imediata. Em outra realização, uma dispersão aquosa que compreende partículas de drogas amorfas é formulada de uma maneira tal

que aproximadamente 50% das partículas de drogas sejam absorvidas dentro de aproximadamente três horas após a administração e aproximadamente 90% das partículas de drogas sejam absorvidas dentro de aproximadamente dez horas após a administração. Em outras realizações, a adição de um agente de complexação à dispersão aquosa resulta em uma extensão maior da droga que contém partículas para estender a fase de absorção da droga de uma maneira tal que 50-80% das partículas sejam absorvidos nas primeiras três horas e aproximadamente 90% sejam absorvidos por aproximadamente dez horas.

Uma suspensão é "substancialmente uniforme" quando ela é homogênea em sua maior parte, isto é, quando a suspensão é composta aproximadamente da mesma concentração de droga em qualquer ponto em toda a suspensão. As realizações preferidas são aquelas que apresentam concentrações essencialmente iguais (dentro de 15%) quando medidas em vários pontos em uma formulação de droga aquosa oral após a agitação. São especialmente preferidas as suspensões e as dispersões aquosas que mantêm a homogeneidade (variação de até 15%) quando medida duas horas após a agitação. A homogeneidade deve ser determinada por um método de amostragem consistente no que diz respeito à determinação da homogeneidade da composição inteira. Em uma realização, uma suspensão aquosa pode ser ressuspensa em uma suspensão homogênea pela agitação física que dura menos de um minuto. Em outra realização, uma suspensão aquosa pode ser ressuspensa em uma suspensão homogênea pela agitação física que dura menos de 45 segundos. Contudo, em outra realização, uma suspensão aquosa pode ser ressuspensa em uma suspensão homogênea pela agitação física que dura menos de trinta segundos. Contudo, em outra realização, nenhuma agitação é necessária para manter uma dispersão aquosa homogênea.

Em algumas realizações, os pós da droga para a dispersão aquosa aqui descrita compreendem as partículas de drogas estabilizadas no tamanho que têm um tamanho de partícula eficaz em peso menor do que 500 nm formuladas com as partículas de drogas que têm um tamanho de partícula eficaz em peso de mais de 500 nm. Em determinadas realizações, as formulações têm uma distribuição de tamanho em que aproximadamente 10% das partículas a aproximadamente 100% das partículas de drogas em peso têm entre aproximadamente 75 nm e aproximadamente 500 nm, aproximadamente 0% a aproximadamente 90% das partículas de drogas em peso têm entre aproximadamente 150 nm e aproximadamente 400 nm e de aproximadamente 0% a aproximadamente 30% das partículas de drogas em peso têm mais de aproximadamente 600 nm. As partículas de drogas descritas na presente invenção podem ser amorfas, semi-amorfas, cristalinas, semicristalinas ou uma mistura destas.

Em uma realização, as suspensões ou dispersões aquosas aqui descritas compreendem partículas de drogas ou complexo de droga a uma concentração de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml da suspensão. Em outra realização, as dispersões orais aquosas aqui descritas compreendem partículas de drogas ou partículas de complexos de drogas a uma concentração de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 75 mg/ml da solução. Contudo, em outra realização, as dispersões orais aquosas aqui descritas compreendem partículas de drogas ou complexo de droga a uma concentração de aproximadamente 50 mg/ml da suspensão. As dispersões aquosas aqui descritas são especialmente benéficas para a administração da droga a bebês (menos de dois anos de idade), a crianças até dez anos de idade e a qualquer grupo de paciente que não consegue engolir ou ingerir formas de dosagem sólidas orais.

As formas de dosagem da formulação de droga líquida para a administração oral podem ser suspensões aquosas selecionadas do grupo que inclui, mas não se limita a dispersões, emulsões, soluções e xaropes orais aquosos farmacologicamente aceitáveis. Vide, por exemplo, Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2ª Ed., páginas 754-757 (2002). Além das partículas de drogas, as formas líquidas de dosagem podem compreender aditivos, como:

(a) agentes desintegrantes; (b) agentes de dispersão; (c) agentes de umidificação; (d) pelo menos um conservante, (e) agentes de intensificação da viscosidade, (f) pelo menos um agente adoçante, (g) pelo menos um agente flavorizante e (h) um agente de complexação. Em algumas realizações, as dispersões aquosas podem compreender adicionalmente um inibidor cristalino.

Os exemplos de agentes desintegrantes para o uso nas suspensões e dispersões aquosas incluem, mas sem ficar a eles limitados, um amido, por exemplo, um amido natural tal como o amido de milho ou o amido de batata, um amido pré-gelatinizado tal como o National 1551 ou o Amijel® ou glicolato de amido de sódio tal como Promogel® ou Explotab®; uma celulose tal como um produto de madeira, celulose microcristalina, por exemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® e Solka-Floc®, metilcelulose, croscarmelose ou uma celulose reticulada, tal como a carbóxi metil celulose sódica reticulada (Ac-Di-Sol®), carbóxi metil celulose reticulada ou croscarmelose reticulada; um amido reticulado tal como o glicolato de amido de sódio; um polímero reticulado tal como a crosspovidona; uma polivinil pirrolidona reticulada; um alginato tal como o ácido algínico ou um sal de ácido algínico tal como o alginato de sódio; uma argila tal como a Veegum® HV (aluminossilicato de magnésio); uma goma tal como

ágar, guar, alfarroba, caraia, pectina ou tragacanto; glicolato de amido de sódio; bentonita; uma esponja natural; um tensoativo; uma resina tal como uma resina de troca catiônica; polpa de citrino; lauril sulfato de sódio; lauril sulfato de sódio em combinação com amido; e outros ainda.

Os agentes de dispersão/suspensão e/ou os agentes de modulação da viscosidade incluem os materiais que controlam a difusão e a homogeneidade de uma droga através de um meio líquido ou de um método de granulação ou método de misturação. Em algumas realizações, estes agentes também facilitam a eficácia de uma matriz de revestimento ou de desgaste. Os agentes de intensificação da viscosidade são agentes que são adicionados tipicamente a uma dispersão em partículas para aumentar a viscosidade e impedir ou retardar o estabelecimento das partículas. Os agentes de intensificação da viscosidade em formas de dosagem sólidas são utilizados quando da formação de uma matriz em gel à medida que a água permeia a forma de dosagem sólida e podem retardar a liberação do ingrediente farmacêuticamente ativo. Em algumas realizações, os agentes de dispersão apropriados para as suspensões e dispersões aquosas aqui descritas são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, polímeros hidrofílicos, eletrólitos, Tween® 60 ou 80, PEG, polivinil pirrolidona (PVP; conhecida comercialmente como Plasdone®) e os agentes de dispersão com base em carboidrato como, por exemplo, hidróxi propil celulose e éteres de hidróxi propil celulose (por exemplo, HPC, HPC-SL e HPC-L), hidróxi propil metil celulose e éteres de hidróxi propil metil celulose (por exemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M e HPMC K100M), carbóxi metil celulose sódica, metil celulose, hidróxi etil celulose, ftalato de hidróxi propil metil celulose, estearato de acetato de hidróxi propil metil celulose, celulose não cristalina, aluminossilicato de magnésio, trietanolamina,

álcool polivinílico (PVA), copolímero de acetato de vinila/polivinil pirrolidona (Plasdone®, por exemplo, S-630), polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tiloxapol),
5 poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68®, F88® e F108®, copolímeros de bloco de óxido de etileno e óxido de propileno); e poloxaminas (por exemplo, Tetronic 908®, também conhecida como Poloxamine 908®, que é um copolímero de bloco tetrafuncional derivado da adição seqüencial de óxido de
10 propileno e óxido de etileno a etilenodiamina (BASF Corporation, Parsippani, N.J.). Em outras realizações, o agente de dispersão é selecionado de um grupo que compreende um dos seguintes agentes: polímeros hidrofílicos; eletrólitos; Tween® 60 ou 80; PEG; polivinil pirrolidona
15 (PVP); hidróxi propil celulose e éteres hidroxipropil da celulose (por exemplo, HPC, HPC-SL e HPC-L); hidróxi propil metil celulose e éteres de hidróxi propil metil celulose (por exemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M e Pharmacoat® 603 (Shin-Etsu)); carbóxi metil celulose sódica;
20 metil celulose; hidróxi etil celulose; ftalato de hidróxi propil metil celulose; estearato de acetato de hidróxi propil metil celulose; celulose não cristalina; aluminossilicato de magnésio; trietanolamina; álcool polivinílico (PVA); polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e
25 formaldeído; poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68®, F88® e F108®, que são copolímeros de bloco de óxido de etileno e óxido de propileno); ou poloxaminas (por exemplo, Tetronic 908®, também conhecida como Poloxamine 908®).

Os agentes de umidificação (incluindo tensoativos)
30 apropriados para as suspensões e dispersões aquosas aqui descritas são conhecidos na técnica e incluem, mas sem ficar a eles limitados, álcool acetílico, monoestearato de glicerol, ésteres de ácido graxo de sorbitan de

polioxietileno (por exemplo, Tweens®, comercialmente disponível tal como, por exemplo, Tween 20® e Tween 80® (ICI Specialty Chemicals) e polietileno glicóis (por exemplo, Carbowaxs 3350® e 1450® e Carpool 934® (Union Carbide)),
5 ácido oléico, monoestearato de glicerila, monooleato de sorbitan, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina, monooleato de sorbitan de polioxietileno, monolaurato de sorbitan de polioxietileno, oleato de sódio, lauril sulfato de sódio, docusato de sódio, triacetina, vitamina E TPGS,
10 taurocolate de sódio, simeticona, fosfotidilcolina, e outros ainda.

Tipicamente, as quantidades de conservantes necessárias para passar nos testes de eficácia antimicrobiana tal como descrito pela metodologia de USP e de EU são
15 utilizadas para testar níveis apropriados de conservantes. Os conservantes apropriados para as suspensões ou dispersões aquosas aqui descritas incluem, por exemplo, sorbato do potássio, parabenos (por exemplo, metil parabeno e propil parabeno) e seus sais, ácido benzóico e seus sais, outros
20 ésteres de ácido paraidroxibenzóico tais como butil parabeno, álcoois tais como o álcool etílico ou o álcool benzílico, compostos fenólicos tais como o fenol ou compostos quaternários tais como o cloreto de benzalcônio. Os conservantes, tal como utilizados na presente invenção, são
25 incorporados na forma de dosagem a uma concentração suficiente para inibir o crescimento microbiano. Em uma realização, a dispersão líquida aquosa pode compreender metil parabeno e propil parabeno a uma concentração que varia de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,3% de metil
30 parabeno em peso ao peso da dispersão aquosa e 0,005% a 0,03% de propil parabeno em peso ao peso total da dispersão aquosa. Contudo, em outra realização, a dispersão líquida aquosa pode compreender de 0,05 a aproximadamente 0,1% em peso de metil

parabeno e 0,01-0,02% em peso de propil parabeno da dispersão aquosa. Contudo, em outra realização, a dispersão líquida aquosa pode compreender de 0,05 a aproximadamente 0,1% em peso de benzoato de sódio da dispersão aquosa e pH ajustado de 3,5 a 5,0.

As suspensões ou as dispersões aqui descritas incluem, mas sem ficar a eles limitadas, metil celulose, goma xantana, carbóxi metil celulose, hidróxi propil celulose, hidróxi propil metil celulose, Plasdone® S-630, carbômero, álcool polivinílico, alginatos, acácia, quitosanas, e as combinações destes. A concentração do agente de intensificação da viscosidade irá depender do agente selecionado e da viscosidade desejada.

Os exemplos de agentes adoçantes naturais e artificiais apropriados para as suspensões ou dispersões aquosas aqui descritas incluem, por exemplo, xarope de acácia, acessulfame K, alitame, anis, maçã, aspartame, banana, creme bávaro, frutas vermelhas, passas pretas, caramelo de manteiga, citrato de cálcio, cânfora, caramelo, cereja, creme de cereja, chocolate, canela, goma de mascar, citrino, ponche de citrino, creme de citrino, algodão doce, cacau, cola, cereja fresca, citrino fresco, ciclamato, cilamato, dextrose, eucalipto, eugenol, frutose, suco de frutas mistas, gengibre, glicirretinato, xarope de glicirrizina (alcaçuz), uva, toranja, mel, isomalte, limão, lima, creme de limão, glirrizinato de monoamônio (MagnaSweet®), maltol, manitol, bordo, marshmallow, mentol, creme de menta, frutas vermelhas misturadas, neoesperidina DC, neotame, laranja, pêra, pêssego, hortelã-pimenta, creme de hortelã-pimenta, Prosweet® Powder, framboesa, bebida não alcóolica feita de raízes, rum, sacarina, safrol, sorbitol, hortelã verde, creme de hortelã verde, morango, creme de morango, estêvia, sucralose, sacarose, sacarina sódica, sacarina, aspartame,

aceasulfame potássio, manitol, talina, sucralose, sorbitol, creme suíço, tagatose, tangerina, taumatina, tutti-frutti, baunilha, noz, melancia, cereja selvagem, gualtéria, xilitol, ou qualquer combinação destes ingredientes flavorizantes, por exemplo, anis-mentol, cereja-anis, canela-laranja, cereja-canela, chocolate-menta, mel-limão, limão-lima, limão-menta, mentol-eucalipto, laranja-creme, baunilha-menta, e as misturas destas. Em uma realização, a dispersão líquida aquosa pode compreender um agente adoçante ou agente flavorizante a uma concentração que varia de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 10,0% em peso da dispersão aquosa. Em outra realização, a dispersão líquida aquosa pode compreender um agente adoçante ou agente flavorizante a uma concentração que varia de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 5,0% em peso da dispersão aquosa. Contudo, em outra realização, a dispersão líquida aquosa pode compreender um agente adoçante ou agente flavorizante a uma concentração que varia de aproximadamente 0,0001% a 0,1% em peso, de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,01% em peso ou de 0,0005 % a 0,004% da dispersão aquosa.

Além dos aditivos relacionados acima, as formulações de drogas líquidas também podem compreender diluentes inertes utilizados geralmente no estado da técnica, tal como a água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes.

Em determinadas realizações, a invenção refere-se a uma forma de dosagem oral líquida que compreende de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 5% das partículas complexas de drogas estabilizadas no tamanho, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% de hidróxi propil metil celulose, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% de álcool polivinílico, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 03% de lauril sulfato de sódio, de

aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,02% de simeticona, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,03% de sucralose, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,1% de metil parabeno, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5 0,02% de propil parabeno, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,1% de benzoato de sódio, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% de ácido cítrico, de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,1% de citrato de sódio e de aproximadamente 0,002% a aproximadamente 0,004% 10 flavorizante, sendo que o líquido tem um pH de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 4,2, em que todas as porcentagens são porcentagens em peso ao peso da formulação líquida total.

Em determinadas realizações, a invenção refere-se a 15 uma forma de dosagem oral líquida que compreende as partículas complexadas de drogas estabilizadas no tamanho e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, sendo que as partículas são suspensas em um veículo líquido farmacologicamente aceitável, em que o diâmetro médio ponderal 20 volumétrico (D50) após um tempo de cura apropriado não muda mais de aproximadamente 15% após uma armazenagem de dez dias à temperatura ambiente, mais de aproximadamente 12% após uma armazenagem de dez dias à temperatura ambiente, mais de aproximadamente 10% após uma armazenagem de dez dias à 25 temperatura ambiente, mais de aproximadamente 8% após uma armazenagem de dez dias à temperatura ambiente, mais de aproximadamente 15% após vinte dias de armazenagem à temperatura ambiente, mais de aproximadamente 15% após quarenta dias de armazenagem à temperatura ambiente, mais de 30 aproximadamente 15% após sessenta dias de armazenagem à temperatura ambiente ou mais de aproximadamente 15% após oitenta dias de armazenagem à temperatura ambiente. Em determinados aspectos, o diâmetro médio ponderal volumétrico

(D50) das partículas de complexos de drogas estabilizadas no tamanho antes da armazenagem é de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm ou de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 350 nm.

5 Em determinadas realizações, a invenção refere-se a uma forma de dosagem oral líquida em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas de complexos de drogas estabilizadas no tamanho não muda mais de aproximadamente 15% quando colocadas em um frasco de vidro e
10 aquecidas em um banho de óleo a 100°C por vinte minutos, não muda mais de aproximadamente 15% quando colocadas em um frasco de vidro e aquecidas em um banho de óleo a 100°C por quatro horas, não muda mais de aproximadamente 10% quando colocadas em um frasco de vidro e aquecidas em um banho de
15 óleo a 100°C por vinte minutos, não muda mais de aproximadamente 5% quando colocadas em um frasco de vidro e aquecidas em um banho de óleo a 100°C por vinte minutos ou não muda quando colocadas em um frasco de vidro e aquecidas em um banho de óleo a 100°C por vinte minutos (dentro da
20 acurácia do procedimento de medição do tamanho da partícula).

 Contudo, em realizações adicionais, a invenção refere-se a uma forma de dosagem oral líquida em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas de complexos de drogas estabilizadas no tamanho não muda mais de
25 aproximadamente 25% quando colocadas em um recipiente com HDPE e congelados e descongeladas três ou mais vezes, em que o tempo de congelamento para cada ciclo é de pelo menos doze horas. A temperatura de congelamento pode estar a qualquer temperatura de congelamento apropriada, por exemplo, de
30 aproximadamente -80°C a aproximadamente -20°C.

 Em determinadas realizações, a forma de dosagem oral líquida é preparada pelo contato da partícula de droga com um agente de complexação, em que o tamanho das partículas

exibe um aumento no diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 20% a aproximadamente 300% e atinge um ponto final de uma maneira tal que as partículas sejam estabilizadas no tamanho.

5 Em determinadas formulações sólidas, as partículas de complexos de drogas estabilizadas no tamanho são dispersas em um líquido para formar uma suspensão, e a suspensão é revestida por aspersão na pluralidade de substratos granulada por aspersão com a pluralidade de substratos. Em realizações
10 adicionais, as partículas de drogas são dispersas em um líquido para formar uma suspensão, e a suspensão é secada por aspersão para formar um pó que é então granulado e adicionado a uma cápsula ou granulado e comprimido em um comprimido. A suspensão pode ter, por exemplo, de aproximadamente 5% a
15 aproximadamente 35% ou de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% de sólidos totais. A concentração de droga nos sólidos pode ser, por exemplo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%.

Nas realizações voltadas às formas de dosagem
20 líquidas, a forma de dosagem líquida pode estar incluída em pelo menos um excipiente selecionado dentre hidróxi propil metil celulose, lauril sulfato de sódio, antranilato de metila, benzoato de sódio, ácido cítrico, citrato de sódio, simeticona, sucralose e flavorizantes. Por exemplo, a forma
25 de dosagem líquida pode compreender aproximadamente 5% da droga, aproximadamente 5% de hidróxi propil metil celulose (2910), aproximadamente 0,1% de lauril sulfato de sódio, aproximadamente 0,4% de antranilato de metila, aproximadamente 0,1% de benzoato de sódio, aproximadamente
30 0,12% de ácido cítrico, aproximadamente 0,06% de citrato de sódio, aproximadamente 0,01% de simeticona e 0,02% de sucralose. Estes ingredientes e as quantidades em porcentagem não pretendem ser limitadores.

