



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

(21) BR 112020005373-2 A2



(22) Data do Depósito: 18/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 24/09/2020

(54) **Título:** FORMULAÇÃO DE VALBENAZINA EM ALTA DOSAGEM E COMPOSIÇÕES, MÉTODOS E KITS RELACIONADOS COM VALBENAZINA

(51) **Int. Cl.:** A61K 9/00; A61K 47/12; A61K 47/26; A61K 47/36; A61K 47/38; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 21/09/2017 US 62/561,629; 28/09/2017 US 62/564,951.

(71) **Depositante(es):** NEUROCRINE BIOSCIENCES INC..

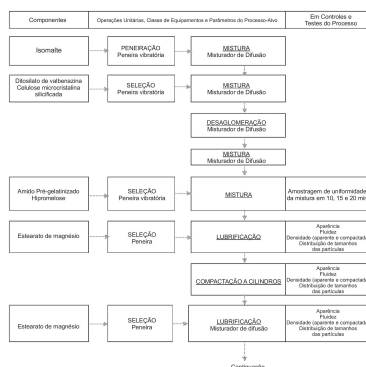
(72) **Inventor(es):** RICHARD ALEXANDER MOORE JR.; GREGORY A. MCCLELLAND; CHRISTOPHER F. O'BRIEN.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018051579 de 18/09/2018

(87) **Publicação PCT:** WO WO/2019/060322 de 28/03/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 18/03/2020

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas sólidas com elevada carga de fármaco. Uma formulação útil para a composição farmacêutica sólida inclui valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, celulose microcristalina silicificada, isomalte, hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado e estearato de magnésio.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÃO DE VALBENAZINA EM ALTA DOSAGEM E COMPOSIÇÕES, MÉTODOS E KITS RELACIONADOS COM VALBENAZINA".**

ANTECEDENTE

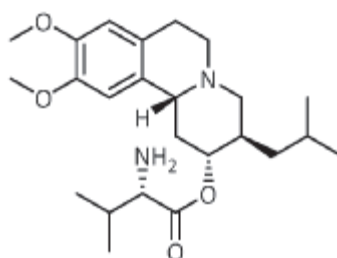
Campo Técnico

[0001] A presente invenção refere-se a uma nova composição farmacêutica de L-valina, (2*R*, 3*R*, 11*bR*)-1,3,4,6,7,11*b*-hexaidro-9,10-dimetóxi-3-(2-metilpropil)-2*H*-benzo[*a*]quinolizin-2-ila éster (aqui referido como "valbenazina") e sais farmaceuticamente aceitáveis, bem como a composições, métodos e *kits* relacionados com valbenazina.

Descrição do Estado da Técnica

[0002] A desregulação dos sistemas dopaminérgicos é parte integrante de vários distúrbios do sistema nervoso central (SNC), incluindo perturbações e doenças neurológicas e psiquiátricas. Essas doenças e distúrbios neurológicos e psiquiátricos incluem distúrbios de movimento hiperkinético e condições tais como esquizofrenia e transtornos de humor. A proteína transportadora monoamina vesicular transportadora 2 (VMAT2) desempenha um papel importante na liberação pré-sináptica de dopamina e regula a absorção de monoamina a partir do citoplasma para a vesícula sináptica para armazenamento e liberação.

[0003] Apesar dos avanços que têm sido alcançados nesse campo, continua a existir uma necessidade de novos produtos terapêuticos úteis para o tratamento de doenças e distúrbios neurológicos e psiquiátricos e outras doenças ou condições relacionadas aqui descritas. Um desses agentes promissores é valbenazina. A forma de base livre de valbenazina tem a seguinte estrutura química:



[0004] Muitos fatores diferentes são considerados na seleção de um contraíon para a formação de um sal. Apenas o sal 4-toluenossulfonato tinha a combinação de propriedades que o tornaram uma forma desenvolvível de valbenazina. Uma formulação de valbenazina 4-toluenossulfonato de (1:2) (aqui referido como "ditosilato de valbenazina") foi anteriormente relatada na identificação de fármacos aprovados da FDA para ditosilato de valbenazina (*Ingrezza®*). Ela é fabricada sob a forma de uma cápsula de gelatina dura tamanho 1 para uma dosagem unitária de 40 mg, conforme medida como base livre.

[0005] Com um aumento da dose, o elevado peso molecular dos dois contraíons de ácido 4-toluenossulfônico sob a forma de sal de valbenazina cria um desafio único para desenvolver uma formulação com propriedades de escoamento em pó aceitáveis. O estado da técnica não proporciona valbenazina ou ditosilato de valbenazina em uma forma adequada para dosagem sólida em níveis preferidos de alta carga de fármaco, particularmente no que diz respeito à formação de cápsulas. Cápsulas terapeuticamente aceitáveis de acordo com a formulação conhecida e procedimento que contém mais de cerca de 30% de ditosilato de valbenazina não eram manufaturáveis. Unidades de dosagem individuais não estão disponíveis para pacientes que necessitam de elevadas doses de valbenazina.

[0006] Muitos pacientes experimentam dificuldade em engolir comprimidos e cápsulas. Esse problema pode levar a uma variedade de eventos adversos e não adesão do paciente com regimes de tratamento. Uma pesquisa com adultos sobre dificuldades em engolir comprimidos e cápsulas sugere que esse problema pode afetar até 40 por cento dos norte-americanos. (*Harris Interactive, Inc. para Schwarz Pharma, 2003, Pill-Swallowing Problems in America: A National Survey of Adults 1-39.*) As pessoas que têm dificuldade para engolir comprimidos e cápsulas frequentemente citam o tamanho como a principal

razão para a dificuldade em engolir (Fields, J. *et al.*, *Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure*, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 2015, 77:79-82).

[0007] Comprimidos e cápsulas grandes também têm sido demonstrado que afetam o trânsito de medicamentos através da faringe e esôfago. Comprimidos e cápsulas maiores foram mostrados ter um tempo de trânsito esofágico prolongado e que podem afetar diretamente a capacidade de um paciente para engolir um medicamento particular. Isso pode conduzir a desintegração do produto no esôfago e/ou causar ferimento no esôfago. A Administração de Alimentos e Fármacos dos Estados Unidos (FDA) sugeriu "que o tamanho deve ser considerado como parte de um perfil único de risco/benefício do produto" (*FDA Guidance for Industry on Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules* em 5, 1-7, junho de 2015.) A FDA recomenda ainda "que a maior dimensão de um comprimido ou cápsula não deve exceder 22 mm e que cápsulas não devem exceder um tamanho padrão de 00". *Id.*

[0008] Continua a existir uma necessidade substancial de aperfeiçoamento das técnicas e produtos para a administração oral de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina, para pacientes que deles necessitem, incluindo pacientes com doenças e perturbações neurológicas e psiquiátricas tais como distúrbios de movimento hiperkinético, esquizofrenia e distúrbios do humor. A presente invenção satisfaz estas e outras necessidades, como se torna evidente em referência à descrição que se segue.

BREVE SUMÁRIO

[0009] A presente invenção proporciona de modo geral uma nova forma de medicamento sólido de valbenazina ou ditosilato de valbenazina, bem como composições, métodos e/ou *kits* para administração oral da valbenazina ou ditosilato de valbenazina.

[00010] Valbenazina tem uma utilidade particular no tratamento de distúrbios de movimento hiperkinético, incluindo discinesia tardia e outras condições, como descrito em maiores detalhes abaixo. A forma sólida de fármaco de valbenazina aqui proporcionada fornece alta capacidade de carga, permitindo assim formulações de valbenazina em uma forma adequada para administração oral. Em algumas modalidades, a forma sólida de fármaco é uma composição farmacêutica sólida. Em algumas modalidades, a forma sólida de fármaco é uma forma de dosagem unitária. Em algumas modalidades, a forma sólida de fármaco é uma composição sólida.

[00011] Em uma modalidade, é proporcionada uma composição farmacêutica sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, celulose microcristalina silicificada, isomalte, hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado e estearato de magnésio. Em uma modalidade, o sal farmaceuticamente aceitável é ditosilato de valbenazina.

[00012] Em outra modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica com uma cápsula de tamanho 1 ou menos e pelo menos 80 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, conforme medida como base livre.

[00013] Em outra modalidade, uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica é proporcionada com uma cápsula de tamanho 2 ou inferior e pelo menos 20 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, conforme medida como base livre. Em uma modalidade, a forma de dosagem unitária tem pelo menos 40 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medida como base livre.

[00014] Em uma modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica com uma cápsula de

tamanho 0 ou menos e pelo menos 120 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medida como base livre.

[00015] Em outra modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica com ditosilato de valbenazina tendo um p/% em peso de pelo menos 35%.

[00016] Em uma modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica com ditosilato de valbenazina tendo um p/% em peso de cerca de 40%, celulose microcristalina silicificada tendo um p/% em peso de cerca de 25%, isomalte tendo um p/% em peso de cerca de 20%, hidroxipropilmetilcelulose tendo um p/% em peso de cerca de 5%, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado tendo um p/% em peso de cerca de 7,5%, e estearato de magnésio tendo um p/% em peso de cerca de 2,5%.

[00017] Em uma modalidade, é proporcionado um método para administrar oralmente uma forma de dosagem unitária de valbenazina ou ditosilato de valbenazina a um indivíduo com necessidade desse tratamento.

[00018] Em uma modalidade, é proporcionado um método para o tratamento de um distúrbio de movimento hiperkinético em um paciente com necessidade desse tratamento mediante administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz da forma de medicamento sólido de valbenazina ou ditosilato de valbenazina.

[00019] Em uma modalidade, é proporcionado um método para o tratamento de um distúrbio de movimento hiperkinético em um paciente com necessidade desse tratamento mediante administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica sólida de valbenazina ou ditosilato de valbenazina.

[00020] Em uma modalidade, é proporcionado um *kit* com uma pluralidade de formas de dosagem unitária oral de uma composição far-

macêutica sólida de valbenazina ou ditosilato de valbenazina, em combinação com instruções para administração.

[00021] Em uma modalidade, é proporcionado um *kit* com uma pluralidade de formas de dosagem unitária oral de uma composição sólida de valbenazina ou ditosilato de valbenazina, em combinação com instruções para administração.