EMULSÕES

Em algumas realizações, as formulações de drogas farmacêuticas aqui descritas podem ser sistemas de aplicação de droga autoemulsificantes (SEDDS). As emulsões são dispersões de uma fase imiscível em outra, geralmente na forma de gotas. Geralmente, as emulsões são criadas pela dispersão mecânica vigorosa. O SEDDS, ao contrário das emulsões ou microemulsões, forma espontaneamente emulsões quando adicionado a um excesso de água sem qualquer dispersão ou agitação mecânica externa. Uma vantagem do SEDDS é que somente a mistura delicada é requerida para distribuir as gotas em toda a solução. Adicionalmente, a água ou a fase aquosa pode ser adicionada imediatamente antes da administração, o que garante a estabilidade de um ingrediente ativo hidrofóbico ou instável. Desse modo, o SEDDS provê um sistema de aplicação eficaz para a aplicação oral e parenteral de ingredientes ativos hidrofóbicos. O SEDDS pode prover melhorias na biodisponibilidade de ingredientes ativos hidrofóbicos. Os métodos de produção de formas de dosagem autoemulsificantes são conhecidos na técnica e incluem, mas não se limitam, por exemplo, às Patentes norte-americanas n°. 5.858.401, 6.667.048 e 6.960.563, cada uma delas incorporada especificamente a título de referência.

Os emulsificantes exemplificadores incluem o álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetil formamida, lauril sulfato de sódio, docusato de sódio, colesterol, ésteres de colesterol, ácido taurocólico, fosfotidilcolina, óleos, tais como o óleo de semente de algodão, óleo de plantas de tubérculos comestíveis, óleo de germe de milho, azeite de oliva, óleo de rícino e óleo de gergelim, glicerol, álcool tetraidro furfurílico, polietileno glicóis, ésteres de ácido

graxo de sorbitan ou as misturas destas substâncias, e outros ainda.

FORMULAÇÕES INTRANASAIS

As formulações intranasais são conhecidas no estado da técnica e são descritas, por exemplo, nas Patentes norte-americanas n°. 4.476.116, 5.116.817 e 6.391.452, cada uma delas incorporada especificamente a título de referência. As formulações de drogas preparadas de acordo com esta técnica e outras técnicas bem conhecidas são preparadas como soluções em solução salina, que empregam o álcool benzílico ou outros conservantes apropriados, fluorocarbonos e/ou outros agentes de solubilização ou de dispersão conhecidos na técnica. Vide, por exemplo, Ansel, H. C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6ª Ed. (1995). Preferivelmente, estas composições e formulações são preparadas com ingredientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos apropriados. Estes ingredientes são conhecidos pelos elementos versados na técnica de preparação de formas de dosagem nasais e alguns destes podem ser encontrados em REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21ª edição, 2005, uma referência padrão no campo. A escolha de veículos apropriados é altamente dependente da natureza exata da forma de dosagem nasal desejada, por exemplo, soluções, suspensões, pomadas ou géis. As formas de dosagem nasais contêm geralmente grandes quantidades de água além do ingrediente ativo. Quantidades menores de outros ingredientes tais como ajustadores do pH, emulsificantes ou agentes de dispersão, conservantes, tensoativos, agentes de geleificação, agentes de complexação ou tamponadores e outros agentes estabilizantes e solubilizantes também podem estar presentes. Preferivelmente, a forma de dosagem nasal deve ser isotônica com secreções nasais.

FORMULAÇÕES BUCAIS

As formulações bucais que compreendem as formulações de drogas aqui descritas podem ser administradas utilizando uma variedade de formulações conhecidas na técnica. Por exemplo, tais formulações incluem, mas não se
5 limitam às Patentes norte-americanas n°. 4.229.447, 4.596.795, 4.755.386 e 5.739.136, cada uma delas incorporada especificamente a título de referência. Além disso, as formas de dosagem bucais aqui descritas podem compreender adicionalmente um veículo polimérico (hidrolisável)
10 bioerodível que também pode servir para aderir a forma de dosagem à mucosa bucal. A forma de dosagem bucal é fabricada para se desgastar gradualmente durante um período de tempo predeterminado, em que a aplicação da droga é essencialmente provida. A aplicação bucal da droga, como será apreciado
15 pelos elementos versados na técnica, evita as desvantagens encontradas com a administração oral da droga, por exemplo, lenta absorção da droga, degradação do agente ativo pelos fluidos presentes no trato gastrintestinal e/ou inativação de primeira passagem no fígado. No que diz respeito ao veículo
20 polimérico (hidrolisável) bioerodível, será apreciado que, virtualmente, um veículo seja utilizado, contanto que o perfil de liberação de droga desejado não seja compreendido e o veículo seja compatível com a droga e todos os outros componentes que possam estar presentes na unidade de dosagem
25 bucal. Geralmente, o veículo polimérico compreende os polímeros hidrofílicos (solúveis em água e intumescíveis em água) que aderem à superfície úmida da mucosa bucal.

Os exemplos de veículos poliméricos úteis incluem na presente invenção polímeros de ácido acrílico, por
30 exemplo, aqueles conhecidos como "carbômeros" (Carbopol®, que pode ser obtido junto à B. F. Goodrich, é um destes polímeros). Outros componentes também podem ser incorporados nas formas de dosagem bucais aqui descritas e incluem, mas

sem ficar a eles limitados desintegrantes, diluentes, aglutinantes, lubrificantes, flavorizantes, corantes, conservantes, e outros ainda.

FORMULAÇÕES TRANSDERMAIS

5 As formulações transdermais aqui descritas podem ser administradas utilizando uma variedade de dispositivos que foram descritos na técnica. Por exemplo, tais dispositivos incluem, mas não se limitam às Patentes norte-americanas n°. 3.598.122, 3.598.123, 3.710.795, 3.731.683, 10 3.742.951, 3.814.097, 3.921.636, 3.972.995, 3.993.072, 3.993.073, 3.996.934, 4.031.894, 4.060.084, 4.069.307, 4.077.407, 4.201.211, 4.230.105, 4.292.299, 4.292.303, 5.336.168, 5.665.378, 5.837.280, 5.869.090, 6.923.983, 6.929.801 e 6.946.144, cada uma delas incorporada 15 especificamente a título de referência em sua totalidade.

Em algumas realizações, o dispositivo de aplicação transdermal utilizado com as formulações de drogas aqui descritas pode compreender uma fonte de energia, uma frequência de rádio ou uma corrente elétrica breve aos 20 microelétrodos na pele que cria "canais" ou "poros" no estrato córneo para facilitar a aplicação da formulação de droga, sendo que tais métodos são conhecidos na técnica e descritos, por exemplo, nas Patentes norte-americanas n°. 6.611.706, 6.708.060 e 6.711.435, cada uma delas incorporada 25 especificamente a título de referência em sua totalidade. Em outras realizações, o dispositivo de aplicação transdermal pode compreender um dispositivo para a poração do estrato córneo, por exemplo, micro-lancetação, aplicação de energia sônica ou punção hidráulica, para facilitar a 30 aplicação da formulação de droga, sendo que tais métodos são conhecidos na técnica e descritos, por exemplo, nas Patentes norte-americanas n°. 6.142.939 e 6.527.716, cada uma delas incorporada especificamente a título de referência em sua

totalidade. Os poros descritos pelos métodos da presente invenção têm tipicamente de aproximadamente 20 a 50 micra de profundidade e não se estendem a áreas de enervação ou vascularização.

5 As formas de dosagem transdermais aqui descritas podem incorporar determinados excipientes farmacêuticos aceitáveis que são convencionais na técnica. Em geral, as formulações transdermais aqui descritas compreendem pelo menos três componentes: (1) uma formulação do complexo de
10 droga; (2) um intensificador de penetração; e (3) um adjuvante aquoso. Além disso, as formulações transdermais podem incluir componentes adicionais como, mas não limitados a agentes de geleificação, cremes e bases para pomadas, e outros ainda.

15 Em algumas realizações, a formulação transdermal pode compreender adicionalmente um material de revestimento de proteção trançado ou não trançado para intensificar a absorção da droga e impedir a remoção da formulação transdermal da pele. Em outras realizações, as formulações
20 transdermais aqui descritas podem manter um estado saturado ou supersaturado para promover a difusão na pele.

FORMULAÇÕES INJETÁVEIS

 As formulações de complexos de drogas estabilizadas em tamanho apropriadas para a injeção intramuscular, subcutânea ou intravenosa podem compreender soluções aquosas
25 ou não aquosas estéreis, dispersões, suspensões ou emulsões e pós estéreis fisiologicamente aceitáveis para a reconstituição soluções como soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Os exemplos de carreadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos apropriados
30 incluindo a água, o etanol, polióis (propileno glicol, polietileno glicol, glicerol, cremofor, e outros ainda), as misturas apropriadas destes, óleos vegetais (tal como o

azeite de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis, tal como o oleato de etila. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, mediante o uso de um revestimento tal como a lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso das dispersões, e pelo uso de tensoativos. As formulações de drogas apropriadas para a injeção subcutânea também podem conter aditivos tais como agentes conservantes, umectantes, emulsificantes e distribuidores. A prevenção do crescimento dos microorganismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifungais, tais como parabenos, ácido benzóico, álcool benzílico, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e outros ainda. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio, e outros ainda. A absorção prolongada da droga da forma farmacêutica injetável pode ser provida mediante o uso de agentes retardadores da absorção, tais como o monoestearato de alumínio e a gelatina. As formulações de suspensão de drogas projetadas para liberação prolongada através da injeção subcutânea ou intramuscular podem evitar o primeiro metabolismo de passagem e dosagens mais baixas da droga serão necessárias para manter níveis do plasma na faixa terapêutica. Em tais formulações, o tamanho de partícula das partículas de droga e a faixa dos tamanhos de partícula das partículas de droga podem ser utilizados para controlar a liberação da droga mediante o controle da taxa de dissolução na gordura ou no músculo.

FORMULAÇÃO DE DROGA ESTÉRIL

Algumas das formulações de drogas aqui descritas podem ser filtradas estéreis. Esta propriedade elimina a necessidade da esterilização com aplicação de calor, que pode prejudicar ou degradar a droga, assim como resulta em um crescimento eficaz do tamanho de partícula.

A filtração estéril pode ser difícil por causa do

tamanho de partícula pequeno requerido da composição. No entanto, este método é apropriado e utilizado de maneira geral para as dispersões que compreendem nanopartículas. A filtração é um método eficaz para a esterilização de soluções homogêneas quando o tamanho dos poros do filtro da membrana é menor ou igual a aproximadamente 0,2 micron (200 nm) porque um filtro de 0,2 micron é suficiente para remover essencialmente todas as bactérias. A filtração estéril não é utilizada normalmente para a esterilização de suspensões convencionais de droga com tamanho de micron porque as partículas da droga são demasiadamente grandes para passar através dos poros da membrana.

Devido ao fato que algumas das formulações de complexos de droga estabilizadas em tamanho aqui descritas podem ser esterilizadas através de autoclave e porque as formulações podem ter um tamanho de partícula médio eficaz da droga muito pequeno, algumas formulações de drogas esterilizadas são apropriadas para a administração parenteral. Adicionalmente, uma formulação de droga estéril é particularmente útil no tratamento de pacientes imunocomprometidos, crianças ou pacientes juvenis, pacientes com trauma na cabeça e pessoas idosas.

TERAPIAS DE COMBINAÇÃO

As composições e os métodos aqui descritos também podem ser utilizados conjuntamente com outros reagentes terapêuticos bem conhecidos que são selecionados quanto à sua utilidade particular contra a condição que está sendo tratada. De maneira geral, as composições aqui descritas e, nas realizações em que a terapia de combinação é empregada, outros agentes não têm que ser administrados na mesma composição farmacêutica e podem, por causa das características físicas e químicas diferentes, ter que ser administrados por vias diferentes. A determinação do modo de

administração e o aconselhamento sobre a administração, onde possível, na mesma composição farmacêutica, está bem dentro do conhecimento do clínico habilitado. A administração inicial pode ser feita de acordo com protocolos estabelecidos conhecidos no estado da técnica e então, com base nos efeitos observados, a dosagem, os modos de administração e os tempos de administração podem ser modificados pelo clínico habilitado.

A escolha particular dos compostos utilizados irá depender do diagnóstico os médicos atendentes e do seu julgamento da condição do paciente e do protocolo de tratamento apropriado. Os compostos podem ser administrados concomitantemente (por exemplo, simultaneamente, essencialmente simultaneamente ou dentro do mesmo protocolo de tratamento) ou sequencialmente, dependendo da natureza da doença proliferativa, da condição do paciente e da escolha real dos compostos utilizados. A determinação da ordem de administração e do número de repetições da administração de cada agente terapêutico durante um protocolo de tratamento está bem dentro do conhecimento do médico habilitado depois da avaliação da doença que está sendo tratada e da condição do paciente.

Deve ser compreendido que o regime de dosagem para o tratamento, a prevenção ou a melhora da condição para a qual é procurado o alívio pode ser modificado de acordo com uma variedade de fatores. Estes fatores incluem o distúrbio do qual o indivíduo sofre, bem como a idade, o peso, o sexo, a dieta e a condição médica do indivíduo. Desse modo, o regime de dosagem empregado realmente pode variar extensamente e, portanto, pode se desviar dos regimes de dosagem apresentados na presente invenção.

Os agentes farmacêuticos que compõem a terapia de combinação descrita na presente invenção podem ser uma forma

combinada de dosagem ou formas separadas de dosagem destinadas à administração substancialmente simultânea. Os agentes farmacêuticos que compõem a terapia de combinação também podem ser administrados sequencialmente, com qualquer
5 composto terapêutico sendo administrado por um regime que requer a administração de duas etapas. O regime de administração de duas etapas pode requerer a administração seqüencial dos agentes ativos ou a administração espaçada dos agentes ativos separados. O período de tempo entre as
10 múltiplas etapas da administração pode variar de alguns minutos a diversas horas, dependendo das propriedades de cada agente farmacêutico, tais como a potência, a solubilidade, a biodisponibilidade, a meia vida do plasma e o perfil cinético do agente farmacêutico. A variação circadiana da concentração
15 da molécula alvo também pode determinar o intervalo de dose ideal.

Em algumas realizações, a formulação de droga é administrada com pelo menos um outro agente, por exemplo, um agente anti-convulsivante, um agente anti-ansiedade ou um
20 agente anti-depressão.

PERFIS DE EXPOSIÇÃO CONTROLADA

Em determinadas realizações, aproximadamente 40% da droga são liberados da forma de dosagem dentro de aproximadamente três horas, e aproximadamente 95% da droga
25 são liberados da forma de dosagem dentro de aproximadamente dez horas após a administração. Contudo, em uma outra realização, aproximadamente 30% da droga são liberados da forma de dosagem dentro de aproximadamente três horas e aproximadamente 90% da droga são liberados da forma de
30 dosagem dentro de aproximadamente dez horas após a administração. Contudo, em outra realização, aproximadamente 80% da droga são liberados da forma de dosagem dentro de aproximadamente duas horas e aproximadamente 90% da droga são

liberados da forma de dosagem dentro de aproximadamente dez horas após a administração.

EFEITOS ALIMENTADOS/EM JEJUM REDUZIDOS ASSOCIADOS COM A
ADMINISTRAÇÃO DA DROGA

5 Geralmente, é sabido no estado da técnica que se um efeito alimentado/em jejum positivo for observado com um agente farmacêutico, ele se relaciona tipicamente à dose do agente ativo administrada de uma maneira tal que uma dose mais baixo de um agente ativo terá uma relação
10 $AUC(\text{alimentado})/AUC(\text{em jejum})$ mais baixa e uma dose mais elevada de um agente ativo terá uma relação $AUC(\text{alimentado})/AUC(\text{em jejum})$ mais alta. Além disso, é sabido que as formas de dosagem que eliminam substancialmente os efeitos do alimento na janela terapêutica (níveis para a
15 eficácia versus níveis que resultam em efeitos colaterais) são mais seguras do que as formas de dosagem que não os eliminam. Desse modo, as formas de dosagem que apresentam efeitos alimentados/em jejum reduzidos apresentam riscos diminuídos e reduzem o potencial para efeitos colaterais,
20 desse modo aumentando a segurança e a conformidade do indivíduo. As condições alimentadas/jejuadas são de acordo com as diretrizes do FDA para testar a exposição da droga nos estados alimentados e em jejum.

As formulações de drogas convencionais exibem
25 grandes efeitos alimentados/em jejum de uma maneira que não fica limitada à dependência da droga. As formulações de drogas aqui descritas são menos afetadas pelo estado alimentado ou em jejum do indivíduo ao qual está sendo administrada a formulação. A exposição sistêmica das
30 formulações de drogas aqui descritas é menos sensível ao tipo de refeição ingerida do que as formulações de drogas convencionais. Isto significa que há uma diferença reduzida nos valores de $AUC(0-\infty)$ da droga quando as formulações de

drogas são administradas no estado alimentado versus o estado em jejum a doses terapeuticamente eficazes. Desse modo, são aqui descritas formulações de drogas que podem reduzir substancialmente o efeito do alimento na farmacocinética da droga. Em uma realização, a formulação de droga é uma dispersão aquosa que, quando administrada a uma criança de menos de doze anos de idade ou a um adulto que não consegue engolir uma formulação sólida, provê uma relação dos valores de $AUC(0-\infty)$ ou $AUC(0-\tau)$ da droga, quando administrada no estado alimentado versus o estado em jejum, de menos de aproximadamente 4. Em outra realização, a formulação de droga é uma forma de dosagem oral sólida que, quando administrada a um ser humano de mais de doze anos de idade, provê uma relação dos valores de $AUC(0-\tau)$ da droga, quando administrada no estado alimentado versus o estado em jejum, de menos de aproximadamente 3. Contudo, em uma outra realização, a formulação de droga é uma forma de dosagem oral sólida que, quando administrada a um ser humano de mais de doze anos de idade, provê uma relação dos valores de $AUC(0-\tau)$ da droga, quando administrada no estado alimentado versus o estado em jejum, de menos de aproximadamente 2. Contudo, em outra realização, a formulação de droga é uma forma de dosagem oral sólida que, quando administrada a um ser humano de mais de doze anos de idade, provê uma relação dos valores de $AUC(0-\tau)$ da droga, quando administrada no estado alimentado versus o estado em jejum, de menos de aproximadamente 1,5. Contudo, em outra realização, a formulação de droga é uma forma de dosagem oral sólida que, quando administrada a um ser humano de mais de doze anos de idade, provê uma relação dos valores de $AUC(0-\tau)$ da droga, quando administrada no estado alimentado versus o estado em jejum, que varia de aproximadamente 3 a aproximadamente 1,5. Em outra realização, a formulação de droga é uma forma de dosagem oral sólida que,

quando administrada a um ser humano de mais de doze anos de idade, provê uma relação dos valores de $AUC(0-\tau)$ da droga, quando administrada no estado alimentado versus o estado em jejum, de aproximadamente 2.

5

QUANTIDADES DA DOSE

As formulações de drogas aqui descritas são administradas e dosadas de acordo com a boa prática médica, levando em consideração a condição clínica do paciente individual, o sítio e o método de administração, a
10 programação da administração e outros fatores conhecidos dos praticantes médicos. Na terapia humana, as formas de dosagem aqui descritas aplicam preferivelmente formulações de drogas que mantêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de droga no estado constante enquanto reduz os efeitos colaterais
15 associados com um nível elevado de droga no plasma sanguíneo C_{max} .

Em várias outras realizações da presente invenção, a quantidade de droga [A1] administrada a um indivíduo através de uma forma de dosagem sólida é a quantidade
20 conhecida no estado da técnica para atingir uma concentração terapeuticamente eficaz da droga na corrente sangüínea de um ser humano ou animal com necessidade da mesma. Por exemplo, a quantidade de droga pode variar de aproximadamente 0,01 micrograma a aproximadamente 6 gramas. Em outras realizações,
25 a quantidade de droga pode variar de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente a 1.000 mg. Em outras realizações, a quantidade de droga pode variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, ou de aproximadamente 300 mg a
30 aproximadamente 700 mg. Em uma realização, uma formulação de droga é administrada em uma forma de dosagem sólida a uma concentração de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 650 mg. Em outra realização, a formulação de droga é administrada

em uma forma de dosagem sólida na concentração de aproximadamente 300-400 mg. Em outro aspecto, a forma de dosagem oral sólida pode ser administrada duas vezes ao dia (b.i.d).

5 Contudo, em um outro aspecto, a forma de dosagem oral sólida é uma forma de dosagem de liberação controlada administrada b.i.d. que provê uma liberação pulsátil da droga de uma maneira tal que o Cmax da droga no plasma sanguíneo é reduzido para evitar efeitos adversos enquanto reduz
10 simultaneamente os efeitos de alimentado/em jejum e mantém a exposição total ($AUC(0-\infty)$).

 Uma concentração terapeuticamente eficaz de uma suspensão ou dispersão aquosa oral que compreende uma formulação de droga descrita na presente invenção,
15 administrada de acordo com os métodos aqui descritos, está tipicamente presente na faixa de aproximadamente 20 mg/ml à uma concentração final de aproximadamente 150 mg/ml. Em uma realização, uma formulação de droga é administrada como uma suspensão oral aquosa a uma concentração de aproximadamente
20 25 mg/ml até a concentração final de aproximadamente 100 mg/ml. Em outra realização, uma formulação de droga é administrada como uma suspensão oral aquosa a uma concentração final de aproximadamente 50 mg/ml. As suspensões orais aquosas que compreendem uma formulação de droga
25 descrita na presente invenção podem ser administradas como uma única dose por dia ou determinados momentos múltiplos dentro de um período de 24 horas. Em um aspecto, a suspensão oral aquosa pode ser administrada três vezes ao dia (t.i.d). Em outro aspecto, a suspensão oral aquosa pode ser
30 administrada duas vezes ao dia (b.i.d.).

 As composições contempladas da presente invenção apresentam uma quantidade terapeuticamente eficaz de droga por um intervalo de aproximadamente trinta minutos a

aproximadamente oito horas após a administração, permitindo, por exemplo, a administração uma vez ao dia, duas vezes ao dia, e três vezes ao dia, etc., caso desejado.

Em outras realizações, mais de aproximadamente 95%;
5 ou mais de aproximadamente 90%; ou mais de aproximadamente 80%; ou mais de aproximadamente 70% em peso da droga dosada é absorvido na corrente sangüínea dentro de oito horas após a administração.

Em outras realizações, as formulações farmacêuticas
10 apresentam um perfil de liberação para uma forma de dosagem de liberação imediata da droga, por meio do que ao empregar os métodos descritos no exemplo 29, por meio do que aproximadamente 80% (ou aproximadamente 70% ou aproximadamente 90%) da droga são liberados da forma de
15 dosagem dentro de aproximadamente uma hora em SGF e para uma forma de dosagem de liberação retardada da droga aproximadamente 60% (ou preferivelmente 70% ou 80%) são liberados da composição dentro de aproximadamente três horas em SGF SIF.

20

ANÁLISE FARMACOCINÉTICA

As concentrações do plasma da droga indicadas na presente invenção se prestam a indicar concentrações totais da droga incluindo a droga tanto livre quanto ligada. Qualquer formulação que resulta no perfil farmacocinético
25 desejado é apropriada para a administração de acordo com os presentes métodos. Os tipos exemplificadores de formulação que resultam em tais perfis são dispersões líquidas e formas de doses sólidas da formulação de droga descrita na presente invenção. As dispersões aquosas da droga são estáveis no
30 tamanho a temperaturas de 4°C a 40°C por pelo menos quatro meses.

Determinadas composições e formulações de drogas aqui descritas exibem perfis farmacocinéticos (PK) e

farmacodinâmicos (PD) intensificados e/ou efeitos colaterais minimizados em comparação às formulações de drogas convencionais conhecidas no estado da técnica.

5 Determinadas formulações aqui descritas reduzem o risco de efeitos colaterais da droga (por exemplo, ataxia, sedação e sonolência) em relação às formulações de drogas convencionais. Em determinadas realizações, o desempenho incrementado comparado às formulações de drogas convencionais pode ser visto em doses agudas. Em outras realizações, o
10 benefício máximo das formulações de drogas aqui descritas pode ser visto no estado constante.

Quaisquer hipóteses providas na presente invenção são apenas para finalidades explanatórias possíveis e não se prestam à limitação de nenhuma maneira com respeito às
15 reivindicações em anexo. Todas as referências de patentes norte-americanas discutidas no relatório descritivo são aqui incorporadas a título de referência.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS REALIZAÇÕES PREFERIDAS

A presente invenção também é ilustrada pelos
20 seguintes exemplos que não devem ser interpretados como limitadores. Os elementos versados na técnica da formulação farmacêutica irão apreciar prontamente que determinadas modificações nos exemplos aqui descritos podem ser necessárias, particularmente para mudanças no tamanho de
25 batelada da formulação. Quaisquer métodos, materiais ou excipientes que não forem descritos particularmente serão geralmente conhecidos e disponíveis aos elementos versados no desenho de drogas e no ensaio e na análise farmacocinética.

Os dados do tamanho de partícula, por exemplo, em
30 que um tamanho de partícula de ganaxolona ou de fenitoína é relatado, foram obtidos utilizando um Analisador de Tamanho de Partícula com Dispersão de Luz Laser de Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, Califórnia) e relatado como

volume médio ponderal (D50). Os estudos das partículas de ganaxolona ou de fenitoína em líquidos, grânulos, pós e em formas de dosagem de liberação imediata em SGF e SIF são realizados ao dispersar uma quantidade apropriada da
5 formulação de ganaxolona ou de fenitoína em 20 ml (a menos que esteja especificado de alguma outra maneira) de SGF ou SIF em um frasco para obter uma concentração de medição a ganaxolona ou fenitoína de aproximadamente 0,5 mg/ml. Por exemplo, em uma realização, 200 mg de uma formulação de
10 suspensão de ganaxolona que contém 5% em peso de ganaxolona e níveis apropriados de HPMC, PVA, SLS e agentes de complexação foram dispersos em 20 ml de SGF ou SIF em um frasco para a medição. O frasco foi imerso em um banho de óleo mantido de 36 a 38°C por três horas. A amostra é avaliada visualmente
15 quanto a sinais de floculação e o tamanho de partícula é medido em um instrumento Horiba LA-910 para obter os valores de D50.

As composições/formulações são expressas em porcentagem em peso (% em peso) da composição total para
20 suspensões líquidas e como porcentagem em (% em peso) para a droga (API) para composições sólidas, a menos que esteja especificado de alguma outra maneira.

ABREVIATURAS

As seguintes abreviaturas são utilizadas nos
25 exemplos abaixo. Outras abreviaturas utilizadas nos exemplos serão compreendidas pelos elementos versados na técnica de formulações farmacêuticas.

GNX	Ganaxolona
HDPE	Polietileno de alta densidade
30 HPMC	Hidróxi propil metil celulose-2910
PVA	Álcool polivinílico (USP)
SLS	Lauril sulfato de sódio
DOSS	Docusato de sódio

SGF	Fluido gástrico simulado USP sem enzima
SIF	Fluido intestinal simulado USP sem enzima
WT	Peso
rt	temperatura ambiente
5 D50	tamanho de partícula médio ponderal volumétrico
MCC	Celulose Microcristalina
API	Ingrediente Farmacêutico Ativo
Água DI	Água deionizada

EXEMPLO 110 PREPARAÇÃO DE FLUIDO GÁSTRICO E INTESTINAL SIMULADO USPFLUIDO INTESTINAL SIMULADO (SIF)

Fosfato de potássio monobásico (6,8 g) e hidróxido de sódio (0,616 g) são adicionados em 250 ml de água destilada em um frasco volumétrico de 1.000 ml e

15 turbilhonados até serem dissolvidos. 700 ml de água destilada são adicionados e o pH é verificado. O pH é ajustado a um pH 6,8 +/- 0,1 mediante a adição de hidróxido de sódio 0,2N ou ácido clorídrico 0,2N, e o volume é elevado até 1.000 ml.

FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO (SGF)

20 Cloreto de sódio (2 g), 750 ml de água destilada e 7,0 ml de ácido clorídrico concentrado são adicionados em um frasco volumétrico de 1.000 ml. O frasco é turbilhonado para misturar e o volume é elevado até 1.000 ml com água destilada. O pH deve ser de aproximadamente 1,2.

25 EXEMPLO 2MÉTODO DE MEDIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA

Os seguintes métodos e ajustes para a medição do tamanho de partícula foram utilizados para todos os valores de D50 para a ganaxolona e a fenitoína.

30 MÉTODO DE TAMANHO DE PARTÍCULA UTILIZANDO O ANALISADOR DA DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA DE DIFUSÃO A LASERHORIBA

A medição do tamanho de partícula utilizando o

analisador da distribuição de tamanho de partícula de difusão a laser Horiba é geralmente bem conhecida dos elementos versados na técnica. É importante que os parâmetros sejam mantidos constantes quando são medidas amostras diferentes se elas forem utilizadas para finalidades de comparação. Para as composições em nanopartículas de ganaxolona e de fenitoína, os ajustes do instrumento e o método de preparação da amostra são descritos abaixo:

AJUSTES E PARÂMETROS DO INSTRUMENTO:

Condições da medição: Circulação = 4; tempo ultra-sônico = 1; agitação = 1; tempos da amostragem: laser vermelho = 10, lâmpada azul = 2; % de transmitância preferida: lâmpada azul = 75-80%; espaço em branco: laser vermelho = 10, lâmpada azul = 2. Para os valores de D50 após a sonicação, a potência de sonicação é ajustado no ponto baixo e a duração da sonicação é de um minuto.

AJUSTES DA EXIBIÇÃO:

Forma de distribuição: padrão (gaussiano) = 10 iterações; Índice de Rr = 1,15-010; base de distribuição: volume; classe do tamanho = passando (subclasse).

EXEMPLO 2A

PREPARAÇÃO DA AMOSTRA E DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULA (D50)

Para suspensões concentradas de drogas em nanopartículas, diluir a composição em nanopartículas com água deionizada até uma concentração API de aproximadamente 5 mg/ml. Agitar bem por quinze a trinta segundos. Adicionar 120 ml de água deionizada à câmara, ativar os ajustes de agitação e de recirculação. Transferir a suspensão em nanopartículas através de uma pipeta à câmara da amostra a uma quantidade suficiente para alcançar a faixa de transmitância de lâmpada azul de 75-80%. Se uma suspensão ou uma dispersão indicando estabilidade indicar que a dispersão se encontra a uma

concentração de aproximadamente 0,5 mg/ml não diluir caso não
seja necessário e utilizar diretamente para a medição do
tamanho de partícula. Transferir a amostra a ser medida
através de uma pipeta até a faixa de transmitância desejada
5 (75-80% de lâmpada azul). Fazer uma medição e coletar o valor
de D50. Isto será o tamanho das partículas não submetidas à
sonicação. Aplicar sonicação por um minuto e fazer uma
medição outra vez para coletar o valor de D50. Este será o
tamanho de partícula depois de um minuto de sonicação. Também
10 é possível utilizar este procedimento para obter outros
parâmetros do tamanho de partícula tais como os valores D10
ou D90.

EXEMPLO 2B

MÉTODO DE TAMANHO DE PARTÍCULA GERAL PARA FORMULAÇÕES SÓLIDAS

15 QUE CONTÊM EXCIPIENTES INSOLÚVEIS

Utilizar o seguinte método se for medidas
formulações onde excipientes insolúveis são adicionados:
Calcular a quantidade de excipientes insolúveis que estarão
presentes na medição da composição e realizar a experiência
20 de tamanho de partícula utilizando estes excipientes
insolúveis e as mesmas condições que serão utilizadas na
medição de D50 com a composição. Esvaziar o instrumento e
drenar o mesmo. Medir o tamanho de partícula (D50) da
composição tal como descrito acima. Este processo subtrai
25 qualquer interferência do tamanho de partícula dos
excipientes insolúveis. No caso onde o único excipiente
insolúvel consiste em núcleos de CCM, introduzir com pipeta a
suspensão dispersa (excluindo os núcleos de CCM) na câmara
Horiba contendo 120 ml de água destilada. Medir o tamanho de
30 partícula de acordo com o método 2A.

EXEMPLOS 3A-B (TESTE DE DISPERSÃO)

EXEMPLO 3A

TESTE DE DISPERSÃO PARA A AGREGAÇÃO DE COMPOSIÇÕES LÍQUIDAS E

SÓLIDAS EM NANOPARTÍCULAS

Método geral: A composição sólida ou líquida em nanopartículas é colocada em um frasco com 25 ml de HDPE com tampão de HDPE e diluída com 15-20 ml de fluido gástrico ou intestinal simulado para atingir uma concentração API final de aproximadamente 0,5 mg/ml. O frasco é agitado manualmente até ela ficar completamente dispersa (geralmente quinze a trinta segundos). O frasco é colocado então em um banho de óleo aquecido a 36-38°C sem agitação, a menos que esteja especificado de alguma outra maneira até o tempo desejado do teste. O frasco é removido do banho e inspecionado visualmente quanto a sinais de floculação. Após ter agitado o conteúdo do frasco por quinze a trinta segundos manualmente, o tamanho de partícula é determinado (D50) utilizando um analisador de partículas Horiba-LA-910 tal como descrito no Exemplo 2. Uma comparação dos valores de D50 (por exemplo, após e antes da adição a SGF ou SIF) é utilizada para definir o grau de agregação ou crescimento das partículas. Os valores de D50 iniciais antes da adição ao meio de dispersão são utilizados como valor inicial para as composições líquidas. O valor D50 inicial para as composições sólidas é o D50 da composição líquida antes da remoção do líquido (por exemplo, uma suspensão de aspersão de API antes da secagem por aspersão, granulação por aspersão ou acomodação de camadas por aspersão).

EXEMPLO 3BDISPERSÃO DE COMPRIMIDOS E CÁPSULAS (LIBERAÇÃO IMEDIATA E RETARDADA) DE COMPOSIÇÕES EM NANOPARTÍCULAS

Colocar a forma de dosagem sólida da droga em um aparelho de dissolução do tipo I (por exemplo, grânulos e cápsulas) ou do tipo II (por exemplo, comprimidos) com a cesta a 36-38°C contendo SGF de 0,5 a 1,0 mg/ml da concentração API para o componente de liberação imediata.

Agitar a 75 rpm e amostrar em uma hora quanto ao tamanho de partícula. Medir o tamanho de partícula tal como descrito para o Exemplo 2. Para uma dosagem de liberação controlada, seguir a preparação acima mas incubar em SGF por duas horas, substituir SGF por SIF (concentração API de 0,5 a 1 mg/ml) e incubar por mais três horas. Medir o tamanho de partícula (D50) tal como descrito no Exemplo 2.

EXEMPLO 4

PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES COMPLEXADAS DE GANAXOLONA EM NANOPARTÍCULAS NA PRESENÇA DE UM AGENTE DE COMPLEXAÇÃO

A finalidade deste exemplo é mostrar que o agente de complexação pode estar presente durante a trituração para obter nanopartículas complexadas de ganaxolona.

A ganaxolona foi triturada a úmido em uma câmara de 600 ml utilizando um DYNO-Mill KDL equipado com quatro discos de agitador de poliuretano de 64 mm. O moinho foi operado a 3.000 rpm ou a uma velocidade da ponta de 10 m/s. O moinho foi carregado com 88% em volume de grânulos estabilizados de óxido de zircônio estabilizado com ítrio de 0,4 mm. A pasta de trituração (1.200 g) continha 25% em peso de ganaxolona (Marinus Pharmaceuticals Inc., Connecticut, EUA), 5% em peso de hidróxi propil metil celulose (Pharmacoat 603), 0,0333% em peso de emulsão de simeticona a 30%, 0,3% em peso de lauril sulfato de sódio, e 0,2% em peso de metil parabeno. Esta pasta foi circulada através do moinho através de uma bomba peristáltica e retornada a um reservatório de refrigeração onde foi recirculada através do moinho. O moinho foi operado neste modo de recirculação, mantendo a temperatura da pasta a 35-40°C, por um total de 410 minutos (tempo de residência de 90 minutos). A pasta do produto foi filtrada através de um filtro de cartucho de polipropileno de 20 micra. O moinho foi purgado com 300 ml de um meio de trituração (pasta de trituração menos a ganaxolona). O peso total da pasta moída

era de 1.185 g. A concentração de ganaxolona foi determinada como sendo igual a 20,5% através de HPLC. O tamanho de partícula (D50) medido em um instrumento Horiba LA 910 era 0,164 µm sem sonicação/0,153 µm após um minuto de sonicação.

5 Após sete dias à temperatura ambiente, o tamanho de partícula aumentou para 0,320 µm (sem sonicação)/0,309 µm (após um minuto de sonicação). Esta formulação foi utilizada então em estudos diferentes tal como descrito em outros exemplos. O valor de D50 não mudou mais do que 10% depois deste período

10 de cura para a duração de todos os outros estudos realizados com esta formulação.

EXEMPLOS 5A-C

PREPARAÇÃO DA SUSPENSÃO DE GANAXOLONA EM NANOPARTÍCULAS SEM UM AGENTE DE COMPLEXAÇÃO

EXEMPLO 5A: (TEMPO DE RESIDÊNCIA 75 MINUTOS)

A finalidade deste exemplo é a demonstração da preparação de uma dispersão aquosa de ganaxolona sem um agente de complexação.

Uma pasta de trituração de ganaxolona (1.200 g) contendo a mesma composição que aquela descrita no Exemplo 4 sem metil parabeno foi triturada tal como no Exemplo 4 por 75 minutos do tempo de residência. Depois de uma filtração através de um filtro de cartucho de polipropileno de 20 micra e moída, e purgada com 300 ml de um meio de trituração, a

20 pasta moída de ganaxolona (1.271 g) foi obtida. A concentração de ganaxolona era de 21,25% através de HPLC. O tamanho de partícula (D50) medido em um instrumento Horiba LA 910 era de 0,103 µm (sem sonicação)/0,102 µm (após um minuto de sonicação). O valor de D50 aumentou ligeiramente após a

25 armazenagem sob condições refrigeradas. Esta formulação foi utilizada em outros exemplos.

30

EXEMPLO 5B (TEMPO DE RESIDÊNCIA 24 MINUTOS)

Uma dispersão aquosa aspergida de ganaxolona (1.200

g) que compreende uma mistura de 30% em peso de ganaxolona e 5% em peso de HPMC, 0,2% em peso de lauril sulfato de sódio e 100 ppm de simeticona foi triturada em um DYNO Mill KDL tal como descrito para o Exemplo 5A. Após 24,0 minutos do tempo de residência, o valor de D50 era 163 nm.