[00022] Em uma modalidade, é proporcionado um método para produzir uma forma de dosagem unitária de ditosilato de valbenazina.

[00023] Em uma modalidade, é proporcionada uma composição de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, celulose microcristalina silicificada, isomalte, hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado e estearato de magnésio.

[00024] É também proporcionada uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma densidade aparente de pelo menos cerca de 0,5 mg/mL.

[00025] É também proporcionada uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma densidade compactada de pelo menos cerca de 0,6 mg/mL.

[00026] É também proporcionada uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma distribuição de tamanhos de partículas $d(0,9)$ inferior a 100 μm .

[00027] É também proporcionada uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 90% e cerca de

110% com um desvio padrão relativo da uniformidade de mistura menor do que cerca de 2%.

[00028] Uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, em que a composição sólida tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 90% e cerca de 110% com um desvio padrão da uniformidade de mistura menor do que cerca de 2%.

[00029] É também proporcionado um processo para a preparação de uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, em que o processo compreende:

encapsular a composição sólida aqui descrita, para produzir a forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta.

[00030] É também proporcionado um processo para a preparação de uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, em que o processo compreende:

[00031] encapsular uma mistura lubrificada para produzir uma composição sólida que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, em que a mistura lubrificada compreende grânulos de valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e pelo menos um lubrificante.

[00032] É também proporcionada uma forma de dosagem unitária, para uso em um método de tratamento de uma doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico em um paciente com necessidade desse tratamento.

[00033] É também proporcionada uma composição farmacêutica sólida que compreende:

valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta;

pelo menos uma carga insolúvel em água;
pelo menos um diluente solúvel em água;
pelo menos um ligante;
pelo menos um agente de desintegração; e
pelo menos um lubrificante.

[00034] É também proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica que compreende:

ditosilato de valbenazina com um p/% em peso de cerca de 40%;

pelo menos uma carga insolúvel em água com um p/% em peso de cerca de 25%;

pelo menos um diluente solúvel em água com um p/% em peso de cerca de 20%;

pelo menos um ligante que possui um p/% em peso de cerca de 5%;

pelo menos um agente de desintegração que possui um p/% em peso de cerca de 7,5%; e

pelo menos um lubrificante com um p/% em peso de cerca de 2,5%.

[00035] Esses e outros aspectos da invenção serão evidentes após referência à descrição detalhada que se segue. Para esse fim, várias referências são aqui apresentadas, as quais descrevem mais detalhadamente certa informação de apoio, procedimentos, compostos e/ou composições, e são cada uma aqui incorporada na íntegra como referência.

BREVE DESCRIÇÃO DAS DIVERSAS VISTAS DOS DESENHOS

[00036] A **Figura 1** mostra um diagrama de fluxo do processo para a produção de cápsulas de valbenazina com elevada carga do fármaco.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[00037] Na descrição que se segue, certos pormenores específicos são estabelecidos de modo a proporcionar um entendimento exaustivo

das várias modalidades. No entanto, aquele versado no estado da técnica compreenderá que a invenção pode ser praticada sem esses detalhes. Em outros casos, estruturas bem conhecidas não foram mostradas ou descritas em pormenores para evitar obscurecer desnecessariamente as descrições das modalidades. Ressalvadas as disposições em contrário, ao longo do relatório descritivo e reivindicações que se seguem, a palavra "compreendem" e suas variações, tais como "compreende" e "compreendendo", devem ser interpretadas em um sentido inclusivo aberto, isto é, como "incluindo, mas sem limitação".

[00038] Além disso, os cabeçalhos são aqui fornecidos apenas para conveniência e não interpretam o escopo ou significado da invenção reivindicada.

[00039] Referência ao longo deste relatório descritivo a "uma modalidade" significa que um determinado recurso, estrutura ou característica descritos em ligação com a modalidade está incluído em pelo menos modalidade. Assim, as aparências das expressões "em uma modalidade" em vários lugares ao longo deste relatório descritivo não estão necessariamente todas se referindo à mesma modalidade. Além disso, os aspectos particulares, estruturas ou características podem ser combinados de qualquer forma adequada em uma ou mais modalidades. Além disso, como empregadas neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma" e "o" incluem referentes plurais a menos que o conteúdo dite claramente outro modo. Também deve-se observar que o termo "ou" é geralmente empregado em seu sentido de inclusão "e/ou", a menos que o conteúdo dite claramente o contrário.

[00040] Como aqui usado, "cerca de" significa $\pm 20\%$ do valor indicado, e inclui mais especificamente valores de $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ e $\pm 1\%$ do valor indicado.

[00041] Distúrbios de movimento hiperkinético representam uma categoria de distúrbios neurológicas que são caracterizadas por movimentos involuntários indesejáveis e incontroláveis, ou mal controláveis. A fenomenologia dessas doenças é bastante variável abrangendo coreia, tremor, distonia, mioclonia, tiques, outras discinesias, sacudidas e agitações. Distúrbios de movimento hiperkinético incluem ataxia, coreia, distonia, espasmo hemifacial, doença de Huntington, coreia associada à doença de Huntington, mioclonia, síndrome das pernas inquietas, discinesia tardia, tiques, síndrome de Tourette e tremores.

[00042] Os transtornos de humor representam uma categoria de transtornos mentais em que o problema subjacente afeta principalmente estado emocional persistente de uma pessoa (seu humor). Os transtornos de humor incluem: distúrbio depressivo maior (também chamado de depressão maior), transtorno bipolar, transtorno depressivo persistente (baixo grau de depressão de longa duração), ciclotimia (uma forma leve de transtorno bipolar), depressão catatônica, depressão pós-parto, mania e distúrbio afetivo sazonal (SAD). Os transtornos de humor incluem perturbações do humor induzidas por substâncias e transtornos de humor devido a uma condição médica, por exemplo, o hipotireoidismo ou a doença de Parkinson.

[00043] Distúrbio bipolar, também conhecido como transtorno afetivo bipolar ou doença maníaco-depressiva, é um transtorno mental caracterizado por períodos de humor e períodos de depressão elevada. Os períodos de humor elevado são conhecidos como mania ou hipomania, dependendo da gravidade ou se psicose está presente. Os sintomas de mania ou episódio maníaco incluem um longo período de sentimento "alto" ou um humor excessivamente feliz ou extrovertido, irritabilidade extrema, fala muito rápida, pensamentos acelerados, pulando de uma ideia para outra, sendo facilmente distraído, atividades em um crescendo, sendo excessivamente inquieto, dormindo pouco,

tendo uma crença irrealista em habilidades de alguém, comportamento impulsivo e engajamento em comportamentos agradáveis de alto risco. Os sintomas de depressão ou um episódio depressivo incluem: um período excessivamente longo de tristeza ou desesperança, perda de interesse em atividades, sensação de cansaço, problemas de concentração ou memória, dificuldade em tomar decisões, sendo inquieto ou irritado, mudança nos hábitos de comer ou dormir e ideação suicida. Pacientes com transtorno bipolar têm um alto risco de suicídio e automutilação. A causa do transtorno bipolar não é totalmente compreendida, mas ambos tanto fatores genéticos quanto ambientais são pensados desempenhar um papel. Fatores ambientais incluem estresse de longo prazo e uma história de abuso infantil.

[00044] Medicamentos para o tratamento dos aspectos maníacos, psicóticos ou depressivos de distúrbio bipolar geralmente incluem estabilizantes de humor, antipsicóticos atípicos ou antidepressivos, em combinação com psicoterapia. Medicamentos para dormir também podem ser usados para ajudar no tratamento de distúrbios do sono. Para os casos graves em que medicação e psicoterapia não funcionam, pode ser usada a eletroconvulsoterapia. O transtorno bipolar geralmente é uma doença ao longo da vida e pode piorar se não tratada. A longo prazo, o tratamento contínuo é necessário para controlar os sintomas, e mesmo com tratamento adequado alterações de humor ainda podem ocorrer. Os pacientes frequentemente precisam tentar vários medicamentos diferentes antes de encontrar aqueles que ajudam a controlar os sintomas. Devido aos efeitos secundários desagradáveis e potencialmente graves associados a esses medicamentos, medicamentos particularmente antipsicóticos, existe a necessidade de desenvolver novos terapêuticos para tratar mania em transtornos de humor e seus sintomas relacionados.

[00045] A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população adulta e reduz a expectativa de vida em uma média de 20 a 25 anos pelo impacto da doença no autocuidado e saúde física, bem como pelo suicídio. No presente momento os mecanismos etiológicos subjacentes à esquizofrenia são mal compreendidos.

[00046] A esquizofrenia é diagnosticada clinicamente, com base em sintomas característicos de psicose, desorganização e os assim chamados sintomas 'negativos' (representando uma gama reduzida de expressão emocional, reduzida produção de expressão e uma falta de vontade/motivação); duração da doença; funcionamento prejudicado; e a exclusão de outros transtornos, tais como autismo e distúrbio bipolar. Para os médicos, identificar quais pacientes psicóticos têm esquizofrenia requer perspicácia clínica e familiaridade com os manuais de diagnóstico DSM-IV ou ICD-10 [ver, por exemplo, Corvin, *BMC Biol.* 2011; 9: 77].

[00047] O transtorno esquizoafetivo é uma condição de saúde mental caracterizado principalmente por sintomas de esquizofrenia, como alucinações ou delírios, e sintomas de um transtorno de humor, tais como mania e depressão. O diagnóstico pode ser difícil, pois os sintomas de esquizofrenia e transtornos de humor estão presentes e muitas pessoas são incorretamente diagnosticadas com esquizofrenia ou transtorno de humor. O tratamento para a perturbação esquizoafetiva inclui medicamentos, tipicamente antipsicóticos e antidepressivos, e psicoterapia.

[00048] Terapia com fármaco antipsicótico é um pilar no tratamento da esquizofrenia. Esses fármacos antipsicóticos, também conhecidos como neurolépticos, geralmente causam uma redução dos sintomas 'positivos' da esquizofrenia, ou seja, psicose, desordens de pensamento e comportamento desorganizado. Antipsicóticos geralmente têm uma influência menor sobre a cognição e nos sintomas 'negativos' da doença, que incluem falta de motivação e emoção, retraimento social,

falta de interesse em atividades diárias e a reduzida capacidade de planejar ou realizar atividades.