EXEMPLO 5C (TEMPO DE RESIDÊNCIA 50,8 MINUTOS)

Uma dispersão aquosa aspergida de ganaxolona (1.200 g) que compreende uma mistura de 15% em peso de ganaxolona e 3% em peso HPMC foi triturada em DYNO Mill KDL tal como descrito para o Exemplo 5A. Durante a trituração, duas porções de 0,05% em peso/peso de lauril sulfato de sódio foram adicionadas para manter a pasta de trituração fluida. Após 50,8 minutos do tempo de residência, o valor de D50 era 116 nm.

EXEMPLO 6

PREPARAÇÃO DA SUSPENSÃO NÃO COMPLEXADA DE GANAXOLONA EM NANOPARTÍCULAS QUE CONTÉM HPMC, SLS E SIMETICONA

Uma dispersão aquosa aspergida de ganaxolona (1.500 g) que compreende uma mistura de 25% em peso de ganaxolona, 5% em peso de HPMC, 0,1% em peso de lauril sulfato de sódio e 0,028% em peso de uma emulsão de simeticona a 30% (todos com base no peso total da dispersão em água deionizada) foi triturada em DYNO Mill KDL tal como descrito no Exemplo 5. Após 43 minutos do tempo de residência, o valor de D50 era 0,113 μm (sem sonicação)/0,112 (após um minuto de sonicação). A concentração final de ganaxolona era de 22,6% através de HPLC. Esta formulação foi utilizada no Exemplo 12.

EXEMPLO 7

PREPARAÇÃO DA SUSPENSÃO NÃO COMPLEXADA DE GANAXOLONA EM NANOPARTÍCULAS QUE CONTÉM HPMC E LAURIL SULFATO DE SÓDIO, E ESTABILIDADE

Ganaxolona em pó em água deionizada (180 g) que contém 30% em peso de ganaxolona (Marinus Pharmaceuticals

Inc., Connecticut, EUA), 3% em peso de HPMC e 0,1% em peso de lauril sulfato de sódio (todos com base no peso total da suspensão) foi triturada em um DYNO Mill KDL (Willy A. Bachofen A. G., Maschinenfabrik, Basel, Switzerland) com uma

5 câmara de batelada de vidro de 300 ml e ao utilizar grânulos de óxido de zircônio de 0,1 mm (260 ml, 85% do volume da câmara). A trituração foi executada por 120 minutos a uma velocidade da ponta de 22,5 m/s. O tamanho de partícula (D50) após a trituração era de 0,106 μm sem sonicação. A pasta

10 triturada (150 g) foi diluída com 150 g de água deionizada contendo 7% em peso de HPMC e 0,1% em peso de SLS para obter uma suspensão de 15% em peso de gnx. Uma amostra desta pasta de 15% em peso também foi diluída ao utilizar 100 g da pasta e 500 g de água deionizada contendo 5% de HPMC e 0,1% de SLS

15 para obter uma concentração final de ganaxolona de 2,5% em 5% de HPMC, 0,1% de SLS e água. O tamanho de partícula (D50) permaneceu inalterado à temperatura ambiente (25°C) após quatro meses. Esta suspensão de ganaxolona em nanopartículas foi submetida à floculação com incubação em SGF e SIF

20 (mostrado abaixo) ao utilizar o método tal como descrito no Exemplo 3. Este material foi utilizado em um estudo farmacocinético canino oral (Exemplo 27, formulação 27A) para mostrar uma farmacocinética de uma suspensão não complexada de ganaxolona (D50 de 110 nm) que demonstrou uma boa

25 estabilidade em armazenagem, mas agregação em fluidos gástricos e intestinais simulados.

	Inicial	SGF 90 min	SIF 90 min
D50 (μm) (sem sonicação)/1 minuto de sonicação	0,110	0,390/0,118	0,535/0,134
Observação visual		Floculação	Floculação

EXEMPLO 8

PREPARAÇÃO DE SUSPENSÃO NÃO COMPLEXADA DE FENITOÍNA EM NANOPARTÍCULAS QUE CONTÉM HPMC, SLS E SIMETICONA

A finalidade deste estudo era a preparação de uma suspensão em nanopartículas de um composto insolúvel em água estruturalmente diferente com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina (Fenitoína, 5,5-
5 difenilidantoína) para exemplificar adicionalmente os benefícios da estabilização de composições em nanopartículas com um agente de complexação.

Uma pasta de trituração (164 g) que contém, em porcentagem em peso, 20% em peso de Fenitoína, 5% em
10 peso de HPMC, 0,1% em peso de SLS, 0,03% em peso de emulsão de simeticona a 30% e 74,87% de água deionizada foi triturada da mesma maneira que aquela descrita no Exemplo 7 por 35 minutos utilizando esferas de óxido de zircônio de 0,3 mm (260 ml, 85% do volume da câmara). O tamanho de partícula
15 (D50) após a trituração era de 0,150 μm sem sonicação/0,127 μm após um minuto de sonicação.

EXEMPLOS 9A-B

PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES DE FENITOÍNA EM NANOPARTÍCULAS COM E SEM UM AGENTE DE COMPLEXAÇÃO

20 A finalidade deste exemplo era a criação de suspensões de fenitoína em nanopartículas complexadas e não complexadas para exemplificar adicionalmente os benefícios um agente de complexação e um modulador de dispersão iônica na formação de composições sólidas em nanopartículas mais
25 estáveis.

EXEMPLO 9A

COMPOSIÇÕES DE FENITOÍNA EM NANOPARTÍCULAS NÃO COMPLEXADAS

Uma pasta de trituração (1.500 g) que compreende uma mistura de 20% em peso de fenitoína, 5% em peso de HPMC
30 (Pharmacoat 603), 0,1% em peso de SLS e 0,028% em peso de emulsão de simeticona a 30% foi triturada em um DYNO Mill KDL tal como descrito no Exemplo 6 por um tempo de residência de 26 minutos (tempo de trituração total de 145 minutos) para

obter 1419,6 g da suspensão triturada após a filtração. O valor de D50 após a trituração era de 0,141 μm sem sonicação e 0,128 μm após um minuto de sonicação. A composição não complexada após cinco dias à temperatura ambiente tinha um
5 valor de D50 de 0,169 μm sem sonicação/0,144 μm após um minuto de sonicação.

EXEMPLO 9B

COMPOSIÇÕES DE FENITOÍNA EM NANOPARTÍCULAS COMPLEXADAS

A uma porção da suspensão de fenitoína triturada
10 (496,1 g) do Exemplo 9A, foi adicionado antranilato de metila (2 g, 0,4%) como agente de complexação. O material triturado com o agente de complexação foi colocado para curar por cinco dias. O valor de D50 para o material complexado depois de cinco dias do tempo de cura era de 0,206 μm sem sonicação/177
15 μm após um minuto de sonicação. As suspensões complexada e não complexada foram utilizadas para criar as composições de fenitoína em nanopartículas de doses sólidas descritas nos Exemplos 18 e 24.

EXEMPLO 10

ESTUDOS DA ESTABILIDADE DE COMPOSIÇÕES DE FENITOÍNA EM 20 NANOPARTÍCULAS AQUOSAS COMPLEXADA E NÃO COMPLEXADAS EM SGF E SIF

Este exemplo demonstra que a estabilidade incrementada de uma suspensão em nanopartículas de fenitoína
25 em fluidos USP gástrico e intestinal simulados pode ser obtida mediante a adição de um agente de complexação.

A uma amostra da suspensão de fenitoína em nanopartículas não complexada (17 g) preparada no Exemplo 8 foi adicionado antranilato de metila (71,4 mg, 0,42%) e a
30 suspensão foi colocada para curar por cinco dias à temperatura ambiente (25°C).

O valor de D50 inicial para as suspensões não complexadas por ocasião do estudo era de 0,162 μm sem

sonicação/0,123 μm após um minuto de sonicação, ao passo que o valor de D50 inicial para as suspensões complexadas era de 0,169 μm sem sonicação/0,159 μm após um minuto de sonicação.

As suspensões não complexada e complexada foram incubadas lado a lado em SGF e SIF utilizando o método descrito no Exemplo 3. A composição não complexada floculou visivelmente e sedimentou no fundo dos frascos após uma hora, ao passo que a composição complexada permaneceu dispersa em ambas as condições para o período de três horas. Adicionalmente, a composição complexada em SGF e SIF mostrou menos mudanças do tamanho de partícula quando foram examinados os valores de D50 sem sonicação e com sonicação em relação aos valores iniciais, e também demonstrou menos agregação solta (a diferença entre D50 sem sonicação e com sonicação por um minuto). Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 - valores de D50 para composições em nanopartículas de fenitoína complexadas e não complexadas antes e depois da incubação em SGF e SIF

Ent rad a	Antranilato de metila (%) em peso/Fenitoína)	D50 inicial (μm) sem sonicação/1 minuto de sonicação	D50 (μm) sem sonicação/1 minuto de sonicação após três horas de incubação	Meio de Incubação
1	2,1	0,169/0,159	0,302/0,219	SGF
2	2,1	0,169/0,159	0,316/0,211	SIF
3	0	0,162/0,123	0,868/0,322	SGF
4	0	0,162/0,123	1,18/0,298	SIF

20

EXEMPLOS 11A-C

ESTUDOS COMPARATIVOS DA ESTABILIDADE DE SUSPENSÕES EM NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA COMPLEXADAS E NÃO COMPLEXADAS

Este exemplo demonstra a estabilidade incrementada de nanopartículas de ganaxolona complexadas com metil parabeno em comparação com nanopartículas não complexadas de ganaxolona após a incubação em SGF, SIF, aquecimento até 100°C e execução de diversos ciclos de congelamento/descongelamento.

EXEMPLO 11A (ESTABILIDADE SGF E SIF A 36-38°C)

A nanossuspensão complexada de ganaxolona do Exemplo 4 e a nanossuspensão não complexada de ganaxolona do Exemplo 5A após um tempo de cura (para preparados complexados) de pelo menos sete dias de armazenagem à temperatura ambiente (20-25°C) foram incubadas lado a lado em SGF e SIF utilizando o método descrito no Exemplo 3. O valor de D50 da formulação complexada (Entrada 1, Tabela 2) aumentou apenas ligeiramente (< 23% sem sonicação e 9% após um minuto de sonicação) em relação aos seus valores iniciais. Por outro lado, o valor de D50 da formulação não complexada (Entrada 2, Tabela 2) aumentou pelo menos 560% sem sonicação e 153% após um minuto de sonicação em relação aos seus valores iniciais. O aumento de uma vez e meia no valor de D50 após a sonicação indica a formação de uma agregação forte ou de um crescimento das partículas. Tendências similares foram observadas depois de ser duplicada a quantidade de HPMC e SLS versus a ganaxolona (Entradas 3-4, Tabela 2). A duplicação das quantidades de HPMC e de SLS versus a ganaxolona foi conseguida ao diluir uma amostra de 5 g dos Exemplos 4 e 5 com 5 g de água deionizada contendo 5% em peso de HPMC, 0,3% em peso de SLS e 0,033% em peso de simeticona (emulsão a 30%).

Tabela 2

Estudos da estabilidade gástrica e intestinal comparativos de suspensões em nanopartículas de ganaxolona complexadas com
--

metil parabeno (D50 inicial: 0,320 μm sem sonicação/0,309 μm após um minuto de sonicação) e não complexadas (D50 inicial: 0,136 μm sem sonicação/0,112 μm um minuto de sonicação)

Entra da	HPMC % (peso/GN X)	SLS % (peso/GN X)	Metil parabeno % (peso/GNX)	D50 (μm) sem sonicação/1 minuto de sonicação	Condições de teste1
1	24,4	1,46	0,98	0,382/0,324	A
				0,394/0,326	B
2	23,5	1,41	0	0,897/0,290	A
				7,36/0,283	B
3	47,1	2,82	0	0,828/0,258	A
				0,933/0,267	B
4	48,8	2,93	0,98	0,350/0,314	A
				0,353/0,313	B

¹ Condições de incubação: A, SGF, 36-38°C, 3 horas; B. SIF, 36-38 °C, 3 horas, consultar o Exemplo 3 para o método.

EXEMPLO 11B (ESTABILIDADE DE D50 DE COMPOSIÇÕES EM
NANOPARTÍCULAS LÍQUIDAS DE GANAXOLONA COMPLEXADAS E NÃO

5 COMPLEXADAS APÓS AQUECIMENTO A 100°C)

As composições trituradas do Exemplo 4 (complexada) e do Exemplo 5A (não complexada) (aproximadamente 2 g cada uma) foram colocadas em frascos de vidro de 25 ml e lacradas com uma tampa de plástico. Os frascos foram aquecidos em um
10 banho de óleo a 100°C. O valor de D50 da formulação complexada não mudou depois de um aquecimento por quatro horas (ambos sem sonicação e com um minuto de sonicação) (Tabela 3). Por outro lado, o valor de D50 da suspensão não
15 complexada continuou a aumentar durante o período de quatro horas e dobrou no tamanho em relação aos valores iniciais tal como mostrado na Tabela 3.

Tabela 3

Mudanças nos valores de D50 para composições em nanopartículas líquidas de ganaxolona complexadas e não complexadas

Formulação da suspensão	D50 inicial (μm) sem sonicação/após 1 minuto de sonicação	D50 (μm) após 20 minutos a 100°C sem sonicação/após 1 minuto de sonicação	D50 (μm) após 20 horas a 100°C sem sonicação/após 1 minuto de sonicação
Complexadas com metil parabeno	0,320/0,298	0,326/0,311	0,320/0,310
Não complexada	0,149/0,140	0,246/0,207	0,317/0,302

EXEMPLO 11C (ESTABILIDADE DE COMPOSIÇÕES DE GANAXOLONA COMPLEXADAS E NÃO COMPLEXADAS APÓS CICLOS DE CONGELAMENTO/DESCONGELAMENTO)

As formulações de ganaxolona do Exemplo 4 (complexada) e do Exemplo 5A (não complexada) foram testadas quanto à estabilidade em congelamento/descongelamento tal como segue:

Dez gramas de cada formulação foram colocados em um frasco de cintilação com 25 ml de HDPE com tampa de HDPE. Estes foram colocados em uma taça de vidro de 500 ml contendo aproximadamente 1 polegada de embalagem de isopor (para desacelerar o processo de congelamento) e colocados em uma embalagem isolada contendo gelo seco picado. Os frascos foram armazenados durante toda a noite e então descongelados até a temperatura ambiente por uma hora. Este processo foi repetido até três ciclos de congelamento/descongelamento serem completados. O valor de D50 foi medido e comparado ao material de controle armazenado à temperatura ambiente no mesmo sistema de fechamento de recipiente. O valor de D50 da formulação complexada não mudou após três ciclos de congelamento/descongelamento (Tabela 4). Por outro lado, o

valor de D50 da formulação não complexada aumentou 450% (sem sonicação) e 144% (um minuto de sonicação) depois do mesmo tratamento (Tabela 4).

Tabela 4

Tamanho de partícula (D50) antes e depois dos ciclos de congelamento/descongelamento para partículas de ganaxolona complexadas e partículas de ganaxolona não complexadas		
Formulação	D50 inicial (µm) sem sonicação/após 1 minuto de sonicação	D50 (µm) após 3 minutos de um ciclo de congelamento/descongelamento sem sonicação/após 1 minuto de sonicação
Complexada com metal parabeno	0,320/0,298	0,319/0,310
Não complexada	0,149/0,140	0,822/0,341

EXEMPLO 12

ESTABILIDADE DE SUSPENSÕES EM NANOPARTÍCULAS AQUOSAS DE GANAXOLONA COMPLEXADAS EM SGF E SIF

Alíquotas da suspensão de ganaxolona não complexada do Exemplo 6 são diluídas com o diluente A ou o diluente B (composição de diluente relacionada em forma tabular abaixo) a uma relação de 1:2 (Suspensão/Diluente do Exemplo 6) para obter duas suspensões de 75 mg/ml de nanopartículas de ganaxolona: uma com 0,1% em peso de metil parabeno e 0,02% em peso de propil parabeno como agentes de complexação (diluente A) e a outra com 0,09% em peso de benzoato de sódio como agente de complexação com o pH ajustado em 4 pelo tampão de citrato de sódio (Diluente B). Adicionalmente, ambas as formulações continham o que segue: 5% em peso de HPMC, 1% em

peso de PVA e 0,1% em peso de SLS. As duas formulações foram colocadas para curar por pelo menos cinco a sete dias (formulação complexada com parabeno) e vinte dias (formulação complexada com benzoato de sódio) para alcançar um tamanho de partícula estável (D50) de 0,314 µm (sem sonicação)/0,311 µm (após um minuto de sonicação) para a formulação complexada com parabeno e de 0,321 µm (sem sonicação)/0,314 µm (após um minuto de sonicação) para a formulação complexada com benzoato de sódio a um pH de 4.

	Diluyente A	Diluyente B
Ingredientes	% em peso	% em peso
Hipromelose (Pharmacoat 603)	5,00	5,00
Álcool Polivinílico	1,50	1,50
Lauril Sulfato de Sódio	0,10	0,10
Metil parabeno	0,15	0,00
Propil parabeno	0,03	0,00
Benzoato de sódio	0,00	0,14
Ácido cítrico anidro	0,00	0,18
Citrato de sódio	0,00	0,014
Água deionizada	93,22	93,07
Total:	100,00	100,00

As suspensões em nanopartículas de ganaxolona complexadas tal como descrito acima foram incubadas em SGF e SIF a 36-38°C por três horas tal como no método descrito no Exemplo 3. Os resultados são relacionados na Tabela 5, que não mostraram virtualmente nenhum aumento no tamanho de partícula (D50) após a incubação em SGF e SIF.

Tabela 5

Resultados de Testes em SGF e em SIF para Composições de Ganaxolona em Nanopartículas Aquosas Complexadas e Não Complexadas

Entrada	Agente de complexação/quantidade (% em peso da formulação total)	D50 inicial (μm), sem sonicação/a pós 1 minuto de sonicação	D50 (μm) após a incubação em SGF por 3 horas, sem sonicação/a pós 1 minuto de sonicação	D50 (μm) após a incubação em SIF por 3 horas sem sonicação/a pós 1 minuto de sonicação
A	Metil parabeno/0,1% Propil parabeno/0,02%	0,314/0,311	0,326/0,313	0,344/0,330
B	Benzoato de sódio/0,09% ácido cítrico /0,12% citrato de sódio/0,093%	0,321/0,314	0,322/0,312	0,329/0,313

^a A composição das formulações de teste são: 7,5% em peso de ganaxolona, 5% em peso de HPMC, 1% em peso de PVA, 0,1% em peso de SLS, além das quantidades dos agentes de complexação e dos agentes de complexação relacionados na Tabela 5.

5

EXEMPLO 13

ESTABILIDADE DE SGF DE ANTRANILATO DE METILA COMPLEXADO VERSUS SUSPENSÕES EM NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA NÃO COMPLEXADAS

10 À suspensão em nanopartículas de ganaxolona não complexada preparada tal como no Exemplo 6, foi adicionado 0,1% em peso ou 0,4% em peso de antranilato de metila. Todas as suspensões (com e sem o antranilato de metila como agente de complexação) foram mantidas à temperatura ambiente para permitir um tempo de cura suficiente para obter partículas

complexadas. As suspensões complexadas foram testadas em SGF com o controle não complexado tal como para o Exemplo 3. Os resultados são mostrados na Tabela 6 abaixo. A formulação complexada não mostrou virtualmente nenhuma mudança em relação à inicial após a incubação em SGF. Por outro lado, o controle não complexado mostrou um aumento de três vezes no D50 sem sonicação e de 1,6 vez após um minuto de sonicação.