[00049] Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um transtorno de ansiedade caracterizado por pensamentos recorrentes e persistentes que provocam ansiedade (obsessões) que levam a comportamentos repetitivos (compulsões) que se concentram em aliviar a angústia causada por pensamentos obsessivos. Os pacientes podem ou não reconhecer que as obsessões e compulsões são irracionais, e estes pensamentos e comportamentos podem se tornar demorados e prejudicar seu funcionamento.

[00050] TOC é geralmente tratado com psicoterapia, medicamentos ou ambos.

[00051] A terapia cognitiva comportamental (CBT), que ensina a uma pessoa diferentes formas de pensar, comportar-se e reagir a situações que a ajudam a se sentir menos ansiosa ou amedrontada, sem ter pensamentos obsessivos ou agir compulsivamente (reestruturação cognitiva e prevenção a resposta de exposição). No entanto, CBT precisa de esforço e prática para aprender maneiras saudáveis de lidar com a ansiedade. Medicamentos também podem ser prescritos para tratar TOC. Os medicamentos mais comumente prescritos são medicamentos antiansiedade e antidepressivos.

[00052] Medicamentos antiansiedade começam a atuar imediatamente, mas não devem ser tomados por longos períodos de tempo. Antidepressivos podem levar de 10 a 12 semanas para começar a atuar e podem causar efeitos secundários tais como dores de cabeça, náuseas, perturbações do sono e redução da libido. Antipsicóticos atípicos também podem ser prescritos. Não é incomum pacientes com TOC terem que tentar vários medicamentos antes de encontrar um que controle os sintomas de TOC.

[00053] Entretanto, mesmo quando TOC é adequadamente diagnosticado e tratado, muitos pacientes com TOC são "resistentes ao tratamento" ou "refratários ao tratamento" e não respondem adequadamente a terapias convencionais. Estima-se que 10% a 40% dos pacientes com TOC são refratários ao tratamento (Bystritsky, *Mol. Psychiatry*, 11:805-814). Resistência ao tratamento geralmente refere-se a uma falta de melhora suficiente apesar de vários ensaios de tratamento adequados e apropriados. Para transtornos de humor, pode-se definir como falha em remir ou responder clinicamente (redução de 50% nos sintomas) apesar de ≥ 2 ensaios antidepressivos adequados, ou incapacidade de responder clinicamente apesar de ensaios de medicamentos adequados em diversas classes de neurotransmissores. Pallanti e Quercioli (*Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 30:400-412) propuseram categorizar resposta a tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo em várias fases ao longo de um espectro, que vão de recuperação completa (ou remissão) a resposta completa ou parcial ou ausência de resposta (ou completamente refratário).

[00054] Qualquer que seja a definição utilizada, os pacientes com resistência ao tratamento em transtornos de ansiedade experimentam restauração mínima da função apesar de várias exposições a tratamento adequado. Fatores que contribuem para a resistência ao tratamento em TOC incluem, mas sem limitação, gravidade da doença, comorbidade médica, comorbidade psiquiátrica, não complacência ao tratamento, fatores culturais, estressores na infância, fatores de stress persistentes a longo prazo, fase da vida e limitações de sistema clínico/de saúde (Khalsa *et al.*, *Curr. Psychiatry*, 2011, 10:45-52). Terapias invasivas, incluindo algumas que são irreversíveis, tais como terapia eletroconvulsiva, estimulação do nervo vagal, estimulação magnética transcraniana repetitiva e métodos cirúrgicos, são reservadas aos pacientes com mais forte resistência ao tratamento. Tratamentos mais

eficazes são, por conseguinte, necessários para tratar os sintomas associados a TOC refratário a tratamento.

[00055] Síndrome de Lesch-Nyhan é caracterizada por disfunção neurológica, perturbações cognitivas e comportamentais e superprodução de ácido úrico, e tem uma prevalência de 1:380.000. Os pacientes com essa síndrome sofrem de déficits cognitivos, distúrbios do movimento e comportamento autoprejudicial. A característica de apresentação mais comum de síndrome de Lesch-Nyhan é atraso de desenvolvimento durante o primeiro ano de vida; hipotonia e atraso nas habilidades motoras são geralmente evidentes em torno de 3-6 meses de idade. Crianças com síndrome de Lesch-Nyhan normalmente não conseguem sentar, engatinhar e andar, e são finalmente confinadas a uma cadeira de rodas. Mesmo com uma gestão eficaz dos sintomas, os indivíduos mais afetados sobrevivem apenas até sua segunda ou terceira década.

[00056] Síndrome de Lesch-Nyhan é herdada em um padrão recessivo ligado ao X e é causada por uma deficiência da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HPRT) que catalisa a conversão de hipoxantina a monofosfato de inosina (ácido inosínico, IMP) e guanina a monofosfato de guanina (ácido guanílico, GMP) na presença de pirofosfato de fosforibosila. Para tratar hiperuricemia e reduzir assim o risco de nefrolitíase, nefropatia de urato, artrite gotosa e tofos, a superprodução de ácido úrico é controlada com alopurinol, que bloqueia o metabolismo de hipoxantina e xantina a ácido úrico catalisado pela xantina oxidase.

[00057] Agitação na doença de Alzheimer refere-se a um conjunto de vários sintomas comportamentais associados à doença. A agitação se desenvolve como o progresso da doença e ocorre além de perda cognitiva. O conjunto de sintomas inclui a ansiedade, depressão, irritabilidade e inquietação motora (tal como andar a passo, vaguear, mo-

vimento constante). Outros sintomas que podem ocorrer incluem distúrbios do sono, delírios, alucinações, comportamento compulsivo, agressividade e estresse emocional geral. A agitação pode ocorrer em até metade de todos os indivíduos com doença de Alzheimer. A agitação é associada a pacientes que têm uma má qualidade de vida, deteriorando as relações familiares e com cuidadores profissionais, levando por fim a admissão em uma unidade residencial de cuidado.

[00058] Síndrome do X frágil (também chamada síndrome de Martin-Bell) é uma condição genética que causa uma série de problemas de desenvolvimento, incluindo dificuldades de aprendizagem e comprometimento cognitivo. Normalmente, os machos são mais gravemente afetados por essa doença do que as fêmeas. Síndrome do X frágil é herdada em um padrão dominante ligado ao X. Síndrome do X frágil ocorre em aproximadamente 1 em cada 4.000 homens e 1 em 8.000 fêmeas. Essa síndrome é causada pela perda da proteína de retardo mental do X frágil (FMRP), geralmente devido ao silenciamento de transcrição de uma expansão repetida de CGG na região 5' não traduzida do gene *FMR1* (ver, por exemplo, Verkerk *et al.*, *Cell* 65:905-14 (1991)).

[00059] Os indivíduos afetados geralmente têm atraso no desenvolvimento da fala e linguagem até a idade dois 2 anos. A maioria dos homens com síndrome do X Frágil têm ligeira a moderada deficiência intelectual, enquanto cerca de um terço das mulheres afetadas são incapacitadas intelectualmente. Crianças com síndrome do X Frágil também podem apresentar problemas de comportamento, incluindo ansiedade, déficit de atenção, ansiedade e comportamentos hiperativos, como inquietação ou ações impulsivas. Crianças com síndrome do X Frágil e que têm déficits de atenção podem ser diagnosticadas com transtorno de déficit de atenção (ADD), que inclui uma diminuição da capacidade de manter a atenção e dificuldade em concentrar-se em

tarefas específicas. Cerca de um terço dos indivíduos com síndrome do X Frágil têm características de transtornos do espectro do autismo que afetam a comunicação e interação social, por exemplo, comportamentos estereotipados repetitivos e de ansiedade (isto é, estereotipias). As crises ocorrem em cerca de 15 por cento dos homens e cerca de cinco por cento das mulheres com essa síndrome.

[00060] A expansão da repetição de CGG em pacientes com síndrome do X Frágil ocorre mais de 200 vezes. Quando a expansão repetida ocorre em menor grau (isto é, entre cerca de 50-200 vezes), ocorre um gene de permutação *FMR1* e FMRP é produzida em algum grau. O gene de permutação *FMR1* pode resultar em outra condição genética chamada síndrome do tremor-ataxia associada ao X frágil (FXTAS). FXTAS caracteriza-se por dificuldades de movimento e problemas de cognição. FXTAS é um distúrbio de início tardio, que ocorre normalmente depois dos 50 anos de idade; os sintomas pioram com a idade. Essa condição também afeta homens com mais frequência e gravemente do que mulheres, com cerca de 1 em 3.000 homens afetados.

[00061] Características de FXTAS incluem problemas de coordenação e equilíbrio (ataxia) e tremor de intenção, que são tremores ou agitações de um membro quando o indivíduo afetado está tentando executar um movimento voluntário, como alcançar um objeto. Na maioria das vezes, tremores de intenção desenvolvem-se primeiro, seguidos poucos anos depois por ataxia. Nem todas as pessoas com FXTAS apresentam ambas as características. Muitos indivíduos afetados desenvolvem outros problemas de movimento, tais como parkinsonismo, que inclui tremores quando não em movimento (tremor de repouso), rigidez e movimento extraordinariamente lento (bradicinesia). Além disso, os indivíduos afetados podem ter reduzida sensação, entorpecimento ou formigamento, dor ou fraqueza muscular nos membros in-

feriores. Algumas pessoas com FXTAS experimental têm problemas com o sistema nervoso autônomo, levando à incapacidade de controlar a bexiga ou intestino.

[00062] Mulheres que têm uma pré-mutação em seu gene *FMR1* estão em maior risco de insuficiência ovariana primária (Insuficiência Ovariana Primária Associada ao X Frágil) e estão em maior risco de ter filhos que apresentem síndrome do X Frágil. Insuficiência Ovariana Primária Associada ao X Frágil é uma causa de infertilidade e menopausa precoce.

[00063] Não existe intervenção uniformemente eficaz para controlar os aspectos neurocomportamentais da síndrome do X Frágil ou FXTAS. Tratamentos mais eficazes são portanto necessários para controlar as condições associadas a essas doenças genéticas.

[00064] Distúrbios do espectro do autismo (ASD) é um intervalo de transtornos complexos do neurodesenvolvimento, caracterizados por deficiências sociais, dificuldades de comunicação e padrões restritos, repetitivos e estereotipados de comportamento (estereotipias). O transtorno autista, às vezes chamado de autismo ou ASD clássico, é a forma mais grave de ASD. Outras condições incluem uma forma mais suave conhecida como síndrome de Asperger, transtorno de desintegração na infância, transtorno sutil do desenvolvimento, que não é especificado de outro modo (geralmente referido como PDD-NOS). Embora ASD varie significativamente em caráter e gravidade, ocorre em todos os grupos étnicos e socioeconômicos e afeta todas as faixas etárias. Com base em dados atuais, os especialistas estimam que cerca de uma em 70 crianças com oito anos de idade terá um ASD. Os machos são quatro a cinco vezes mais propensos a ter um ASD do que as fêmeas. A característica marcante do ASD é prejudicada interação social. Muitas crianças com um ASD empreendem movimentos repetitivos, como ba-

lançar e girar, ou apresentam comportamento autoabusivo, como morder ou balançar a cabeça.

[00065] Depressão é uma característica comum de doença mental, independentemente de sua natureza e origem. Uma pessoa com uma história de qualquer transtorno psiquiátrico grave tem chance quase tão alta de desenvolver maior depressão quanto alguém que teve depressão no passado. Cerca de 20% da população dos EUA relatam pelo menos um sintoma depressivo em um determinado mês, e 12% apresentam dois ou mais em um ano. Os transtornos de humor representam uma categoria de transtornos mentais em que o problema subjacente afeta principalmente estado emocional persistente de uma pessoa (seu humor). O transtorno bipolar é menos comum, ocorrendo a uma taxa de 1% na população em geral, mas alguns acreditam que o diagnóstico é muitas vezes esquecido porque euforia maníaca é muito raramente relatada como uma doença. O transtorno bipolar é uma doença que envolve um ou mais episódios de mania grave e depressão. Às vezes, uma pessoa só pode experimentar sintomas de mania. Se uma pessoa só experimenta sentimento de tristeza, este é considerado depressão. Durante os episódios de transtorno bipolar, o humor de uma pessoa pode oscilar de excessivamente "alto" e/ou irritável a triste e sem esperança, com períodos de humor normal entre eles.

[00066] Transtorno depressivo maior é uma das doenças mentais mais comuns. Depressão leva as pessoas a perderem o prazer da vida diária, pode complicar outras condições médicas e pode até ser suficientemente grave para levar ao suicídio. A depressão pode ocorrer em qualquer pessoa, em qualquer idade e pessoas de qualquer raça ou grupo étnico. A depressão é geralmente tratada com medicamentos, psicoterapia ou uma combinação de ambos. Medicamentos para o transtorno depressivo maior caem em várias classes de medicamentos, incluindo antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina-

oxidase, inibidores seletivos da reabsorção de serotonina e antidepressivos atípicos. No entanto, a maioria dos antidepressivos exigem pelo menos 4-6 semanas para o início da eficácia, e muitos antidepressivos têm efeitos colaterais desagradáveis.

[00067] Além disso, até dois terços dos pacientes experimental falha no tratamento da depressão com o primeiro antidepressivo, e até um terço dos pacientes com depressão não responde a várias tentativas de tratamento. Devido aos efeitos colaterais desagradáveis e potencialmente graves associados a esses medicamentos, existe a necessidade de desenvolver novos produtos terapêuticos para o tratamento da depressão em transtornos do humor e seus sintomas relacionados.

[00068] Síndrome de Rett (RTT), originalmente denominado hiperamonemia cerebroatrófico, é um raro distúrbio neurológico pós-natal genético da matéria cinzenta do cérebro que afeta tanto mulheres quanto pacientes do sexo masculino, com predominância de pacientes femininas. A síndrome de Rett causa problemas no funcionamento do cérebro que são responsáveis pela função cognitiva, sensorial, emocional, motora e autônoma. A maioria dos problemas frequentes que ocorrem incluem aqueles que envolvem aprendizagem, fala, sensações sensoriais, humor, movimento, respiração, função cardíaca, mastigação, deglutição e digestão. É caracterizada por crescimento e desenvolvimento iniciais normais seguidos por uma desaceleração do desenvolvimento, perda de uso proposital das mãos, movimentos distintos das mãos, retardo do crescimento do cérebro e da cabeça, problemas com o caminhar, convulsões e deficiência intelectual. Em particular, movimentos repetitivos estereotipados das mãos, tais como torcer e/ou colocar repetidamente as mãos na boca, são sintomas habituais. Apraxia - a incapacidade de realizar funções motoras - é talvez a característica mais gravemente incapacitante da síndrome de Rett, interferindo em ca-

da movimento do corpo, incluindo olhar fixo e fala. Crianças com síndrome de Rett muitas vezes apresentam comportamentos semelhantes ao autismo nas fases iniciais (http://www.ninds.nih.gov/disorders/rett/detail_rett.htm).

[00069] Quase todos os casos de síndrome de Rett são causados por uma mutação na metil CpG que se liga a proteína 2, ou o gene para MECP2. O gene para MECP2 contém instruções para a síntese de uma proteína chamada metil citosina que se liga a proteína 2 (MeCP2), ligação que é necessária para o desenvolvimento do cérebro e atua como um dos muitos interruptores bioquímicos que podem aumentar a expressão do gene ou contar a outros genes quando desligar e parar de produzir suas próprias proteínas únicas. Uma vez que o gene para MECP2 não funciona adequadamente em indivíduos com síndrome de Rett, quantidades insuficientes ou formas estruturalmente anormais da proteína são produzidas e podem levar outros genes a serem expressos anormalmente. No entanto, nem todo mundo que tem uma mutação em MECP2 tem síndrome de Rett. Embora a síndrome de Rett seja um distúrbio genético, menos de um por cento dos casos registrados são herdados ou passados de uma geração para a seguinte. A maioria dos casos é espontânea, o que significa que a mutação ocorre aleatoriamente. Estima-se que a síndrome de Rett afete um em cada 10.000 a 15.000 nascimentos do sexo feminino vivos e em todos os grupos raciais e étnicos em todo o mundo.

[00070] Coreia-acantocitose (CHAC) é um distúrbio neurológico que afeta os movimentos em várias partes do corpo. Coreia refere-se aos movimentos bruscos involuntários feitos por pessoas com esse transtorno. As pessoas com essa condição também têm hemácias anormais em forma de estrela (acantocitose). Esse distúrbio é um de um grupo de condições chamadas neuroacantocitose que envolvem problemas neurológicos e hemácias anormais. Clinicamente caracteriza-

se por um fenótipo semelhante à doença de Huntington com sintomas neurológicos progressivos que incluem distúrbios do movimento, manifestações psiquiátricas e perturbações cognitivas. Coreia também pode estar associada à doença de Huntington, e os métodos e composições aqui proporcionadas podem ser empregadas para tratá-la.

[00071] Prevalência e incidência de coreia-acantocitose não são conhecidas, mas estima-se que há cerca de 1.000 casos no mundo. O início é no começo da idade adulta e a apresentação inicial são muitas vezes sintomas cognitivos ou psiquiátricos sutis. Durante o curso da doença, a maioria dos pacientes desenvolvem um fenótipo característico que inclui coreia. A maioria dos pacientes desenvolvem coreia generalizada e algum grau de parkinsonismo. Perturbações da memória e funções executivas são frequentes. Manifestações psiquiátricas são comuns e podem apresentar-se como psicose semelhante à esquizofrenia ou transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Coreia-acantocitose geralmente progride lentamente ao longo de 15-30 anos, mas morte súbita, presumivelmente causada por convulsões ou envolvimento autônomo, pode ocorrer.

[00072] Coreia-acantocitose é causada por várias mutações no gene para VPS13A que codifica coreia. Nenhuma correlação óbvia de genótipo-fenótipo foi observada. Essa condição é herdada em um padrão autossômico recessivo, o que significa que ambas as cópias do gene de cada célula têm mutações. Os pais de um indivíduo com uma condição recessiva autossômica transportam cada um cópia do gene mutante, mas eles normalmente não mostram sinais e sintomas da doença.

[00073] Como aqui usado, "Síndrome de Supressão de 22q11.2 (22q11.2 DS)" é também conhecida como síndrome velocardiofacial ("VCFS"), síndrome de DiGeorge, CATCH 22 e menos frequentemente referida como sequência de DiGeorge, microssupressão 22q11.2, mo-

nossomia 22q11, síndrome da face com anomalia conotruncal, síndrome de Sedlacková, síndrome de Shprintzen, síndrome de Takao ou síndrome cardiofacial de Cayler. É uma condição genética autossômica dominante que surge a partir da eliminação de genes no cromossoma 22 na banda q11.2. Aproximadamente 90% dos indivíduos com VCFS têm uma supressão 3 Mb com a eliminação de dois genes, COMT e TBX1, sendo especificamente associada a VCFS. Apenas 10% dos indivíduos possuem uma menor supressão 1,5 Mb, que também inclui tipicamente a eliminação de TBX1 e COMT. No entanto, nem todos os genes relacionados com VCFS foram identificados.

[00074] Como aqui usado, "COMT" é um enzima-chave para regular compostos de catecol, incluindo dopamina, epinefrina e norepinefrina. Indivíduos com VCFS têm cerca de 50% menos de mRNA sw COMT, de expressão da proteína COMT e de atividade enzimática em comparação com indivíduos normais. As manifestações comportamentais características de VCFS podem ser relacionadas com desregulação da dopamina resultante de haploinsuficiência do COMT. Entretanto, isso pode ser agravado pela presença de um alelo da COMT de baixa atividade, levando a uma maior desregulação em pacientes com VCFS. COMT contém um polimorfismo funcional comum, Val158Met (rs4680), o que leva a alterações na atividade da enzima. Indivíduos com VCFS que têm uma única cópia do alelo Met têm atividade COMT marcadamente baixa. Em comparação com adultos com VCFS portadores do alelo Val de COMT, os portadores do alelo Met tendem a apresentar maior risco para transtornos psicóticos, outras síndromes neuropsiquiátricas, e têm déficits cognitivos mais graves.