Tabela 6 - Valores de D50 para composições em nanopartículas de ganaxolona aquosas complexadas (antranilato de metila) e não complexadas em SGF.

Tipo da formulação	D50 inicial (μm) sem sonicação/após 1 minuto de sonicação	D50 (μm) em SGF sem sonicação/após 1 minuto de sonicação
Não complexada	0,215/0,188	0,656/0,312
Complexada com 0,1% em peso de antranilato de metila	0,311/0,306	0,363/0,306
Complexada com 0,4% em peso de antranilato de metila	0,480/0,460	0,541/0,465

EXEMPLO 14

PREPARAÇÃO DE FORMULAÇÕES DE SUSPENSÃO DE GANAXOLONA COMPLEXADAS FARMACEUTICAMENTE ÚTEIS (50 MG/ML) A PARTIR DE SUSPENSÕES EM NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA NÃO COMPLEXADAS

TRITURADAS

Este exemplo ilustra a diluição até 50 mg/ml de formulações de suspensão em nanopartículas de ganaxolona.

Método A (diluição de uma etapa):

Uma suspensão em nanopartículas de ganaxolona não

complexada de concentração de ganaxolona conhecida preparada tal como descrito no Exemplo 5A é diluída com uma quantidade apropriada de diluente que contém níveis apropriados de excipientes e outros componentes necessários, tais como conservantes, agentes de complexação, flavorizantes, adoçantes e agentes supressores de espuma, para atingir a concentração da droga de 50 mg/ml.

Método B (diluição de duas etapas):

Uma suspensão em nanopartículas de ganaxolona não complexada preparada tal como descrito no Exemplo 5A é diluída primeiramente até uma concentração de droga intermediária (aproximadamente 80 mg/ml) com uma quantidade apropriada de diluente que contém níveis apropriados de excipientes estabilizantes de superfície e todos os componentes necessários tais como conservantes, agentes de complexação, agentes supressores de espuma, flavorizantes e adoçantes. Por exemplo, para uma suspensão em nanopartículas de ganaxolona não complexada triturada com uma concentração inicial de ganaxolona (pasta de trituração) de 25% em peso é diluída ao misturar uma parte da suspensão triturada com as duas partes do diluente para obter uma concentração intermediária da suspensão em nanopartículas de ganaxolona complexada de aproximadamente 8% em peso. A concentração precisa de ganaxolona é determinada então pelo ensaio apropriado (por exemplo, HPLC). A diluição final até 50 mg/ml de ganaxolona é efetuada com uma quantidade apropriada de diluente que contém os níveis corretos de todos os excipientes e outros componentes.

EXEMPLO 15

PREPARAÇÃO DE PARTÍCULAS EM NANOPARTÍCULAS SÓLIDAS ATRAVÉS DA SECAGEM EM EVAPORADOR ROTATIVO E OTIMIZAÇÃO DA COMPOSIÇÃO PARA COMPOSIÇÕES EM NANOPARTÍCULAS SÓLIDAS

Este método foi aplicado para a otimização da

composição em nanopartículas de ganaxolona. O método descrito abaixo pode ser aplicado de maneira geral a outras composições em nanopartículas insolúveis em água.

MÉTODO GERAL PARA A SECAGEM DE COMPOSIÇÕES EM NANOPARTÍCULAS

5 AQUOSAS EM SÓLIDOS

Um método geral para secar amostras pequenas de composições em nanopartículas complexadas e não complexadas para estudos de otimização de dose sólida é tal como segue: Um grama da suspensão em nanopartículas complexada ou não
10 complexada foi colocado em um frasco de cintilação de vidro de 25 ml e a seguir equipado com um evaporador rotativo R-124 Buchi. O frasco foi girado a 150-175 rpm e a temperatura do banho de água fixada em 70-90°C. Um vácuo total foi aplicado (2 a 4 mbars) por um período de dois minutos e continuado por
15 20 a 25 minutos até que todos os sinais visíveis de umidade tivessem desaparecido. Este método resulta em frascos que contêm sólidos que são utilizados para estudos de incubação.

Durante a otimização para uma composição sólida, componentes adicionais foram adicionados às suspensões em
20 nanopartículas antes da secagem tal como segue: Os componentes foram colocados no frasco primeiramente e 0,5 g de água deionizada foi adicionada para dissolver ou dispersar os componentes. A esta solução/suspensão, foi adicionado 1,0 g da suspensão em nanopartículas. O conteúdo do frasco foi
25 turbilhonado manualmente por quinze a trinta segundos, seguidos pela evaporação da água tal como descrito acima.

EXEMPLO 16

ESTABILIDADE DE COMPOSIÇÕES EM NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA COMPLEXADAS E NÃO COMPLEXADAS EM SGF E SIF

30 Suspensões trituradas de ganaxolona aquosas complexadas e não complexadas dos Exemplos 4 e 5A, respectivamente, foram utilizadas, e os componentes adicionais foram adicionados, e a remoção da água foi

efetuada tal como pelo método descrito no Exemplo 15.

Os valores de D50 que mudam dos valores iniciais com e sem sonicação estão relacionados na Tabela 7. A incubação em SGF e SIF foi executada utilizando o método descrito no Exemplo 3. As nanopartículas de ganaxolona complexadas mostraram um aumento de duas a quatro vezes nos valores de D50 sem sonicação versus os valores iniciais. Nenhuma mudança nos valores D50 com sonicação foi observada. As nanopartículas de ganaxolona não complexadas mostraram um aumento de 27 vezes nos valores de D50 sem sonicação versus os valores iniciais e mostraram ainda um aumento de sete a nove vezes nos valores D50 com sonicação versus os valores iniciais. Para a formulação complexada, a adição de sacarose antes da secagem reduziu a agregação e/ou o crescimento do tamanho de partícula (aumento de duas vezes nos valores de D50 sem sonicação em SIF versus D50 inicial e nenhum aumento nos valores de D50 com sonicação ou sem sonicação em SGF em relação a D50 inicial). Por outro lado, a formulação não complexada com adição de sacarose ainda mostrou um aumento em D50 sem sonicação > dezoito vezes versus os valores iniciais e pelo menos o dobro de D50 dos valores iniciais com sonicação.

Tabela 7

Resultados comparativos da incubação em SGF e em SIF de composições em nanopartículas de ganaxolona secas: complexadas com metil parabeno (D50 Inicial: 0,310 μm sem sonicação/0,298 μm após 1 minuto de sonicação) versus as não complexadas (D50 inicial: 0,147 μm sem sonicação/0,140 μm após 1 minuto de sonicação).

Entra da	Sacarose % (peso/GN X)	HPMC % (peso/GN X)	SLS % (peso/GN X)	Metil parabeno % (peso/GNX)	D50 (μm) sem sonicação/1 minuto de sonicação	Condições da dispersão ¹
----------	---------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------------------	---	-------------------------------------

1	0	47,1	2,82	0	4,02/1,12	SGF, 3 horas
					4,13/1,24	SIF, 3 horas
2	0	48,8	2,93	0,98	0,636/0,314	SGF, 3 horas
					1,28/0,322	SIF, 3 horas
3	103,8	46,7	2,8	0,98	0,383/0,292	SGF, 3 horas
					0,588/0,304	SIF, 3 horas
4	104,4	47,1	3,1	0	2,72/0,293	SGF, 3 horas
					5,46/0,301	SIF, 3 horas

¹ Todas as condições executadas tal como no Exemplo 3.

EXEMPLOS 17A-B

EFEITO DE UM MODULADOR DE DISPERSÃO IÔNICA EM COMPOSIÇÕES SÓLIDAS EM NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA COMPLEXADAS E NÃO

5

COMPLEXADAS

Este exemplo mostra o efeito de várias quantidades de um modulador de dispersão iônica (por exemplo, cloreto de sódio) na estabilização e na redução da quantidade de sacarose necessária para reduzir as mudanças nos valores D50 (a partir do D50inicial) quando dispersa em SGF e SIF.

10

EXEMPLO 17A

PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES SÓLIDAS DE GANAXOLONA EM NANOPARTÍCULAS QUE CONTÊM UM MODULADOR DE DISPERSÃO IÔNICA POR SECAGEM COM EVAPORADOR ROTATIVO

O que segue é um exemplo da preparação de composições em nanopartículas de ganaxolona sólidas complexadas e não complexadas relacionadas na Tabela 8 pelo método do Exemplo 15. Outras composições relacionadas na Tabela 8 foram preparadas utilizando o mesmo procedimento ao adicionar a quantidade apropriada de sal e sacarose, a menos que esteja especificado de alguma outra maneira na Tabela 8.

20

Os seguintes componentes foram colocados em um frasco de cintilação de vidro de 25 ml: 5,13 mg de cristais de sacarose e 12,5 de uma solução de cloreto de sódio a 25%.

Água deionizada (0,5 g) foi então adicionada para dissolver os cristais de sacarose e para obter uma solução homogênea.

A suspensão complexada de ganaxolona (1 g) do Exemplo 4 contendo de 20,5% em peso de ganaxolona, 5,0% em peso de HPMC, 0,3% em peso de lauril sulfato de sódio, 0,2% em peso de metil parabeno e 0,03% em peso de simeticona (emulsão a 30% em água) foi adicionada então ao frasco e a mistura foi turbilhonada para misturar bem. O conteúdo no frasco foi então secado tal como no Exemplo 15. Isto produziu a composição relacionada na Tabela 8, Entrada 7.

Tabela 8

Composições que demonstram benefícios de um modulador de dispersão iônica				
Entrada ^c	Suspensão em nanopartículas de ganaxolona (g)	Solução de NaCl (25% em peso)	Sacarose (g)	Água deionizada (g)
1	1,0	0,3	0	0,5
2	1,0	0,1	0	0,5
3	1,0	0,050	0	0,5
4	1,0	0,025	0	0,5
5	1,0	0,0125	0	0,5
6	1,0	0,0125	0,01025	0,5
7	1,0	0,0125	0,00513	0,5
8	1,0	0,0164	0	0,5
9	1,0	0,050 ^a	0	0,5
10	1,0	0	0	0,5
11 ^b	1,0	0,050 ^a	0	0,5

^a O sal foi adicionado como sólido;

^b A pasta em nanopartículas era do Exemplo 5A;

° A suspensão de ganaxolona complexada do Exemplo 4 foi utilizada nas Entradas números 1-10.

EXEMPLO 17B

RESULTADOS DA DISPERSÃO DE NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA

5 COMPLEXADAS E NÃO COMPLEXADAS SECAS EM SGF E SIF

A Tabela 9 mostra o grau de agregação das composições de ganaxolona complexadas e não complexadas em nanopartículas sólidas incubadas em SGF e SIF. O número da Entrada na Tabela 9 corresponde às composições fornecidas na
10 Tabela 8.

O cloreto de sódio como um modulador de dispersão iônica é muito eficaz para impedir a agregação de SGF e SIF quando utilizado com uma formulação complexada em nanopartículas. A adição de um modulador de dispersão iônica
15 também permite que a formulação sólida complexada em nanopartículas tenha uma concentração mais elevada da droga, ao requerer menos de um espaçador solúvel em água (por exemplo, a sacarose) para obter a agregação mínima. Esta capacidade de criar uma formulação sólida mais estável e
20 concentrada é necessária na preparação de composições comercialmente viáveis de drogas que requerem uma dose elevada.

A adição de um modulador de dispersão iônica permite composições de drogas mais concentradas.

25 Tabela 9

Efeito de um modulador de dispersão iônica na dispersão de composições de ganaxolona secas (com e sem um agente de complexação) em fluidos gástrico e intestinal simulados (SGF e SIF)								
Ent rad a	HPMC % em peso/	SLS % em peso	Simet icona 30%	Metil parab eno %	NaCl % peso	Saca rose %	D50 (µm) sem sonicaçã	Condiçõ es da dispers

	GNX	/GNX	emuls ão % peso/ GNX	peso/ GNX	/GNX	peso /GNX	o/1 minuto de sonicaçã o	ão ¹
10	24,4	1,46	0,15	0,98	0	0	13,2/0,3 32	A
							0,286	B
9	24,4	1,46	0,15	0,98	24,4	0	0,344/0, 319	A
11	23,5	1,41	0,14	0	23,5	0	22,7/8,9	A
						0	3,17/0,3	A
5	24,4	1,46	0,15	0,98	1,5		37	
							4,45/0,3 53	C
6	24,4	1,46	0,15	0,98	1,5	5	0,364/0, 316	A
							0,396/0, 322	C
							0,490/0, 331	D
							0,561/0, 329	E
7	24,4	1,46	0,15	0,98	1,5	2,5	0,395/0, 323	A
							0,370/0, 312	C
							0,416/0, 326	D
							0,533/0, 331	E
						0	0,548/0,	A

							,318	
9	24,4	1,46	0,15	0,98	24,4	0	0,440/0 ,322	D
							0,459/0 ,324	E
1	24,4	1,46	0,15	0,98	36,6	0	0,346/0 ,315	A
							0,372/0 ,317	C

¹ Condições da dispersão: A, SGF, 5 minutos, rt; B, água deionizada, 5 minutos, rt; C, SIF, 5 minutos, rt; D, SGF, 3 horas, 36-38°C, agitação; E, SIF, 3 horas, 36-38°C, agitação.

EXEMPLO 18

5 EFEITO DE UM MODULADOR DE DISPERSÃO IÔNICA (CLORETO DE SÓDIO) EM COMPOSIÇÕES SÓLIDAS DE FENITOÍNA EM NANOPARTÍCULAS

COMPLEXADAS E NÃO COMPLEXADAS

As suspensões em nanopartículas de fenitoína complexadas e não complexadas do Exemplo 9 foram diluídas
 10 (1:1 em peso, 5 g de cada uma) com água deionizada contendo 6,25% em peso de HPMC e 0,125% em peso de SLS, para obter as suspensões em nanopartículas de fenitoína contendo 10% em peso de fenitoína, 5,625% em peso de HPMC, 0,1125% em peso de SLS para a secagem evaporada rotativa. As suspensões (0,5 g)
 15 contendo uma quantidade apropriada de uréia e/ou cloreto de sódio foram secadas em um evaporador rotativo Buchi utilizando o método descrito no Exemplo 15 para obter pós em nanopartículas de fenitoína secos. Os pós em nanopartículas de fenitoína secos foram incubados em SGF de acordo com o
 20 Exemplo 3. Os resultados são mostrados na Tabela 10 abaixo:
 Tabela 10 - Efeito de um modulador de dispersão iônica (NaCl) na dispersão de composições em nanopartículas de fenitoína complexadas e não complexadas sólidas evaporadas por rotação

em SGF.

Ent rad a	HPMC % peso/ API	SLS % peso /API	Antranil ato de metila % peso/API	Sacar ose % peso/ API	Uréia % peso/ APA	NaCl % peso /APA	D50 (μ m) após a incubação em SGF (36-38°C, 70 minutos)	
							Sem sonicaçã o	1 minuto de sonicaç ão
1 ^a	56,25	1,12 5	2	0	0	0	5,87	0,299
2 ^a	56,25	1,12 5	2	0	100	0	3,493	0,273
3 ^a	56,25	1,12 5	2	0	0	5	8,914	0,353
4 ^a	56,25	1,12 5	2	10	0	5	23,64	5,961
5 ^a	56,25	1,12 5	2	0	8	5	0,405	0,249
							0,283 (água DI)	0,206 (água DI)
6 ^a	56,25	1,12 5	2	0	8	0	3,894	0,287
							0,290 (água DI)	0,216 (água DI)
7 ^a	56,25	1,12 5	2	0	0	20	0,325	0,228
8 ^b	56,25	1,12 5	0	0	8	5	16,642	1,926

^a Preparada a partir da suspensão em nanopartículas de fenitoína complexada com antranilato de metila (0,4% em peso) com um valor de D50 inicial (μm) de 0,211 (sem sonicação)/0,187 (após um minuto de sonicação);

5 ^b Preparada a partir da suspensão em nanopartículas de fenitoína não complexada com um valor de D50 inicial (μm) de 0,161 (sem sonicação)/0,141 (após um minuto de sonicação).

No exemplo acima, a uréia foi identificada como um espaçador solúvel em água.

10

EXEMPLOS 19-20

Os Exemplos 19-20 a seguir demonstram que determinadas composições secadas por aspersão e acomodadas em camadas por aspersão de ganaxolona complexadas que contêm um modulador de dispersão iônica têm menos agregação em SGF e SIF (sem sonicação) por um fator de mais de dez vezes. Adicionalmente, os exemplos abaixo mostram menos agregação para determinadas formulações em nanopartículas de fenitoína complexadas do que para as não complexadas.

20

EXEMPLO 19

PREPARAÇÃO DE SUSPENSÃO EM NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA COMPLEXADAS PARA A ACOMODAÇÃO EM CAMADAS POR ASPERSÃO E SECAGEM POR ASPERSÃO

As suspensões em nanopartículas de ganaxolona complexadas para a acomodação em camadas por aspersão e a secagem por aspersão foram preparadas ao triturar uma pasta (7.000 g) que contém 28,3% em peso de ganaxolona, 3% em peso de HPMC, 0,15% em peso de SLS e 0,033% em peso de simeticona (como um emulsão a 30%) tal como descrito no Exemplo 6. Após a trituração, um agente de complexação (metil parabeno sódico, 12,60 g), SLS (11,52 g), ácido cítrico anidro (13,91 g) e água deionizada (3972,93 g) foram adicionados e agitados por vinte minutos. Após a agitação, a suspensão foi acondicionada em um recipiente de HDPE e mantida à

temperatura ambiente (25°C) para curar. Após um tempo de cura de duas semanas, componentes adicionais (por exemplo, sacarose, PEG, sal) foram adicionados e diluídos com água até a concentração desejada para a acomodação em camadas por aspersão ou a secagem por aspersão. Os valores de D50 eram de 0,336 μm (sem sonicação)/0,332 μm (após um minuto de sonicação).

EXEMPLOS 20A-C

COMPOSIÇÃO EM NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA COMPLEXADA E NÃO COMPLEXADA ACOMODADA EM CAMADAS POR ASPERSÃO

As composições em nanopartículas de ganaxolona complexadas e não complexadas acomodadas em camadas por aspersão dos Exemplos 20A-C foram preparadas utilizando o seguinte método:

Um instrumento Mini Glatt 8560 (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ) foi configurado para o revestimento de leito fluido ao utilizar um bocal Schlick de 0,5 mm com uma coluna Wurster (3,5 cm x 9,5 cm) ajustado 10 mm acima do fundo do piso da câmara. A temperatura do leito foi monitorada com uma sonda interna. Uma bomba peristáltica foi utilizada para introduzir as soluções de aspersão através do bocal. A unidade foi pré-aquecida primeiramente por uma hora a 56°C. A câmara do leito foi aberta e 40 g de grânulos de CCM (Celfere, CP-305) foram introduzidos, e uma pressão de 0,36 bar foi utilizada para fluidizar o leito. Para minimizar as cargas eletrostáticas, água foi aspergida imediatamente (pressão de atomização de 0,26 bar). Depois de um a dois minutos de aspersão, a linha de alimentação foi transferida a um recipiente agitado contendo a pasta de aspersão de ganaxolona.