[00075] Por conseguinte, em diversas modalidades, como aqui descritas, são fornecidos métodos para o tratamento de um distúrbio de movimento hiperkinético em um indivíduo com necessidade desse tratamento, mediante administração ao paciente de uma quantidade te-

terapeuticamente eficaz da forma de medicamento sólido de valbenazina ou ditosilato de valbenazina. Em uma modalidade, o distúrbio do movimento hiperkinético é discinesia tardia, síndrome de Tourette, doença de Huntington, coreia associada à doença de Huntington, ou tiques. Em outras modalidades, o distúrbio do movimento hiperkinético é ataxia, coreia, distonia, espasmo hemifacial, mioclonia, síndrome das pernas inquietas ou tremores.

[00076] Em outras modalidades, são proporcionados métodos para o tratamento de uma doença neurológica e/ou doenças e distúrbios psiquiátricos em um indivíduo com necessidade desse tratamento, mediante administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz da forma de medicamento sólido de valbenazina ou ditosilato de valbenazina. Em uma modalidade, a doença ou distúrbio neurológico e/ou psiquiátrico é um distúrbio do movimento hiperkinético, distúrbio de humor, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, mania em transtorno de humor, depressão em transtorno de humor, transtorno obsessivo-compulsivo refratário a tratamento, disfunção neurológica associada a síndrome de Lesch-Nyhan, agitação associada à doença de Alzheimer, síndrome do X frágil ou síndrome de tremor-ataxia associada ao X frágil, transtorno do espectro do autismo, síndrome de Rett ou coreia-acantocitose.

[00077] Como aqui empregado, "indivíduo" significa um mamífero, incluindo um ser humano. O termo "paciente" é usado como sinônimo de "indivíduo" nesta descrição.

[00078] Como aqui utilizado, o termo "quantidade terapêuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um agente terapêutico para tratar, melhorar ou prevenir uma doença ou condição, ou para exibir um efeito terapêutico ou preventivo detectável. O efeito é detectado por, por exemplo, uma redução no tamanho do tumor. O efeito é também detectado por, por exemplo, marcadores químicos, níveis de esteroi-

des ou níveis de antígeno. Os efeitos terapêuticos incluem redução dos sintomas físicos, tais como diminuição da temperatura corporal. A quantidade eficaz precisa para um indivíduo dependerá do tamanho do indivíduo e da saúde, da natureza e extensão da condição, da terapêutica ou combinação de agentes terapêuticos selecionados para administração, e outras variáveis conhecidas daqueles versados no estado da técnica.

[00079] Como aqui utilizado, "tratamento" inclui aplicações terapêuticas para progressão lenta ou interrupção de um distúrbio, aplicação profilática para prevenir o desenvolvimento de uma doença, e/ou inversão de um distúrbio. Reversão de um distúrbio difere de uma aplicação terapêutica que atrasa ou para um distúrbio, em que com um método de reversão não só é completamente parada a progressão de um distúrbio, o comportamento celular é transferido para um certo grau, para um estado normal que seria observada na ausência da doença.

[00080] Como aqui utilizado, "tamanho da cápsula" ou "número do tamanho da cápsula" refere-se ao sistema de numeração internacionalmente aceito para tamanhos de cápsulas utilizados em medicamentos aprovados nos EUA, como mostrado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Tamanho da Cápsula	000	00E	00	0E	0	1	2	3	4	5
Capacidade de Volume da Cápsula Vazia (ml)										
Capacidade	1,37	1,00	0,90	0,78	0,68	0,48	0,36	0,27	0,20	0,13
Comprimento Total Fechado da Cápsula Vazia										
(mm)	26,1	25,3	23,4	23,5	21,6	19,4	17,6	15,7	14,3	11,1
Tolerância (mm)	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,4
Comprimentos individuais da Cápsula Vazia (Cap.)										
Cap. (mm)	12,95	12,95	11,80	11,68	10,85	9,85	8,80	8,00	7,20	6,20
Tolerância	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,29
Comprimentos individuais da Cápsula Vazia (Corpo)										
Corpo (mm)	22,20	22,20	20,22	20,19	18,35	16,40	15,15	13,45	12,10	9,30
Tolerância	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,35	±0,29
Diâmetro Externo da Cápsula Vazia										
Cap. (mm)	9,91	8,58	8,56	7,65	7,64	6,96	6,39	5,85	5,33	4,91
Corpo (mm)	9,55	8,25	8,23	7,36	7,35	6,63	6,12	5,6	5,08	4,68

[00081] Como aqui usado, o termo "uniformidade da mistura" refere-se à homogeneidade de um sólido e pode representar uma amostra ou a média de mais de uma amostra.

[00082] Como aqui utilizado, o termo "uniformidade do conteúdo" refere-se à homogeneidade do conteúdo de valbenazina entre as formas de dosagem unitária, por exemplo, cápsulas, após a formulação.

[00083] Como aqui usado, o termo "amostragem estratificada" refere-se a um processo de seleção de unidades deliberadamente a partir de vários locais dentro de um lote ou batelada ou de várias fases ou períodos de um processo para obter uma amostra. Em algumas modalidades, a amostragem estratificada das unidades de mistura e de dosagem visa especificamente locais no misturador ou em toda a operação de compressão/enchimento, que têm um maior risco de produzir resultados de uniformidade de conteúdo falhos.

[00084] Em várias modalidades, é proporcionada uma composição farmacêutica sólida que de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, celulose microcristalina silicificada, isomalte, hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado e estearato de magnésio. Em uma modalidade, o sal farmaceuticamente aceitável é ditosilato de valbenazina.

[00085] Em várias modalidades, valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente na composição farmacêutica sólida em um nível que varia de cerca de 20-160 mg, medido como base livre. Em uma modalidade, valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 20 mg, medido como base livre. Em uma modalidade, valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 40 mg, medido como base livre. Em uma modalidade, valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 60 mg, como medido como base livre. Em

uma modalidade, valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 80 mg, medido como base livre. Em uma modalidade, valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 100 mg conforme medido como base livre. Em uma modalidade, valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 120 mg conformidade medido como base livre. Em uma modalidade, valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 140 mg conforme medido como base livre. Em uma modalidade, valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 160 mg conformidade medido como base livre.

[00086] Em uma modalidade, ditosilato de valbenazina está presente em uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica sólida em um nível de pelo menos 30% em peso do peso total da forma de dosagem unitária. Em uma modalidade, ditosilato de valbenazina está presente em um nível de pelo menos 35% em peso do peso total da forma de dosagem unitária. Em uma modalidade, ditosilato de valbenazina está presente em um nível de pelo menos 38% em peso do peso total da forma de dosagem unitária. Em uma modalidade, ditosilato de valbenazina está presente em um nível de pelo menos 40% em peso do peso total da forma de dosagem unitária. Em uma modalidade, ditosilato de valbenazina está presente em um nível de pelo menos 45% em peso do peso total da forma de dosagem unitária.

[00087] Em uma modalidade, é proporcionada uma composição farmacêutica sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, em que a composição farmacêutica sólida está em forma de dosagem unitária adequada para administração oral. Em uma modalidade, a forma de unidade de dosagem é formulada para dosagem uma vez ao dia. Em outra modalidade, a forma de unidade

de dosagem é formulada para dosagem duas vezes, três vezes ou quatro vezes ao dia.

[00088] Em uma modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica sólida de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, como aqui apresentada, em que a forma de unidade de dosagem está na forma de cápsula. Em uma modalidade, a forma de dosagem de unidade é um produto de dosagem oral. Em uma modalidade, a cápsula é de tamanho 0 ou menos. Em uma modalidade, a cápsula é de tamanho 1 ou menos. Em uma modalidade, a cápsula é de tamanho 2 ou menos. Em uma modalidade, a cápsula é de tamanho 3 ou menos.

[00089] Em uma modalidade, a cápsula de forma de dosagem unitária de da composição farmacêutica sólida de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, como aqui apresentada, tem pelo menos 80% de dissolução em 30 minutos em um aparelho de Dissolução em Almofada USP Método 2 e meio de HCl a 0,1 N.

[00090] Em outra modalidade, a composição farmacêutica sólida de valbenazina ou ditosilato de valbenazina como aqui apresentada tem uma densidade aparente de pelo menos cerca de 0,5 mg/mL. Em outra modalidade, a composição farmacêutica sólida de valbenazina ou ditosilato de valbenazina como apresentada aqui tem uma densidade compactada de pelo menos cerca de 0,6 mg/mL. Em outra modalidade, ditosilato de valbenazina na composição farmacêutica sólida tem uma distribuição de tamanhos de partículas $d(0,9)$ inferior a 100 μm .

[00091] Em outra modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica com uma cápsula de tamanho 1 ou menos e pelo menos 80 mg de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, conformidade medida como base livre. Em outra modalidade, a forma de dosagem unitária de 80 mg de valbenazina tem uma cápsula de tamanho 2 ou menos. Em outra mo-

dalidade, a forma de dosagem unitária de 80 mg de valbenazina tem uma cápsula de tamanho 3 ou menos.

[00092] Em outra modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica com uma cápsula de tamanho 2 ou menos e pelo menos 20 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, conforme medido como base livre. Em outra modalidade, a forma de dosagem unitária de 20 mg de valbenazina tem uma cápsula de tamanho 3 ou menos.

[00093] Em outra modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica com uma cápsula de tamanho 2 ou menos e pelo menos 40 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, conforme medido como base livre. Em outra modalidade, a forma de dosagem unitária de 40 mg de valbenazina tem uma cápsula de tamanho 3 ou menos.

[00094] Em uma modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica com uma cápsula de tamanho 0 ou menos e pelo menos 120 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, conforme medido como base livre. Em outra modalidade, a forma de dosagem unitária de 120 mg de valbenazina tem uma cápsula de tamanho 1 ou menos. Em outra modalidade, a forma de dosagem unitária de 80 mg de valbenazina tem uma cápsula de tamanho 2 ou menos.

[00095] Em outra modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica com ditosilato de valbenazina, tendo um p/% em peso de pelo menos 35%. Em outra modalidade, o ditosilato de valbenazina tem um p/% em peso de pelo menos 38%. Em outra modalidade, o ditosilato de valbenazina tem um p/% em peso de pelo menos 40%. Em outra modalidade, a forma de dosagem unitária compreende ainda celulose microcristalina silicifica-

da, isomalte, hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado e estearato de magnésio.

[00096] Em uma modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica com ditosilato de valbenazina, tendo um p/% em peso de cerca de 40%, celulose microcristalina silicificada que tem um p/% em peso de cerca de 25%, isomalte com um p/% em peso de cerca de 20%, hidroxipropilmetilcelulose com um p/% em peso de cerca de 5%, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado com um p/% em peso de cerca de 7,5%, e estearato de magnésio tendo um p/% em peso de cerca de 2,5%.

[00097] É também proporcionada uma forma de dosagem unitária que compreende uma composição sólida aqui descrita.

[00098] Em algumas modalidades, a forma de dosagem unitária tem uma uniformidade de conteúdo estratificada média entre cerca de 99% e cerca de 100% com um desvio padrão da média menor que cerca de 3,5%.

[00099] Em algumas modalidades, a forma de dosagem unitária tem uma uniformidade de conteúdo estratificada média entre cerca de 99% e cerca de 100% com um erro padrão da média menor que cerca de 3,5%.

[000100] Em uma modalidade, é proporcionado um método de administração oral de uma forma de dosagem unitária de valbenazina ou ditosilato de valbenazina a um indivíduo com necessidade desse tratamento. Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico. Em uma modalidade, o indivíduo tem um distúrbio de movimento hiperkinético. Em outra modalidade, o distúrbio de movimento hiperkinético é discinesia tardia, síndrome de Tourette, doença de Huntington ou tiques.

[000101] Em algumas modalidades, o distúrbio do movimento hiperkinético é discinesia tardia. Em algumas modalidades, o distúrbio de

movimento hiperkinético é síndrome de Tourette. Em algumas modalidades, o distúrbio do movimento hiperkinético é doença de Huntington. Em algumas modalidades, o distúrbio do movimento hiperkinético são tiques.

[000102] Em algumas modalidades, o distúrbio do movimento hiperkinético é coreia associada à doença de Huntington. Em algumas modalidades, o distúrbio de movimento hiperkinético é ataxia, coreia, distonia, doença de Huntington, mioclonia, síndrome das pernas inquietas ou tremores.

[000103] Em algumas modalidades, o paciente foi determinado para ter síndrome da eliminação 22q11.2. Em algumas modalidades, o paciente é predisposto a desenvolver um distúrbio psiquiátrico devido a ter síndrome da eliminação 22q11.2. Em algumas modalidades, o paciente foi determinado ter haploinsuficiência COMT. Em algumas modalidades, o paciente é predisposto a desenvolver um distúrbio psiquiátrico devido a ter haploinsuficiência COMT.

[000104] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico é um distúrbio de movimento hiperkinético, transtorno de humor, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, mania em transtorno de humor, depressão em transtorno de humor, transtorno obsessivo-compulsivo refratário a tratamento, disfunção neurológica associada a síndrome de Lesch-Nyhan, agitação associada à doença de Alzheimer, síndrome do X Frágil ou síndrome de tremor-ataxia associada ao X Frágil, transtorno do espectro do autismo, síndrome de Rett ou coreia-acantocitose.

[000105] Em uma modalidade, é proporcionado um método para o tratamento de um distúrbio de movimento hiperkinético em um paciente com necessidade desse tratamento mediante administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz da forma de medicamento sólido de valbenazina ou ditosilato de valbenazina, como aqui

apresentada. Em outra modalidade, o distúrbio do movimento hiperkinético é discinesia tardia, síndrome de Tourette, doença de Huntington ou tiques.

[000106] É também proporcionada uma forma de dosagem unitária, tal como aqui descrita, para uso em um método de tratamento de uma doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico de um paciente com necessidade desse tratamento.

[000107] Na prática dos métodos aqui descritos, valbenazina ou sal farmaceuticamente aceitável desta pode ser administrada ao paciente durante um primeiro período de tempo seguido por um segundo período de tempo, em que valbenazina ou sal farmaceuticamente aceitável desta é administrada em um nível mais baixo durante o primeiro período de tempo do que durante o segundo período de tempo. O primeiro período de tempo pode ser, por exemplo, dias, semanas ou meses. Em uma modalidade, o primeiro período de tempo é uma semana. Quando administrado diariamente por via oral em forma de unidade de dosagem, valbenazina ou sal farmaceuticamente aceitável desta pode estar presente em uma primeira forma de unidade de dosagem em um nível de cerca de 40 mg, como medido como base livre. Após um período de tempo, tal como uma semana, uma segunda forma de unidade de dosagem oral diária pode então ser administrada. Por exemplo, valbenazina ou sal farmaceuticamente aceitável desta pode estar presente na segunda forma de unidade de dosagem em um nível de cerca de 80 mg, como medido como base livre.

[000108] Em uma modalidade, é proporcionado um *kit* com uma pluralidade de formas de dosagem unitária oral de uma composição farmacêutica sólida de valbenazina ou ditosilato de valbenazina em combinação com instruções para administração.

[000109] Em uma modalidade, é proporcionado um *kit* com uma pluralidade de formas de dosagem unitária oral de uma composição sólida

da de valbenazina ou ditosilato de valbenazina em combinação com instruções para administração.

[000110] Em uma modalidade, é proporcionado um método para produzir uma forma de dosagem unitária de ditosilato de valbenazina de acordo com a Figura 1.

[000111] É também proporcionado um processo para a preparação de uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, em que o processo compreende:

a) submeter a fragmentação uma mistura de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, pelo menos uma carga insolúvel em água e pelo menos um diluente solúvel em água;

b) misturar o produto da etapa a) com pelo menos um ligante e pelo menos um agente de desintegração;

c) determinar a uniformidade da mistura do produto da etapa b); e

d) misturar o produto da etapa b) com pelo menos um lubrificante apenas se a uniformidade da mistura satisfaz um critério predeterminado para produzir uma composição farmacêutica sólida de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta.

[000112] Em algumas modalidades, o processo compreende ainda as etapas de: e) determinar a densidade e/ou a distribuição de tamanhos das partículas do produto da etapa d); e f) submeter o produto da etapa d) a granulação seca para produzir grânulos de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, somente se a densidade e/ou a distribuição de tamanhos das partículas satisfazem um critério predeterminado.

[000113] Em algumas modalidades, o processo compreende ainda as etapas de: g) determinar a densidade e/ou distribuição de tamanhos das partículas do produto da etapa f); e h) misturar os grânulos da etapa f) com pelo menos um lubrificante, somente se a densidade e/ou a

distribuição de tamanhos das partículas satisfazem um critério predefinido.

[000114] Em algumas modalidades, o processo compreende ainda as etapas de: i) determinar a densidade e/ou a uniformidade da mistura do produto da etapa h); e j) encapsular o produto da etapa h) para produzir uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, unicamente se a densidade e/ou a uniformidade de mistura satisfazem um critério predefinido.

[000115] Em algumas modalidades, o processo compreende ainda a etapa de:

determinar a desintegração e/ou a uniformidade do conteúdo da forma de dosagem unitária.

[000116] Métodos para a determinação de desintegração, uniformidade do conteúdo, densidade, distribuição de tamanhos das partículas e uniformidade da mistura são conhecidos no estado da técnica, incluindo os métodos descritos *in U.S. Pharmacopeia* ("USP") 905 (*Uniformity of Dosage Units* (2016)); USP 711 (*Dissolution* (2011)); USP 616 (*Bulk Density and Tapped Density of Powders* (2015)); USP 429 (*Light Diffraction Measurement of Particle Size* (2016)); e USP 701 (*Disintegration* (2016)), cada um dos quais é aqui incorporado como referência para todos os fins.

[000117] É também proporcionado um processo para a preparação de uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, em que o processo compreende: encapsular a composição sólida, como aqui descrita, para produzir a forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta.

[000118] É também proporcionado um processo para a preparação de uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou

um sal farmaceuticamente aceitável desta, em que o processo compreende: encapsular uma mistura lubrificada para produzir uma composição sólida que compreende valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, em que a mistura lubrificada compreende grânulos de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um lubrificante.

[000119] Em algumas modalidades, a mistura lubrificada é preparada por um processo que compreende as etapas de: misturar pelo menos um lubrificante com grânulos de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, para produzir uma mistura lubrificada.

[000120] Em algumas modalidades, os grânulos de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, são preparados por um processo que compreende as etapas de: granular a seco uma mistura para produzir grânulos de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta. Em algumas modalidades, granular a seco uma mistura compreende alimentar por gravidade a mistura através do compactador a cilindros.

[000121] Em algumas modalidades, a mistura é preparada por um processo que compreende as etapas de: misturar pelo menos um lubrificante com uma mistura intragranular para produzir a mistura.

[000122] Em algumas modalidades, a mistura intragranular é preparada por um processo que compreende misturar uma pré-mistura com pelo menos um agente de desintegração e pelo menos um ligante para produzir a mistura intragranular.

[000123] Em algumas modalidades, a pré-mistura é preparada por um processo que compreende as etapas de: misturar valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, com pelo menos uma carga insolúvel em água e em pelo menos um diluente solúvel em água para produzir a pré-mistura.

[000124] É também proporcionado um processo para a preparação de uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, em que o processo compreende:

preparar uma dispersão de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, em pelo menos uma carga insolúvel em água e pelo menos um diluente solúvel em água para produzir uma pré-mistura;

misturar a pré-mistura com um ou mais excipientes para produzir uma mistura;

granular a mistura para produzir uma mistura granulada;

opcionalmente misturar a mistura granulada com um ou mais excipientes para produzir uma mistura lubrificada; e

encapsular a mistura lubrificada.

[000125] É também proporcionada uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, preparada por qualquer um dos processos aqui descritos.

[000126] É também proporcionada uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma densidade aparente de pelo menos cerca de 0,5 mg/mL.

[000127] É também proporcionada uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma densidade compactada de pelo menos cerca de 0,6 mg/mL.

[000128] É também proporcionada uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição só-

lida tem uma distribuição de tamanhos de partículas $d(0,9)$ inferior a 100 μm .

[000129] É também proporcionada uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 90% e cerca de 110%, com um desvio padrão relativo da uniformidade da mistura inferior a cerca de 2%. Em algumas modalidades, a composição sólida tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 95% e cerca de 105% com um desvio padrão relativo da uniformidade de mistura inferior a cerca de 2%.