Os Exemplos 20A e 20B demonstram a otimização dos resultados dos testes de dispersão de SGF de uma composição acomodada em camadas por aspersão de ganaxolona complexada

(liberação imediata) para a farmacocinética de cães descrita abaixo no Exemplo 27. O Exemplo 20C descreve a acomodação em camadas por aspersão da composição em nanopartículas de ganaxolona não complexada.

5 Os ingredientes contidos na composição sólida de cada uma das composições dos Exemplos A-C são mostrados na Tabela 11A.

Tabela 11A - Composição sólida das composições em nanopartículas de ganaxolona acomodadas em camadas por
10 aspersão (complexadas versus não complexadas)

Forma de aspersão	Composição sólida (% em peso do sólido total excluindo os núcleos de CCM)										
	GNX	HPMC	SLS	PEG 400	PEG 400	Sacarose	Cloreto de sódio	Metil para beno sódio co	Ácido cítrico	Metil para beno	Simetico na
20A	69,54	20,05	2,37	3,92	0	0	3,13	0,46	0,50	0	0,02
20B	49,99	12,30	0,26	0	3,16	33,36	0,64	0	0	0,28	0,02
20C	68,16	16,04	0,96	0	14,81	0	0	0	0	0	0,03

Os resultados dos testes de dispersão para cada uma das composições dos exemplos 20A-C são mostrados na Tabela 11B.

Tabela 11B - Resultados da dispersão em SGF ou em água

Formulação de aspersão	D50 inicial (µm) sem	Dispersão (µm)	D50 sem	Condições dos Testes ^A
------------------------	----------------------	----------------	---------	-----------------------------------

	sonicação/1 minuto de sonicação	sonicação/1 minuto de sonicação	
20A	0,339/0,332	6,67/0,369	SGF,
20B	0,356/0,346	0,395/0,370	SGF,
		0,366/0,343	Água deionizada, rt, 5 minutos
20C	0,170/0,160	0,202/0,196	Água, rt, 5 minutos
		5,57/0,392	SGF

A As condições eram: 36-38°C por três horas, a menos que esteja especificado de alguma outra maneira.

EXEMPLO 20A (FORMULAÇÃO DE ASPERSÃO DE GANAXOLONA COMPLEXADA)

Um total de 38,1 g da pasta de aspersão de ganaxolona foi aspergido por 39 minutos (taxa média de aspersão de aproximadamente 1 ml/min). A temperatura do leito variou de 45 a 49°C. Os grânulos acomodados em camadas por aspersão foram secados por mais sete minutos depois que a aspersão foi completada. Os grânulos acomodados em camadas por aspersão (47 g) foram isolados. Carga teórica do sólido em camadas: 19,7%.

EXEMPLO 20B (FORMULAÇÃO DE ASPERSÃO DE GANAXOLONA COMPLEXADA)

Um total de 80 g da pasta foi aspergido em 40 g de grânulos de CCM (Celfere CP-305) por um período de 105 minutos para obter 63 g dos grânulos acomodados em camadas por aspersão (carga de 57,5%). A temperatura do leito foi mantida em 43-47°C e a temperatura do ar de entrada era de 54°C.

EXEMPLO 20C (FORMULAÇÃO DE ASPERSÃO DE GANAXOLONA NÃO COMPLEXADA)

Esta formulação de aspersão foi preparada ao

adicionar PEG 4000 (3% em peso da formulação total) à suspensão em nanopartículas de ganaxolona não complexada do Exemplo 5A. Um total de 93 g da pasta foi aspergido sobre 40 g de grânulos de CCM (Celfere CP-305) por um período de 110 minutos para obter 58 g dos grânulos acomodados em camadas por aspersão (carga de 45%). A temperatura do leite foi mantida em 36-44°C e a temperatura do ar de entrada era de 48°C.

EXEMPLOS 21A-B

10 COMPOSIÇÕES EM NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA COMPLEXADAS E NÃO COMPLEXADAS SECADAS POR ASPERSÃO

EXEMPLO 21A

COMPOSIÇÕES EM NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA COMPLEXADAS SECADAS POR ASPERSÃO

15 À suspensão de nanopartículas de ganaxolona complexada do Exemplo 19, foram adicionados sacarose e cloreto de sódio. A mistura foi diluída com água deionizada para obter a seguinte composição apropriada para a secagem por aspersão: 14,47% em peso de ganaxolona, 1,91% em peso de HPMC, 0,96% em peso de SLS, 2,15% em peso de sacarose, 1,43% em peso de NaCl, 0,04% em peso de metil parabeno e 0,006% em peso de emulsão de simeticona a 30%. Esta pasta (478 g) foi secada por aspersão em um Mini Secador por Aspersão Buchi B-191 para obter 63,4 g de um pó em nanopartículas de ganaxolona seco. Os parâmetros do processo eram tal como segue: taxa média de aspersão: 5,3 g/min; temperatura de saída: 64-66°C; temperatura de entrada: 108-114°C; fluxo de ar: 85% de aspiração. Os valores de D50 para as nanopartículas de ganaxolona eram 0,329 µm sem sonicação/0,318 µm após um minuto de sonicação com a redispersão em água. Os valores de D50 em SGF eram de 0,317 µm sem sonicação/0,306 µm com um minuto de sonicação.

EXEMPLO 21B

COMPOSIÇÕES EM NANOPARTÍCULAS DE GANAXOLONA NÃO COMPLEXADAS
SECADAS POR ASPERSÃO

A uma suspensão em nanopartículas de ganaxolona não complexada triturada de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 6, foi adicionado PEG 3350, e diluída com água deionizada para obter a seguinte composição: 22,88% em peso de ganaxolona, 4,78% em peso de HPMC, 0,19% em peso de SLS, 4,31% em peso de PEG 3350 e 0,032% em peso de simeticona. Esta pasta foi secada por aspersão em um Mini Secador de Aspersão Buchi B-191 em uma forma similar àquela descrita acima nos Exemplos 20 e 20A para obter um pó em nanopartículas de ganaxolona seco a um rendimento de 62%. O valor de D50 das nanopartículas de ganaxolona era de 0,249 µm sem sonicação/0,220 µm após um minuto de sonicação com a redispersão em água. O valor de D50 em SGF era de 4,71 µm sem sonicação/2,54 µm após um minuto de sonicação.

EXEMPLO 22

PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO DE GANAXOLONA COMPLEXADA
REVESTIDA ENTÉRICA (LIBERAÇÃO CONTROLADA)

Os grânulos acomodados em camadas por aspersão preparados tal como descrito no Exemplo 20B são revestidos por aspersão com uma formulação de revestimento entérico que tem a seguinte composição:

Componente	Quantidade (g)
Eudragit L30 D-55 (Degussa)	96
Citrato de trietila	4
Talco	8
Água	95

O processo de revestimento é executado tal como

segue:

Carregar 140 g de grânulos de IR acomodados em camadas por aspersão e 1 g de talco ao instrumento Mini Glatt pré-aquecido, que foi configurado com uma coluna Wurster de 3,5 cm x 9,5 cm e um bocal Schlick de 0,5 mm tal como descrito nos Exemplos 20A-C. O termostato no instrumento Glatt é ajustado em 40°C e a pressão do ar de secagem em 0,20 bar.

A formulação de revestimento entérico de Eudragit é introduzida no instrumento Mini Glatt através de uma bomba peristáltica que é posicionada com bastante proximidade. A formulação de revestimento é bem agitada durante o revestimento. A pasta de Eudragit é adicionada a 2,5 ml/min com uma pressão de atomização de 0,92 bar. A temperatura do leito é mantida entre 26 e 28°C.

Após a conclusão do processo de revestimento, os grânulos revestidos são colocados para resfriar por cinco minutos. Após o resfriamento, cento e trinta gramas (130 g) da pasta de Eudragit são revestidos nos grânulos. Isto resulta em 18,4% de sólidos de revestimento. O peso dos grânulos revestidos isolados é de 166 g.

EXEMPLO 23

PREPARAÇÃO DE PARTÍCULAS DE GANAXOLONA COMPLEXADAS SÓLIDAS ATRAVÉS DE GRANULAÇÃO POR ASPERSÃO

Um instrumento Mini Glatt (Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ) é configurado para a aspersão superior com um leito de fluido. Um bocal do tipo Schlick de 0,5 mm é introduzido acima do leito de fluido. Em seguida, 50 g de mono-hidrato de lactose (Kerry) são adicionados e fluidizados com uma pressão de 0,27 bar. O aparelho é aquecido até 50°C por aproximadamente trinta minutos com uma pressão de fluidização do leito de 0,20 - 0,25 bar.

Uma pasta de ganaxolona que compreende um 14% em peso de ganaxolona, 3,5% em peso de HPMC, 8% em peso de

sacarose, 0,08% em peso de metil parabeno, 0,07% em peso de benzoato de sódio, 0,14% de ácido cítrico, 0,9% em peso de PEG 4000 e 0,4% em peso de cloreto de sódio é introduzida por uma bomba peristáltica através do bocal montado no alto.

5 A pressão de aspersão varia de 0,27 a 0,35 bar e a temperatura do leite é mantida em 40 - 45°C enquanto ocorre a aspersão a 1 a 2 ml/min. A lactose em pó fino fica granular durante a aspersão. Um total de 36 g de sólidos de 21% é aspergido, para uma carga de sólidos de 20%.

10 EXEMPLOS 24A-D
COMPOSIÇÕES EM NANOPARTÍCULAS DE FENITOÍNA COMPLEXADAS E NÃO
COMPLEXADAS ACOMODADAS EM CAMADAS POR ASPERSÃO

Um instrumento Mini Glatt 8560 foi configurado para a acomodação de camadas por aspersão tal como descrito nos
15 Exemplos 20A-C. A unidade foi pré-aquecida a 60°C. A câmara do leite foi aberta e 75 g de grânulos de CCM (Celfere, CP-305) foram introduzidos, e uma pressão de 0,30-0,32 bar foi utilizada para fluidizar o leite. Para minimizar as cargas eletrostáticas, água foi aspergida imediatamente (pressão de
20 atomização de 1 bar). Depois de um a dois minutos da aspersão, a linha de alimentação foi transferida a um recipiente agitado que contém a pasta de aspersão de fenitoína. A temperatura do leite foi mantida em 36-41°C durante a aspersão. Os grânulos acomodados em camadas por
25 aspersão foram incubadas em SGF de acordo com o Exemplo 3 e os resultados dos testes são mostrados na Tabela 12.

EXEMPLO 24A (COMPOSIÇÃO DE ASPERSÃO DE FENITOÍNA NÃO
COMPLEXADA)

Esta formulação foi preparada ao adicionar sacarose
30 (5,4 g), cloreto de sódio (0,2 g), SLS (0,06 g) e água deionizada à suspensão em nanopartículas de fenitoína não complexada do Exemplo 9 (100,0 g). Ela foi aspergida a 2,5 ml/min. Após a conclusão da acomodação de camadas por

aspersão, 96,8 g de grânulos acomodados em camadas por aspersão foram obtidos. A carga era de 29%.

EXEMPLO 24B (COMPOSIÇÃO DE ASPERSÃO DE FENITOÍNA COMPLEXADA)

Esta formulação foi preparada e acomodada em camadas por aspersão tal como descrito para a formulação 24A acima, exceto pelo fato que foram utilizadas as nanopartículas de fenitoína complexadas do Exemplo 9. Após a conclusão da aspersão, 101,1 g de grânulos acomodados em camadas por aspersão foram obtidos. A carga era de 34,8%.

EXEMPLO 24C (COMPOSIÇÃO DE ASPERSÃO DE FENITOÍNA NÃO COMPLEXADA)

Esta formulação foi preparada ao adicionar uma solução de uréia (0,8 g), cloreto de sódio (0,5 g) em água deionizada (2 g) à suspensão em nanopartículas de fenitoína não complexada do Exemplo 9 (50,0 g). A suspensão resultante foi diluída com água deionizada (50 g) contendo 6,25% em peso de HPMC, 0,125% em peso de SLS e 0,08% em peso de emulsão de simeticona a 30%. Esta suspensão foi acomodada em camadas por aspersão sobre 75 g de grânulos de CCM (Celfere CP-305) tal como descrito para a formulação de aspersão 24A. Após a conclusão, os grânulos acomodados em camadas por aspersão (87,2 g) foram obtidos. A carga de fenitoína nos grânulos era de 16,2%.

EXEMPLO 24D (COMPOSIÇÃO DE ASPERSÃO DE FENITOÍNA COMPLEXADA)

Esta formulação foi preparada e acomodada em camadas por aspersão em 75 g de núcleos de CCM tal como descrito acima para a Formulação 24C, exceto pelo fato que foi utilizada a suspensão de fenitoína em nanopartículas complexada do Exemplo 9. Após a conclusão da acomodação de camadas por aspersão, 86,8 g de grânulos acomodados em camadas por aspersão foram obtidos. A carga era de 15,7%.

Tabela 12

Formulação de aspersão	Composição sólida como % em peso para a droga						D50 (μm) após a incubação em SGF segundo o Exemplo 3, a menos que esteja especificado de alguma outra maneira	
	HPMC	SLS	Antranilato de metila	Uréia	Sacarose	NaCl	Sem sonicação	1 minuto de sonicação
24A	25,0	0,8	0	0	27,0	1,0	23,34	5,51
24B	25,0	0,8	2	0	27,0	1,0	8,55	0,291
24C	56,25	1,125	0	8	0	5	9,13	0,289
							3,74 (água DI)	0,223 (água DI)
24D	56,25	1,125	2	8	0	5	0,320	0,267
							0,304 (água DI)	0,205 (água DI)

¹ Valores de 50 inicial (μm): 0,192 (sem sonicação)/0,141 (após um minuto de sonicação) para a composição em nanopartículas de fenitoína não complexada e 0,209 (sem sonicação)/0,177 (após 1 sonicação mínimo) para a composição

5 em nanopartículas de fenitoína complexada.

A finalidade dos seguintes exemplos é a descrição

da preparação e testes de várias formas de dosagens sólidas que compreendem nanopartículas de droga.

EXEMPLO 25

FARMACOCINÉTICA DE FORMULAÇÕES EM NANOPARTÍCULAS EM CÃES DA

5

RAÇA BEAGLE

Cães da raça Beagle de criação são obtidos e abrigados em uma instalação aprovada pelo USDA de acordo com as diretrizes da AAALAC. Os pesos previstos dos cães variam de 8 a 12 kg no começo da avaliação e eles são pesados antes
10 de cada período de estudo. Os animais são agrupados aleatoriamente em grupos de três por tratamento. Cada estudo irá testar uma composição de droga complexada. Os animais são em jejum durante toda a noite sem água antes de cada dia de estudo. Os cães alimentados designados são alimentados com
15 uma lata (aproximadamente 400 g) de Alpo "Chunky with Beef for Dogs", que tem um total de gordura de 55% de calorias, aproximadamente 45 minutos antes da dosagem. Se a suspensão líquida tiver que ser administrada sem diluição, a dose é aplicada através de gavagem oral seguida por um fluxo de água
20 de 7,5 a 10 ml/kg. Comida padrão de laboratório e água são oferecidas ad libitum quatro horas após a dosagem. Para eliminar a variabilidade de absorção da droga entre os cães, todos os estudos devem ser realizados em um desenho de cruzamento aleatório. Aproximadamente 2 mililitros de amostra
25 de sangue são retirados com uma agulha 21G e através da amostragem de venipuntura direta no pré-dose, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 24 horas e 48 horas. O sangue é transferido imediatamente para um tubo de coleta de sangue de EDTA
30 potássico (VACUTAINER, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) e armazenado em gelo até as amostras serem centrifugadas a 2.500-4.000 rpm por quinze minutos. O plasma é transferido a tubos de polipropileno e as amostras são armazenadas a -

70°C até serem analisadas por um método apropriado (cromatografia líquida/espectrometria de peso em tandem).

EXEMPLO 26

FARMACOCINÉTICA DE CÃES COM COMPOSIÇÕES EM NANOPARTÍCULAS DE
5 GANAXOLONA AQUOSAS COMPLEXADAS E NÃO COMPLEXADAS

A formulação de ganaxolona não complexada 26A do Exemplo 7 (composição final de 2,5% em peso de ganaxolona, 5% em peso de HPMC, 0,1% em peso de SLS) mostrou um aumento de aproximadamente três e duas vezes em Cmax e AUC nos estados
10 alimentado e em jejum, respectivamente. A formulação de ganaxolona não complexada 26B preparada a partir de uma pasta concentrada tal como no Exemplo 6 (composição final de 5% em peso de ganaxolona, 5% em peso de HPMC, 0,2% em peso de SLS e 1% em peso de álcool polivinílico (PVA) (todos com base no
15 peso total da formulação). A formulação não complexada 26B apresentou uma diminuição em níveis de Cmax e AUC de aproximadamente 50% em comparação à formulação não complexada 26A. A administração da formulação de ganaxolona complexada preparada a partir de uma pasta concentrada tal como no
20 Exemplo 6 (a composição final de 5% em peso de ganaxolona, 5% em peso de HPMC, 0,1% em peso de metil parabeno, 0,02% em peso de propil parabeno, 0,09% em peso de benzoato de sódio, 0,12% em peso de ácido cítrico e 0,0093% em peso de citrato de sódio) resultou no desempenho farmacocinético mais
25 desejável mediante a obtenção da biodisponibilidade ideal e variabilidade e Cmax reduzidas. A obtenção de uma biodisponibilidade elevada (AUC) com um tamanho maior de partícula (duas vezes maior devido ao agente de complexação e à cura) foi surpreendente, uma vez que acredita-se que a
30 biodisponibilidade aumenta à medida que o tamanho de partícula diminui. No caso da ganaxolona, as composições complexada do tipo na formulação 26C permitem uma exposição total maior enquanto minimizam a sedação devido aos valores

elevados de C_{max}.

Tabela 13

Resultados de PK comparativos em case da raça Beagle para formulações de suspensão de ganaxolona a níveis de dose comparáveis (5 mg/kg)

Formulação de Referência	Tamanho de partícula (D50)	PVA/Agente de Complexação (Metil parabeno)	C _{max} (ng/ml)	AUC 0-72 horas (ng*h/ml)	Ingestão de comida
Formulação 26A	110 nm	Nenhum/Nenhum	448 ± 96	2422 ± 1059	Em jejum
Formulação 26A	110 nm	Nenhum/Nenhum	1194 ± 104	4637 ± 2600	Alimentado
Formulação 26B	140 nm	Sim/Nenhum	268 ± 36	1643 ± 295	Em jejum
Formulação 26B	140 nm	Sim/Nenhum	640 ± 92	3525 ± 1190	Alimentado
Formulação 26C	320 nm	Sim/Sim	243 ± 40	1855 ± 321	Em jejum
Formulação 26C	320 nm	Sim/Sim	642 ± 40	5512 ± 681	Alimentado

EXEMPLO 27

ANÁLISE FARMACOCINÉTICA DE COMPOSIÇÕES EM NANOPARTÍCULAS DE

GANAXOLONA SÓLIDAS EM CÃES DA RAÇA BEAGLE

O seguinte exemplo demonstra que, nos casos onde a agregação solta pode ser totalmente revertida através de sonicação, uma diferença mensurável no desempenho farmacocinético pode ser observada. Embora o impacto de agregados soltos no desempenho farmacocinético seja dependente dos compostos específicos, este exemplo ilustra com os grânulos acomodados em camadas por aspersão de ganaxolona complexados de liberação imediata em cápsulas de gelatina que as realizações mais preferidas são aquelas que demonstram as mudanças menores nos valores de D50 medidos sem sonicação versus após um minuto de sonicação.