[000130] É também proporcionada uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 90% e cerca de 110%, com um desvio padrão da uniformidade de mistura inferior a cerca de 2%. Em algumas modalidades, a composição sólida tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 95% e cerca de 105%, com um desvio padrão da uniformidade de mistura inferior a cerca de 2%.

[000131] Em algumas modalidades, a valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível que varia de cerca de 20-160 mg, medido como base livre. Em algumas modalidades, a valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 20 mg, como medido como base livre. Em algumas modalidades, a valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 40 mg, conforme medido como base livre. Em algumas modalidades, a valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 60 mg, conforme medido como base livre. Em algumas modalidades, a valbenazina, ou um sal farmaceuti-

camente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 80 mg, conforme medido como base livre. Em algumas modalidades, a valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável, está presente em um nível de cerca de 120 mg, como medido como base livre. Em algumas modalidades, a valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável, está presente em um nível de cerca de 160 mg como medido como base livre.

[000132] Em algumas modalidades, a composição sólida compreende valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido pela base livre, em um nível de pelo menos cerca de 35% p/p. Em algumas modalidades, a composição sólida compreende valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medida pela base livre, em um nível de pelo menos cerca de 38% p/p. Em algumas modalidades, a composição sólida compreende valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido pela base livre, em um nível de pelo menos cerca de 40% p/p. Em algumas modalidades, a composição sólida compreende valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido pela base livre, em um nível de pelo menos cerca de 45% p/p. Em algumas modalidades, a composição sólida compreende valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido pela base livre, em um nível de pelo menos cerca de 40% p/p.

[000133] Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina é um sal de tosilato. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina é ditosilato de valbenazina.

[000134] Em algumas modalidades, a composição sólida compreende grânulos da valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, os grânulos são preparados por granulação a

seco. Em algumas modalidades, os grânulos são preparados por compactação a cilindros.

[000135] Em algumas modalidades, a composição sólida compreende uma mistura de grânulos de valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável com pelo menos um lubrificante.

[000136] Em algumas modalidades, o pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é pelo menos um lubrificante. Em algumas modalidades, a composição sólida compreende pelo menos um lubrificante, em uma quantidade entre cerca de 0,25% e cerca de 5% p/p. Em algumas modalidades, a composição sólida compreende pelo menos um lubrificante em uma quantidade de cerca de 2,5% p/p. Em algumas modalidades, o pelo menos um lubrificante é escolhido a partir de estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, talco, amido e sílica defumada (dióxido de silício). Em algumas modalidades, o pelo menos um lubrificante é estearato de magnésio.

[000137] Em algumas modalidades, o pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é pelo menos um agente de desintegração. Em algumas modalidades, o pelo menos um agente de desintegração está presente em uma quantidade entre cerca de 1% e cerca de 10% p/p, tal como entre cerca de 2% e cerca de 9%, tal como entre cerca de 3% e cerca de 8%, tal como entre cerca de 4% e cerca de 8%, tal como entre cerca de 5% e cerca de 8%, tal como entre cerca de 6% e cerca de 8%, tal como entre cerca de 7% e cerca de 8%. Em algumas modalidades, o pelo menos um agente de desintegração está presente em uma quantidade de cerca de 7,5% p/p. Em algumas modalidades, o pelo menos um agente de desintegração é escolhido a partir de amido, ácido algínico, amidoglicolato de sódio, croscarmellose, crospovidona, celulose e sistemas efervescentes de carbonato-

ácido. Em algumas modalidades, o pelo menos um agente de desintegração é amido.

[000138] Em algumas modalidades, o pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é pelo menos um aglutinante. Em algumas modalidades, o pelo menos um ligante está presente em uma quantidade entre cerca de 0,5% e cerca de 5% p/p, tal como entre cerca de 2 e cerca de 5%, tal como entre cerca de 3% e cerca de 5%, tal como entre cerca de 4% e cerca de 5%. Em algumas modalidades, o pelo menos um ligante está presente em uma quantidade de cerca de 5% p/p. Em algumas modalidades, o pelo menos um ligante é escolhido a partir de hipromelose, polivinilpirrolidona, gomas naturais (por exemplo, goma de acácia), celulose microcristalina, metilcelulose, etilcelulose, sacarose, amido e gelatina. Em algumas modalidades, o pelo menos um ligante é hipromelose.

[000139] Em algumas modalidades, o pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é pelo menos um diluente solúvel em água. Em algumas modalidades, o pelo menos um diluente solúvel em água está presente em uma quantidade entre cerca de 20% e cerca de 95% p/p, tal como entre cerca de 20% e cerca de 80%, tal como entre cerca de 20% e cerca de 60%, tal como entre cerca de 20% e cerca de 40%. Em algumas modalidades, o pelo menos um diluente solúvel em água está presente em uma quantidade de cerca de 20% p/p. Em algumas modalidades, o pelo menos um diluente solúvel em água é escolhido de lactose, manitol, isomalte, sacarose, dextrose e sorbitol. Em algumas modalidades, o pelo menos um diluente solúvel em água é isomalte.

[000140] Em algumas modalidades, o pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é pelo menos uma carga insolúvel em água. Em algumas modalidades, o pelo menos uma carga insolúvel está presente em uma quantidade entre cerca de 20% e cerca de 95%

p/p, tal como entre cerca de 20% e cerca de 80%, tal como entre cerca de 20% e cerca de 60%, tal como foi cerca de 20% e cerca de 40%. Em algumas modalidades, o pelo menos uma carga insolúvel está presente em uma quantidade de cerca de 25% p/p. Em algumas modalidades, o pelo menos uma carga solúvel em água é escolhida a partir de celulose microcristalina, amido, fosfato dicálcico di-hidratado e carbonato de cálcio. Em algumas modalidades, o pelo menos uma carga solúvel em água é celulose microcristalina.

[000141] Em algumas modalidades, a composição sólida é uma composição farmacêutica sólida.

[000142] É também proporcionado um produto de dosagem oral que compreende a composição sólida aqui descrita.

[000143] É também proporcionada uma forma de dosagem unitária preparada a partir de uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma densidade aparente de pelo menos cerca de 0,5 mg/mL.

[000144] É também proporcionada uma forma de dosagem unitária preparada a partir de uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma densidade compactada de pelo menos cerca de 0,6 mg/mL.

[000145] É também proporcionada uma forma de dosagem unitária preparada a partir de uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma distribuição de tamanhos de partículas $d(0,9)$ inferior a 100 μm .

[000146] É também proporcionada uma forma de dosagem unitária preparada a partir de uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente

farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 90% e cerca de 110%, com um desvio padrão relativo da uniformidade de mistura menor que cerca de 2%.

[000147] É também proporcionada uma forma de dosagem unitária preparada a partir de uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que a composição sólida tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 90% e cerca de 110%, com um desvio padrão da uniformidade de mistura menor que cerca de 2%.

[000148] Em uma modalidade, é proporcionada uma composição de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, celulose microcristalina silicificada, isomalte, hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado e estearato de magnésio. Em outra modalidade, a composição tem propriedades adequadas para a fabricação de unidade de dosagem, incluindo desaglomeração, fluxo de grânulos, mistura, uniformidade, compressão, características de encapsulação, parâmetros de granulação a seco e características granulares.

[000149] Características físicas dos grânulos e uma mistura final lubrificada incluem densidades aparente e compactadas, fluidez e distribuição de tamanhos das partículas (PSD). Em uma modalidade, a composição tem uniformidade de mistura para misturas finais lubrificadas, uniformidade de peso de enchimento por encapsulação e perfis de dissolução e uniformidade de conteúdo. Conteúdo e uniformidade de unidades de dosagem são preparados por desaglomeração adequada e subsequente dispersão do fármaco em isomalte e diluentes de celulose microcristalina silicificada. Parâmetros de processamento inadequados podem resultar em fraca fluidez e compressibilidade dos grânulos, o que pode ter impacto na encapsulação.

[000150] A mistura é realizada em um ambiente controlado que minimiza a exposição a umidade. Mistura inadequada pode ter impacto sobre o conteúdo e a uniformidade das unidades de dosagem. Por fim, mistura com estearato de magnésio hidrofóbico pode ter impacto na dissolução.

[000151] Cada um e todos de processo, método, composição ou uso aqui descritos incluem opcionalmente a limitação "em que a forma de dosagem oral não é uma cápsula que compreende base livre de 80 mg de valbenazina em combinação com hipromelose, isomalte, estearato de magnésio, amido pré-gelatinizado e celulose microcristalina silicificada".

[000152] Cada um e todos de processo, método, composição ou uso aqui descritos incluem opcionalmente a limitação "em que a forma de dosagem oral não é uma cápsula que compreende base livre de 40 mg de valbenazina em combinação com dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, manitol e amido pré-gelatinizado".

[000153] Cada um e todos de processo, método, composição ou uso aqui descritos incluem opcionalmente a limitação "em que a forma de dosagem oral não é uma cápsula que compreende base livre de 80 mg de valbenazina em combinação com manitol, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado, sílica defumada e estearato de magnésio.

[000154] Cada um e todos de processo, método, composição ou uso aqui descritos incluem opcionalmente a limitação "em que a forma de dosagem oral não é uma cápsula que compreende base livre de 40 mg de valbenazina em combinação com manitol, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado, sílica defumada e estearato de magnésio.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

Preparação de Cápsulas Contendo 80 mg de Valbenazina

[000155] Cápsulas contendo 80 mg de valbenazina (medida como base livre) podem ser preparadas de acordo com o procedimento des-

crito abaixo, e a composição de comprimidos exemplificativos está listada na Tabela 2. Um diagrama de fluxo do processo de fabricação para Cápsulas de Valbenazina, 80 mg, o que compreende operações unitárias de baixo cisalhamento (tamboração) de mistura, rastreio, compactação por cilindros e encapsulação, é apresentado na Figura 1.

Tabela 2

Componente	Quantidade de 80 mg cápsula		Função
	(mg/cápsula)	% (p/p)	
Ditosilato de valbenazina	145,80	40,0	Ativo
Celulose Microcristalina Silicificada	91,25	25,0	Diluyente
Isomalte	73,00	20,0	Diluyente
Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado	27,38	7,5	Agente de desintegração
Hidroxipropilmetilcelulose	18,25	5,0	Ligante
Estearato de magnésio	9,12	2,5	Lubrificante
Peso Total da Cápsula Cheia	364,80	100,00	-
Cápsula de gelatina dura – Tamanho N° 1	1	-	Invólucro

[000156] Ditosilato de valbenazina, celulose microcristalina silicificada (USP), isomalte (USNF), amido de milho parcialmente pré-gelatinizado (USNF), hidroxipropilmetilcelulose (USNF) e estearato de magnésio (USNF) foram pesados de acordo com as quantidades na Tabela 2.