As formulações de ganaxolona sólidas dos Exemplos 20A e 20B foram colocadas em cápsulas de gelatina para aplicar uma dose de 5 mg/kg de ganaxolona aos cães da raça Beagle no estado em jejum. O estado em jejum foi escolhido, uma vez que esta condição tende a mostrar mais diferenças farmacocinéticas em formulações de drogas em nanopartículas insolúveis em água. Estas formulações foram escolhidas porque elas faziam parte do processo de otimização de dose sólida e exibiam graus diferentes de agregação solta. Conforme pode ser observado abaixo na Tabela 14, uma melhoria de três vezes na biodisponibilidade (AUC) foi observada com as cápsulas de ganaxolona complexadas sólidas versus as cápsulas que contêm ganaxolona complexada sólida que demonstraram uma agregação mais frouxa em SGF.

Tabela 14

Formulação de Referência	D50 (μm) em SGF sem sonicação/ após 1 minuto de	C _{max} (SD) (ng/ml)	AUC 0-72 horas (SD) (ng*h/ml)
--------------------------------	--	----------------------------------	-------------------------------------

	sonicação		
Formulação 20A	6,67/0,369	150 (94)	756 (332)
Formulação 20B	0,395/0,370	135 (40)	2294 (1574)

SD = Desvio Padrão

EXEMPLO 28

CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA COM E SEM AGENTE DE COMPLEXAÇÃO

5 São preparadas suspensões (1.200 gramas) em água que contém 25% em peso de ganaxolona, 5,0% em peso de hidróxi propil metil celulose (Pharmacoat 603), 0,0333% em peso de emulsão de simeticona a 30% e 0,2% em peso de lauril sulfato de sódio ou com 0,05% em peso de metil parabeno (cápsula do
10 Exemplo 1) ou sem nenhum metil parabeno (cápsula do Exemplo 2, 5,2% em peso de HPMC em vez de 5% em peso). Cada % em peso é baseada no peso total da suspensão.

As partículas de ganaxolona são trituradas utilizando as condições tal como descrito no Exemplo 4. Para
15 as formulações com agente de complexação (Forma de Cápsula 1), as nanopartículas de ganaxolona que têm um tamanho de partícula (D50) de aproximadamente 120 nm tal como medido pelo analisador de tamanho de partícula Horiba LA 910 são obtidas imediatamente depois da trituração. Este tamanho de
20 partícula médio ponderal volumétrico cresce até aproximadamente 220 nm após sete dias de cura à temperatura ambiente, indicando que o complexo de ganaxolona está formado. O valor de D50 não muda após este período de cura para a duração do estudo. Para a Forma de Cápsula 2 (sem
25 agente de complexação), as nanopartículas de ganaxolona que têm o mesmo tamanho de partícula (D50) (aproximadamente 120

nm) são obtidas imediatamente depois da trituração.

Sacarose (48,5 g) e NaCl (6,5 g) (conjuntamente aproximadamente 13% em peso de sólidos) e água (800 ml) são adicionados a cada uma das suspensões de ganaxolona para as Formas de Cápsula 1 e 2 e as misturas resultantes são homogeneizadas por vinte minutos para a secagem por aspersão. As composições das misturas a serem secadas por aspersão são fornecidas na Tabela 15.

Tabela 15

Composição da mistura de aspersão antes da acomodação em camadas por aspersão				
	Cápsula do Exemplo 1		Cápsula do Exemplo 2	
	Complexo de ganaxolona		Ganaxolona (Sem Parabeno)	
Componente	peso, gramas	% em peso /peso total de sólidos, %	Peso, gramas	% em peso baseada no peso total de sólidos, %
Ganaxolona	300	71,7	300	71,4
HPMC	60	14,3	62,4	14,9
Simeticona	0,12	0,03	0,12	0,03
SLS	2,4	0,57	2,4	0,57
Metil parabeno	0,60	0,14	0	0

Sacarose	48,5	11,6	48,5	11,5
Cloreto de sódio	6,5	1,6	6,5	1,5
Total	418,1 2	100	419,92	100

Para cada uma das Formas de Cápsula 1 e 2, 100 gramas de grânulos de celulose microcristalina (CCM) (por exemplo, Celfere, malha 30/35) são adicionados a um leito fluidizado Glatt GPCG-3 com a inserção da coluna Wurster (4 polegadas), uma temperatura de entrada de aproximadamente 55°C e temperatura do ar de aproximadamente 40°C (volume de ar total de aproximadamente 175 cm³/hora). Aproximadamente 2.000 gramas de cada mistura de aspersão são aspergidos (aspersor inferior) através de bocais de 1,2 mm a 11 ml/min e a 1,5 bar de pressão até uma acomodação em camadas de aproximadamente 400% em peso ser obtida em comparação ao peso inicial dos grânulos. As composições teóricas das partículas de complexo de ganaxolona acomodadas em camadas por aspersão (Forma de Cápsula 1) e das partículas de ganaxolona (Forma de Cápsula 2) são mostradas na Tabela 16.

Tabela 16

Composição de grânulos acomodados em camadas por aspersão				
	Forma de Cápsula 1		Forma de Cápsula 2	
	Complexo de ganaxolona		Ganaxolona (sem Metil Parabeno)	
Componentes	Peso, grama	% em peso/peso total	Peso, gramas	% em peso baseada no peso total

		de sólidos, %		de sólidos, %
Ganaxolona	300	57,9	300	57,7
HPMC	60	11,6	62,4	12,0
Simeticona	0,12	0,02	0,12	0,02
SLS	2,4	0,46	2,4	0,46
Metilparabeno	0,60	0,12	0	0
Sacarose	48,5	9,4	48,5	9,3
NaCl	6,5	1,25	6,5	1,25
Grânulos de MCC	100	19,3	100	19,2
Total	518,1 2	100	519,92	100

As partículas complexadas de ganaxolona acomodadas em camadas por aspersão (Forma de Cápsula 1) ou as partículas de ganaxolona (Forma de Cápsula 2) são então carregadas em cápsulas de gelatina com um peso de carga de grânulos
5 revestidos de 518-520 mg para atingir uma dose de 300 mg.

EXEMPLO 29

CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO RETARDADA

Partículas complexadas de droga (por exemplo, preparadas tal como indicado para as nanopartículas de ganaxolona nos exemplos acima) acomodadas em camadas por
10 aspersão sobre grânulos inertes (500 g) são carregadas

diretamente em um granulador/cobridor rotativo (granulador Freund CF-360) para o revestimento entérico. O leito de partículas é aspergido com uma solução de revestimento que contém 50% em peso de Eudragit® L 30-D55, 2,5% em peso de talco, 1,5% em peso de sebecato de dibutila, 20% em peso de etanol, 23,5% em peso de álcool isopropílico e 2,5% em peso de água. Um nível de revestimento de aproximadamente 8% em peso é atingido. O teor de ganaxolona em cada grânulo revestido é de aproximadamente 53,4% em peso com base no peso total dos grânulos revestidos.

Uma quantidade apropriada de grânulos revestidos é carregada manualmente em revestimentos de cápsula de gelatina, respectivamente, para formar cápsulas de liberação modificadas. Estes particulados são substancialmente insolúveis no estômago devido ao revestimento entérico, mas substancialmente solúveis no intestino.

EXEMPLO 30

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

Às partículas complexadas de droga secadas por aspersão (por exemplo, preparadas tal como indicado para as nanopartículas de ganaxolona no Exemplo 21, Prosolv 90 e pó fosfato de dipotássio em pó são adicionados sequencialmente em um misturador Bohle Bin Blender (BL07C, Warminster, Pensilvânia, USA) e misturados por $10 \pm 0,1$ minutos a 11 ± 1 rpm. Mais Prosolv 90 e glicolato de amido sódico são adicionados e misturados por $10 \pm 0,1$ minuto a 11 ± 1 rpm. O material é então triturado e passado através de uma tela de 0,5 mm (malha 35).

Componente da Mistura	Peso	% em peso/peso
Celulose Microcristalina silicilada (Prosolv 90)	4,255 kg	37,0

Glicolato de amido sódico NF, EP	0,230 kg	2,00
Cloreto de sódio	0,287 kg	2,5
Estearato de magnésio	0,0575 kg	0,5
Fosfato de dipotássio em pó, USP, PE	0,230 kg	2,00
Pó em nanopartículas de droga seco	6,44 kg	56,0
Total	11,5 kg	100,0

A mistura de droga é carregada em uma máquina de compressão de comprimidos, tal como uma prensa Fette 1200 B Tool Tablet Press (TP06) ou equivalente, e os comprimidos são formados utilizando perfuradores ovais superiores e inferiores.

Opcionalmente, um revestimento entérico é aplicado aos núcleos do comprimido tal como segue: o revestimento entérico que compreende Opadry® Enteric que da Colorcon® e o revestimento de cobertura compreendem o espaço livre de Opadriã clear aplicado sequencialmente como suspensões de revestimento aquosas utilizando uma bandeja de revestimento. Os núcleos dos comprimidos são pré-aquecidos até 46°C (temperatura do ar de saída). A velocidade da bandeja é ajustada para prover o fluxo adequado dos comprimidos e as suspensões de revestimento são aspergidas sobre os comprimidos a uma pressão de ar de atomização de 18 - 30 psi; uma temperatura de ar de entrada de 60 - 70°C para o revestimento de cobertura e de 42 - 50°C para o revestimento entérico; uma temperatura de ar de saída de 40 a 50°C para do revestimento de cobertura e de 30 a 35°C para o revestimento entérico; uma taxa de aspersão de 15 a 50 ml/min; e um fluxo de ar de entrada de 175 a 300 CFM. Um elemento versado na técnica irá compreender que os parâmetros de processamento

para o revestimento são dependentes em parte do tamanho do grupo a ser revestido e podem ser ajustado de maneira correspondente. O revestimento entérico deve ser aplicado de modo que um ganho de peso do núcleo do comprimido de 8 a 15% em peso/peso do núcleo do comprimido é obtido. Ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidróxi propil metil celulose, ftalato de acetato de polivinila, um copolímero de ácido metacrílico, succinato de acetato de hidróxi propil metil celulose, shellac, trimelitato do acetato de celulose, ou uma combinação que compreende um ou mais dos polímeros entéricos acima podem ser utilizados no lugar do revestimento de Opadry Enteric.

No relatório descritivo acima, a invenção foi descrita com referência às realizações exemplificadoras específicas e aos seus exemplos. No entanto, será evidente que várias modificações e mudanças podem ser feitas na mesma sem que se desvie do caráter e âmbito mais amplos da invenção tal como indicado nas reivindicações a seguir. O relatório descritivo e os desenhos devem ser, por conseguinte considerados de uma maneira ilustrativa e não em um sentido restritivo.

REIVINDICAÇÕES

1. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, que têm um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, caracterizadas pelo fato de
5 que cada uma das partículas compreende, em associação: (i) uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem um solubilidade aquosa de menos de 1 mg/ml a um f de aproximadamente 7,4, (ii) um estabilizante de superfície, e (iii) um agente de complexação que forma um
10 complexo de inclusão de ciclodextrina quando as partículas são curadas por pelo menos aproximadamente três dias.

2. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que o agente de complexação é incluído em uma quantidade eficaz para causar
15 um aumento inicial no tamanho das partículas, em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas antes do crescimento inicial seja de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 nm e o D50 no final do tempo de cura seja 20% a 300% maior do que o D50 medido antes do período de
20 cura.

3. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que o estabilizante de superfície é pelo menos um material não-iônico selecionado do grupo que consiste em aglutinantes,
25 cargas, tensoativos/agentes umectantes; e/ou pelo menos um estabilizante de superfície iônico.

4. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, de acordo com a reivindicação 2, caracterizadas pelo fato de que o agente de complexação é selecionado do grupo que consiste em fenol,
30 parabenos, ácido ascórbico, antranilato de metila, ácido salicílico, ácido acetosalicíclico, tocoferol, ácidos orgânicos, ácidos carboxílicos, ácidos aromáticos, ésteres aromáticos, sais ácidos de aminoácidos, benzaldeído,

cinimaldeído, imidazol, mentol, tiofenol, ácido m-aminobenzóico, ácido antranílico, ácidos picolínicos e os ésteres de alquila dos mesmos, toluidetos, benzoato de sódio, ácido para-aminobenzóico e ésteres, ácidos sórbico e benzóico, 2,6-di-t-butil-alfa-dimetilamino-p-cresol, t-butil hidroquinona, di-t-amil hidroquinona, di-t-butil hidroquinona, butil hidróxi tolueno (BHT), butil hidróxi anisol (BHA), pirocatecol, pirogalol, ésteres, compostos isoméricos dos mesmos, sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e misturas de qualquer um dos compostos acima.

5. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, de acordo com a reivindicação 4, caracterizadas pelo fato de que o agente de complexação é selecionado do grupo que consiste em metilparabeno, propilparabeno, metilparabeno potássico, metilparabeno sódico, antranilato de metila, ácido benzóico, benzoato de sódio, e quaisquer combinações ou misturas dos mesmos.

6. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, de acordo com a reivindicação 4, caracterizadas pelo fato de compreender aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% em peso/peso do agente de complexação.

7. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas pelo fato de que o estabilizante de superfície é selecionado do grupo que consiste em compostos celulósicos, polivinil pirrolidonas, polietileno glicóis, compostos plurônicos, e quaisquer combinações ou misturas dos mesmos.

8. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas pelo fato de que o estabilizante de superfície é selecionado do grupo que consiste em hidróxipropilmetilcelulose, álcool polivinílico, docusato de sódio, lauril sulfato de sódio, polivinil pirrolidona, Plasdona, e as misturas dos mesmos.

9. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, de acordo com a reivindicação 2, caracterizadas pelo fato de que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas complexadas não muda mais de 10% depois de um tempo nas medições consecutivas separadas por aproximadamente 72 horas.

10. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, de acordo com a reivindicação 2, caracterizadas pelo fato de que as partículas complexadas aumentam no tamanho eficaz de partícula de aproximadamente 0% a aproximadamente 200% com a dispersão em um fluido gástrico ou intestinal simulado em comparação à dispersão na água sob as mesmas condições.

11. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, de acordo com a reivindicação 2, caracterizadas pelo fato de que o D50 depois que o ponto final é atingido é menor do que aproximadamente 500 nm.

12. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada pelo fato de compreender as partículas complexadas de droga conforme a reivindicação 1 conjuntamente com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

13. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de se apresentar em uma forma de dosagem sólida.

14. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de se apresentar em uma forma de uma suspensão líquida.

15. USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, conforme definida na reivindicação 13, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para um tratamento que compreende a administração de uma dose eficaz da dita composição farmacêutica a um ser humano ou um animal com necessidade da mesma.

16. USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, conforme definida na reivindicação 14, caracterizado por ser na

fabricação de um medicamento para um tratamento que compreende a administração de uma dose eficaz da dita composição farmacêutica a um ser humano ou um animal com necessidade da mesma.

5 17. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA ESTABILIZADAS
NO TAMANHO, caracterizadas pelo fato de compreender uma droga
com capacidade de formar um complexo de inclusão de
ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa de menos de 1
mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4 em associação com
10 quantidades eficazes de um estabilizante de superfície e um
agente de complexação com capacidade de formar um complexo de
inclusão de ciclodextrina, em que as partículas complexadas
de droga estabilizadas no tamanho têm um diâmetro médio
ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a
15 aproximadamente 500 nm; as partículas complexadas de droga
exibem um aumento no diâmetro médio ponderal volumétrico
(D50) de 0% até não mais do que aproximadamente 200% quando a
formulação é dispersa em um fluido gástrico simulado (SGF) ou
um fluido intestinal simulado (SIF) a uma concentração de 0,5
20 a 1 mg da droga/ml e colocada em um banho aquecido de 36 a
38°C por uma hora ao utilizar um aparelho de dissolução do
tipo I ou II e uma taxa de agitação de 75 rpm, em comparação
ao D50 das partículas de droga quando a formulação é dispersa
em água destilada sob as mesmas condições.

25 18. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA ESTABILIZADAS
NO TAMANHO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizadas
pelo fato de que o estabilizante de superfície é pelo menos
um material não-iônico selecionado do grupo que consiste em
aglutinantes, cargas, tensoativos/agentes umectantes; e/ou
30 pelo menos um estabilizante de superfície iônico; e o agente
de complexação é selecionado do grupo que consiste em fenol,
parabenos, ácido ascórbico, antranilato de metila, ácido
salicílico, ácido acetosalicíclico, tocoferol, ácidos

orgânicos, ácidos carboxílicos, ácidos aromáticos, ésteres aromáticos, sais ácidos de aminoácidos, benzaldeído, cinimaldeído, imidazol, mentol, tiofenol, ácido m-aminobenzóico, ácido antranílico, ácidos picolínicos e os
5 ésteres de alquila dos mesmos, toluidetos, benzoato de sódio, ácido para-aminobenzóico e ésteres, ácidos fosfóricos, ácidos sórbico e benzóico, 2,6-di-t-butil-alfa-dimetilamino-p-cresol, t-butil hidroquinona, di-t-amilhidroquinona, di-t-butil hidroquinona, butil hidróxi tolueno (BHT), butil
10 hidróxi anisol (BHA), pirocatecol, pirogallol, ésteres, compostos isoméricos dos mesmos, sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e as misturas de qualquer um dos compostos acima.

19. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada pelo
15 fato de compreender as partículas complexadas de droga de acordo com a reivindicação 17 conjuntamente com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

20. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de se apresentar em
20 uma forma de dosagem sólida.

21. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de se apresentar em uma forma de uma suspensão líquida.

22. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA ESTABILIZADAS
25 NO TAMANHO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizadas pelo fato de que o agente de complexação é selecionado do grupo que consiste em metilparabeno, propilparabeno, metilparabeno potássico, metilparabeno sódico, antranilato de metila, ácido benzóico, benzoato de sódio, e quaisquer
30 combinações ou misturas dos mesmos.

23. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA ESTABILIZADAS NO TAMANHO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizadas pelo fato de que o agente de complexação é o antranilato de

metila.

24. USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, conforme definida na reivindicação 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para um tratamento que
5 compreende a administração de uma dose eficaz da dita composição farmacêutica a um ser humano ou um animal com necessidade da mesma.

25. USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, conforme definida na reivindicação 21, caracterizado por ser na
10 fabricação de um medicamento para um tratamento que compreende a administração de uma dose eficaz da dita composição farmacêutica a um ser humano ou um animal com necessidade da mesma.

26. PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA ESTABILIZADAS
15 NO TAMANHO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizadas pelo fato de compreender de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% em peso/peso do agente de complexação.

27. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de ser uma forma de
20 dosagem sólida oral que propicia uma liberação imediata, retardada, sustentada ou pulsátil da droga quando administrada oralmente a um ser humano ou um animal.

28. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que a forma de
25 dosagem sólida oral é um comprimido ou uma cápsula.

29. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que as
partículas complexadas de droga são agrupadas por aspersão conjuntamente com quantidades eficazes de um espaçador
30 solúvel em água e um modulador de dispersão iônica em uma pluralidade de grânulos inertes.

30. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o modulador

de dispersão iônica se apresenta em uma quantidade eficaz para propiciar uma redispersibilidade satisfatória dos grânulos com tamanho de partícula e estabilidade aceitáveis.

5 31. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o modulador de dispersão iônica é um sal orgânico ou inorgânico selecionado do grupo que consiste em um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de lítio, um sal de potássio, um sal de sódio, um sal de citrato, um sal de succinato, um sal de fumarato, um sal de malato, um sal de maleato, um sal de tartrato, um sal de glutarato, um sal de lactato e as misturas dos mesmos.

15 32. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE PARTÍCULAS ESTABILIZADAS DA DROGA, caracterizado pelo fato de compreender:

a) a redução do tamanho das partículas da droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa de menos de 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4 em uma faixa de tamanho de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 200 nm;

25 b) a adição de uma quantidade eficaz de um estabilizante de superfície às partículas da droga antes, durante ou depois da redução do tamanho das partículas da droga para formar partículas que compreendem a droga e o estabilizante de superfície; e

c) adicionalmente, a estabilização das partículas da etapa b) mediante a adição de uma quantidade eficaz de um agente de complexação com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina para obter partícula que alcançam um tamanho estabilizado tal que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas seja de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm.

33. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 32,

caracterizado pelo fato de que o agente de complexação pode ser adicionado às partículas estabilizadas da droga da etapa b) para obter partícula que alcançam um tamanho estabilizado tal que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partícula seja de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm.

34. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente o empilhamento por aspersão de grânulos inertes com uma suspensão das partículas estabilizadas da droga conjuntamente com um espaçador solúvel em água e um modulador de dispersão iônica em uma quantidade eficaz para reduzir a quantidade de espaçador solúvel em água necessária para redispersar os grânulos agrupados por aspersão.

35. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o espaçador solúvel em água compreende de aproximadamente 0 a aproximadamente 60% e o modulador iônico compreende de aproximadamente 0 a aproximadamente 40% das partículas agrupadas por aspersão, em peso das partículas estabilizadas da droga.

36. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o modulador de dispersão iônica é selecionado do grupo que consiste em um sal orgânico, um sal inorgânico, e as misturas dos mesmos.

37. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que os sais inorgânicos são selecionados do grupo que consiste em um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de lítio, um sal de potássio, um sal de sódio, e as misturas dos mesmos; e o sal orgânico é selecionado do grupo que consiste um sal de citrato, um sal de succinato, um sal de fumarato, um sal de malato, um sal de maleato, um sal de tartrato, um sal de glutarato, um sal de lactato, e as misturas dos mesmos.

38. USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, conforme definida na reivindicação 33, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para um tratamento que compreende a administração de uma dose eficaz da dita
5 composição farmacêutica a um ser humano ou um animal com necessidade da mesma.

39. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA, caracterizada pelo fato de compreender uma pluralidade de grânulos inertes agrupados por aspersão com um revestimento que compreende (a)
10 partículas complexadas de droga que têm um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, em que cada uma das partículas compreende em associação (i) uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma
15 solubilidade aquosa de menos de 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4, (ii) um estabilizante de superfície, (iii) um agente de complexação com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina; conjuntamente com quantidades eficazes de (b) um espaçador solúvel em água e
20 (c) um modulador de dispersão iônica.

40. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

25 41. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 40, caracterizada pelo fato de ser uma suspensão líquida dos ditos grânulos inertes revestidos.

42. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 40, caracterizada pelo fato de que uma dose
30 terapeuticamente eficaz dos grânulos inertes revestidos é incorporada em uma cápsula de gelatina dura.

43. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 42, caracterizada pelo fato de que os grânulos

inertes revestidos também são recobertos com um revestimento que propicia uma liberação sustentada ou retardada da droga da formulação quando a formulação é exposta a um fluido gastrointestinal simulado.

5 44. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 42, caracterizada pelo fato de que uma parcela dos grânulos inertes revestidos incorporados na cápsula de gelatina dura se apresenta na forma de liberação imediata e uma parcela dos grânulos inertes incorporados na cápsula de
10 gelatina dura se apresenta na forma de liberação modificada selecionada do grupo que consiste em liberação sustentada, liberação retardada e uma mistura dos elementos acima, para propiciar uma liberação pulsátil da droga da formulação quando a formulação é exposta a um fluido gastrointestinal
15 simulado.

 45. COMPRIMIDO ORAL INGERÍVEL, caracterizado pelo fato de compreender uma mistura comprimida de (a) partícula complexadas da droga que tem um diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) de aproximadamente 50 nm a aproximadamente
20 500 nm, em que cada um das partículas compreende em associação (i) uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa de menos de 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4, (ii) um estabilizante de superfície, (iii) um agente de
25 complexação com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina; conjuntamente com quantidades eficazes de (b) um espaçador solúvel em água e (c) um modulador de dispersão iônica; um diluente inerte; e um lubrificante de formação de comprimidos.

30 46. COMPRIMIDO ORAL INGERÍVEL, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente um ou mais excipientes que propiciam uma liberação sustentada, retardada ou pulsátil da droga da

formulação quando a formulação é exposta a um fluido gastrointestinal simulado.

47. COMPOSIÇÃO LÍQUIDA EM NANOPARTÍCULAS ESTABILIZADAS NO TAMANHO, caracterizada pelo fato de
5 compreender uma droga com capacidade de formar um complexo de inclusão de ciclodextrina e que tem uma solubilidade aquosa de menos de 1 mg/ml a um pH de aproximadamente 7,4 em associação com quantidades eficazes de um estabilizante de superfície e um agente de complexação com capacidade de
10 formar um complexo de inclusão de ciclodextrina, em que o diâmetro médio ponderal volumétrico (D50) das partículas estabilizadas no tamanho é de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm após a cura.

48. COMPOSIÇÃO LÍQUIDA EM NANOPARTÍCULAS, de acordo
15 com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que a composição contém adicionalmente pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável adicional selecionado do grupo que consiste em um polímero hidrofílico, um agente umectante, um modulador de dispersão iônica, um espaçador solúvel em
20 água, e quaisquer combinações ou misturas dos mesmos.

49. COMPOSIÇÃO LÍQUIDA EM NANOPARTÍCULAS, de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de a composição líquida é convertida em uma composição sólida em nanopartículas pela remoção do solvente.

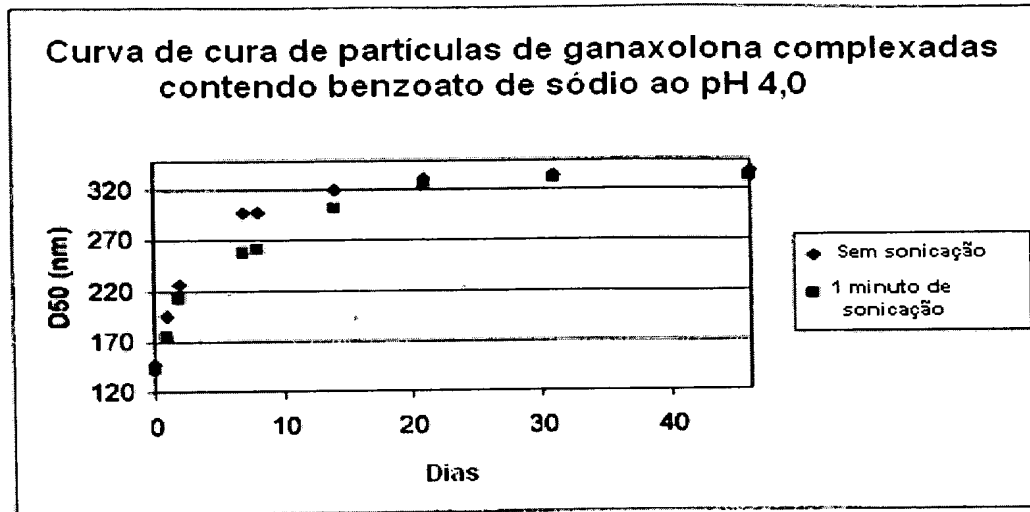


FIG. 1 a

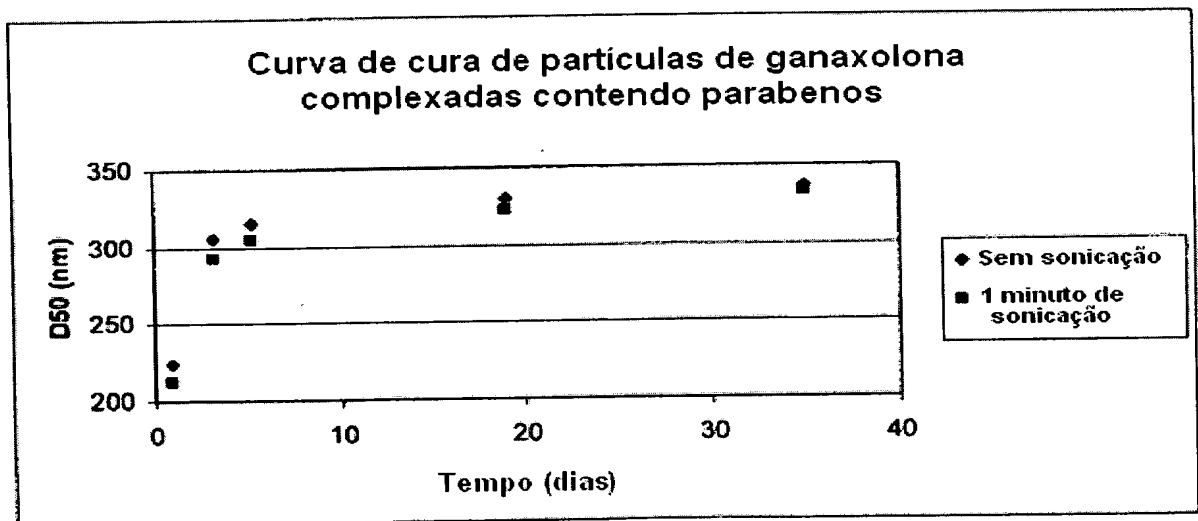


FIG. 1b

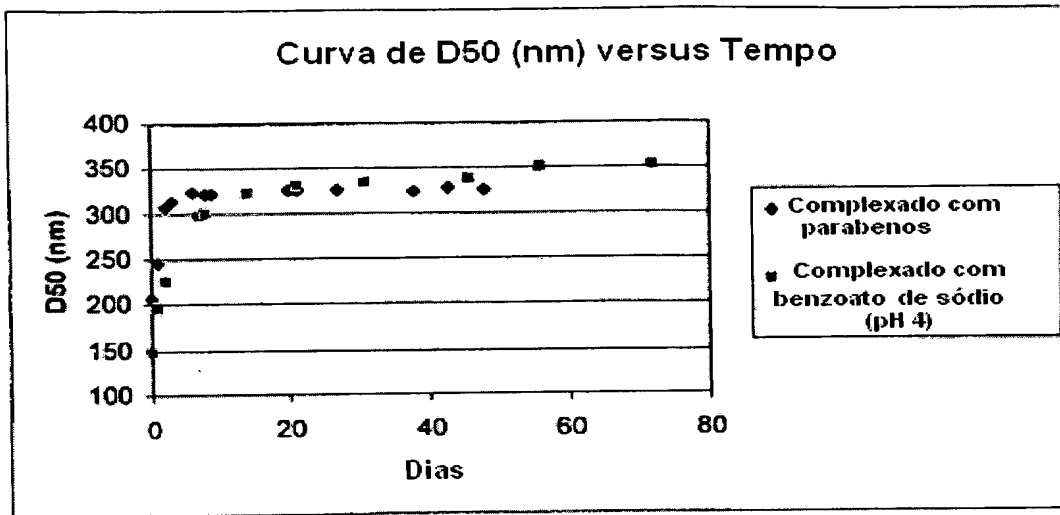


FIG. 2

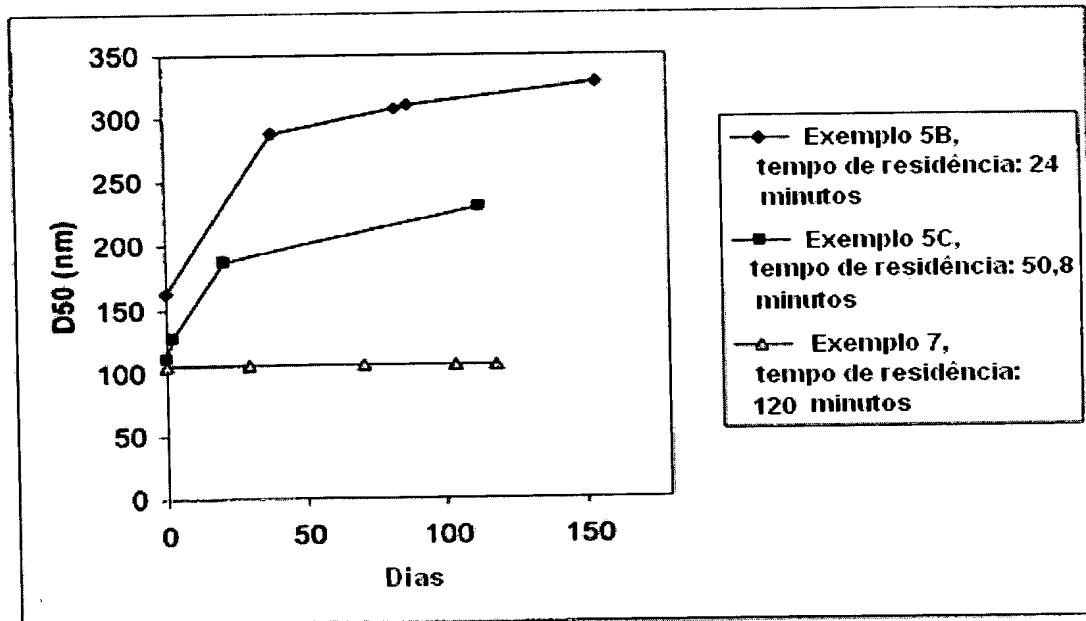


FIG. 3

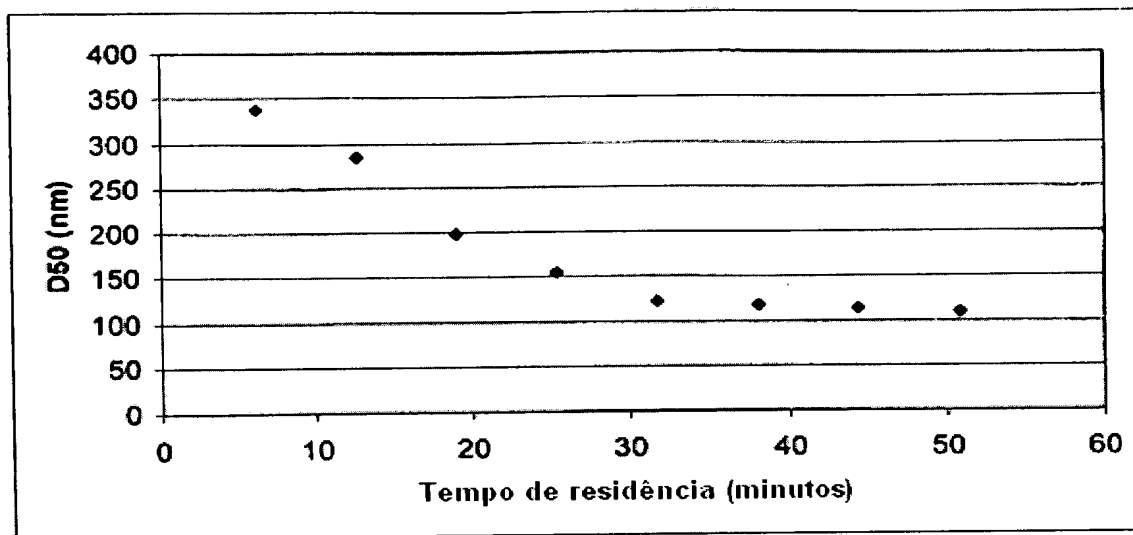


FIG. 4

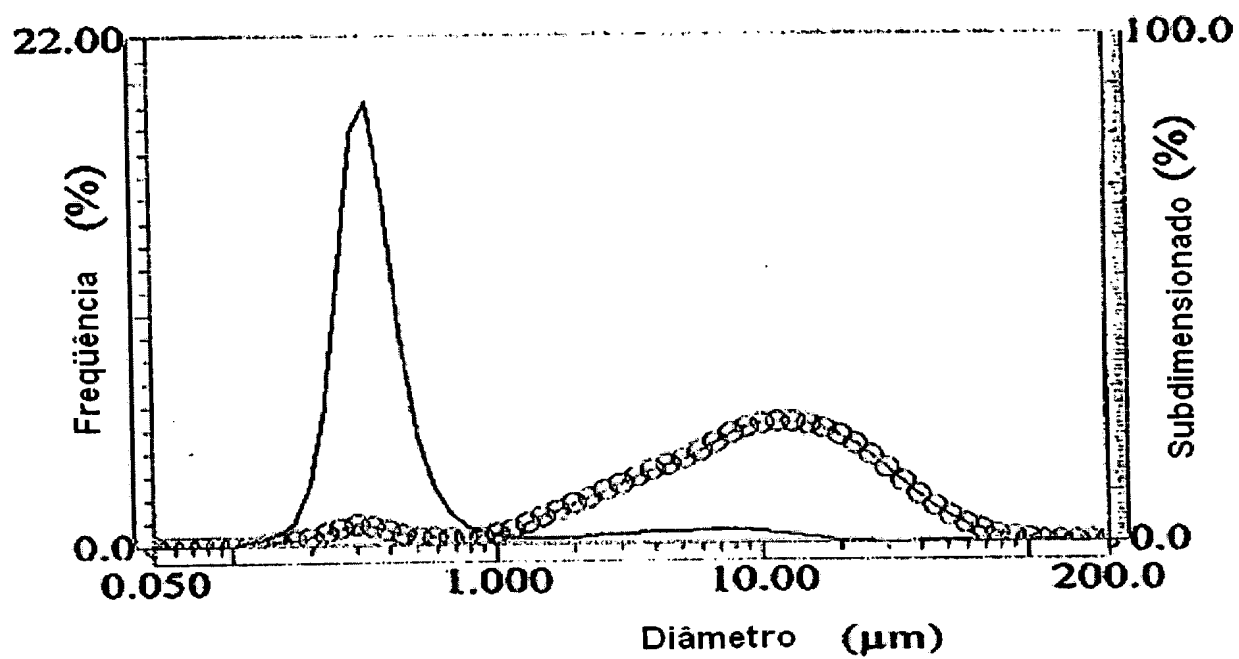


FIG. 5

RESUMO

PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PARTÍCULAS COMPLEXADAS DE DROGA ESTABILIZADAS NO TAMANHO, MÉTODO PARA A
5 PREPARAÇÃO DE PARTÍCULAS ESTABILIZADAS DA DROGA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA, COMPRIMIDO ORAL INGERÍVEL E COMPOSIÇÃO LÍQUIDA EM NANOPARTÍCULAS ESTABILIZADAS NO TAMANHO

A presente invenção refere-se a composições em nanopartículas de drogas estabilizadas no tamanho e a métodos
10 de preparação das mesmas.