Papel de parede:

[000157] Isomalte foi transferido para uma caixa de armazenagem para mistura através de um moinho de triagem equipada com uma tela de 813 µm ou tela equivalente de furos redondos. O componente isomalte peneirado foi então misturado.

Pré-Mistura e Seleção:

[000158] Os seguintes componentes foram transferidos para a caixa de armazenagem através de um moinho de triagem equipada com uma tela de ~813 µm ou tela equivalente de furos redondos:

- a. Ditosilato de valbenazina

b. Celulose microcristalina silicificada ("SMCC")

[000159] Os componentes foram então misturados.

Desaglomeração:

[000160] A mistura foi transferida a vácuo através de um tanque-tampão equipado com uma tela de ~813 µm ou tela equivalente de furos redondos.

Pré-mistura Nº 2:

[000161] Os componentes selecionados foram novamente misturados.

Mistura Intragranular:

[000162] Os seguintes componentes foram então transferidos para a caixa de armazenagem através de um moinho de triagem equipada com uma tela de ~813 µm ou tela equivalente de furos redondos:

a. Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado

b. Hidroxipropilmetilcelulose

[000163] Os componentes foram por conseguinte misturados. Desaglomeração inadequada e subsequente dispersão de ditosilato de valbenazina em isomalte e diluente SMCC podem potencialmente afetar o conteúdo e a uniformidade de unidades de dosagem.

Mistura Lubrificante:

[000164] Estearato de magnésio foi peneirado manualmente (crivo de ~1 mm) (quantidade intragranular ajustada conforme necessário, com base no rendimento da mistura de pré-lubrificada - limite de 98%) na caixa de armazenagem aberta para mistura. Os componentes foram então misturados. A saída desejada para essa etapa é fluidez melhorada com aumento das densidades aparente e compactada e melhor distribuição de tamanhos das partículas.

Compactação a Cilindros:

[000165] A mistura foi em seguida alimentada por gravidade através de um compactador a cilindros com um moinho de triagem de 0,8-1,0

mm. As características de mistura são fatores importantes a serem considerados para quão bem a mistura será manipulada durante a encapsulação. Parâmetros de processamento inadequados podem resultar em fluxo e compressibilidade pobres dos grânulos que afetam a encapsulação. A elevada solubilidade do API e excipientes não deve influenciar a dissolução. Todas as misturas de compactação a cilindros mostraram melhoria nas propriedades de mistura intragranular iniciais, o que sustenta melhor uniformidade do peso da cápsula.

Mistura Lubrificante Final:

[000166] Estearato de magnésio foi peneirado manualmente (crivo de ~1 mm) (quantidade a ser ajustada conforme necessário, com base no rendimento da mistura pré-lubrificada - limite de 98%) na caixa de armazenagem aberta para mistura. Os componentes foram então misturados. A saída desejada para essa etapa é uma mistura final lubrificada uniforme e de escoamento livre para encapsulação. Mistura inadequada pode causar impacto no conteúdo e na uniformidade das unidades de dosagem. A mistura com estearato de magnésio hidrofóbico pode ter impacto na dissolução. A mistura é efetuada em um ambiente controlado que minimiza a exposição a umidade.

Encapsulação:

[000167] A mistura lubrificada foi transferida para uma máquina de encapsulação automática e encapsulada em uma cápsula de tamanho 1. Configuração incorreta do equipamento de encapsulação pode afetar a aparência do invólucro da cápsula cheia. O peso de enchimento da cápsula pode afetar o conteúdo e a uniformidade da dose. Compressão com obstrução do enchimento da cápsula pode afetar a dissolução e a uniformidade peso de enchimento de peso/uniformidade do conteúdo.

[000168] A encapsulação é efetuada em um ambiente controlado que minimiza a exposição a umidade.

[000169] Foi realizada remoção da poeira e detecção de metal do produto e este foi verificado quanto ao peso.

EXEMPLO 2

Preparação de Cápsulas de 80 mg de Valbenazina Com Formulação do Estado da Técnica

[000170] Uma estratégia de formulação de dose de 80 mg tentou utilizar a formulação conhecida de encapsulação direta em cápsulas de 40 mg. Foram feitos esforços para encher uma cápsula de tamanho 0 com duas vezes a quantidade da mistura em pó de 40 mg para obter uma cápsula de 80 mg, como mostrado na Tabela 3.

Tabela 3

Componente	Quantidade de 80mg cápsula		Função
	(mg/cápsula)	% (p/p)	
Ditosilato de valbenazina	146,0	28,21	Ativo
Manitol	320,0	61,82	Diluyente
Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado	40,0	7,73	Agente de desintegração
Sílica defumada	6,4	1,24	Antiaderente
Estearato de magnésio	2,4	1,00	Lubrificante
Peso Total da Cápsula Cheia	517,6	100,00	-
Cápsula de gelatina dura – Tamanho N° 0	1	-	Invólucro

[000171] Ditosilato de valbenazina, manitol (USP), amido de milho parcialmente pré-gelatinizado (USNF), sílica defumada (USNF) e estearato de magnésio (USNF) foram pesados de acordo com os valores da Tabela 3. Uma porção do manitol (1/4) foi transferida para uma caixa de armazenagem para mistura através de um moinho de triagem equipada com uma tela de ~0,8 µm ou tela equivalente de furos redondos. O componente manitol peneirado foi então misturado.

Pré-Mistura e Seleção:

[000172] Os seguintes componentes foram transferidos para a caixa de armazenagem através de um moinho de triagem equipada com uma tela de ~0,8 µm ou tela equivalente de furos redondos.

a. Ditosilato de valbenazina

- b. Sílica defumada
- c. Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado
- d. Manitol restante (3/4) - (o ajuste do peso de manitol para

compensar ensaio DS é realizado nesta fração)

[000173] Os componentes foram misturados e em seguida transferidos para sacos de polietileno (PE). A pré-mistura foi transferida para uma caixa de armazenagem para mistura através de um moinho de triagem equipada com uma tela de ~0,8 µm ou tela equivalente de furos redondos.

Mistura Lubrificante Final:

[000174] Estearato de magnésio (quantidade a ser ajustada conforme necessário, com base no rendimento da mistura pré-lubrificada – limite de 98%) foi selecionado manualmente (crivo de -1 mm) para a caixa de armazenagem aberta para mistura. Os componentes foram então misturados.

Encapsulação:

[000175] Os esforços para encher uma cápsula de tamanho 0 foram infrutíferos. Não foi possível comprimir o pó o suficiente em um compacto que se encaixaria em um invólucro de cápsula de tamanho 0.

[000176] As várias modalidades descritas acima podem ser combinadas para fornecer outras modalidades. Este pedido também reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório U.S. N° 62/561629, depositado em 21 de setembro de 2017, e do Pedido de Patente Provisório U.S. N° 62/564951, depositado em 28 de setembro de 2017, os quais são aqui incorporados na íntegra como referência. Todas as patentes U.S., publicações de pedidos de patentes U.S., publicações de patentes U.S., patentes estrangeiras, publicações de patentes estrangeiras e publicações de não patentes referidas neste relatório descritivo e/ou listadas na Folha de Dados de Pedidos são aqui incorporados como referência, na íntegra. Aspectos das modalidades podem ser modifi-

cados, se necessário, para empregar conceitos das várias patentes, pedidos e publicações para fornecer ainda outras modalidades.

[000177] Essas e outras alterações podem ser feitas nas modalidades à luz da descrição acima detalhada. Em geral, nas reivindicações seguintes, os termos usados não devem ser interpretados para limitar as reivindicações às modalidades específicas descritas no relatório descritivo e nas reivindicações, mas devem ser interpretados de modo a incluir todas as possíveis modalidades, juntamente com o escopo completo de equivalentes aos quais essas reivindicações têm direito. Consequentemente, as reivindicações não são limitadas pela descrição.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica sólida caracterizada por compreender:

valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta;
celulose microcristalina silicificada;
isomalte;
hidroxipropilmetilcelulose;
amido de milho parcialmente pré-gelatinizado; e
estearato de magnésio.

2. Composição farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina é ditosilato de valbenazina.

3. Composição farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível que varia de cerca de 20-160 mg, conforme medido como base livre.

4. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 20 mg, como medido como base livre.

5. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 40 mg, como medido como base livre.

6. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 60 mg, como medido como base livre.

7. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que val-

benazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 80 mg, como medido como base livre.

8. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 120 mg, como medido como base livre.

9. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 160 mg, como medido como base livre.

10. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que di-tosilato de valbenazina está presente em um nível de pelo menos 30% em peso do peso total da forma de dosagem unitária.

11. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que di-tosilato de valbenazina está presente em um nível de pelo menos 35% em peso do peso total da forma de dosagem unitária.

12. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que di-tosilato de valbenazina está presente em um nível de pelo menos 38% em peso do peso total da forma de dosagem unitária.

13. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que di-tosilato de valbenazina está presente em um nível de pelo menos 40% em peso do peso total da forma de dosagem unitária.

14. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que di-tosilato de valbenazina está presente em um nível de pelo menos 45% em peso do peso total da forma de dosagem unitária.

15. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica sólida está em forma de dosagem unitária adequada para administração oral.

16. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que a forma de unidade de dosagem é formulada para dosagem uma vez ao dia.

17. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem unitária está na forma de cápsula.

18. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que a forma de cápsula compreende uma cápsula de tamanho 0 ou menos.

19. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que a forma de cápsula compreende uma cápsula de tamanho 1.

20. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que a cápsula tem pelo menos 80% de dissolução em 30 minutos em um aparelho de Dissolução em Almofada USP Método 2 e meio de HCl a 0,1 N.

21. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica sólida tem uma densidade aparente de pelo menos cerca de 0,5 mg/mL.

22. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica sólida tem uma densidade compactada de pelo menos cerca de 0,6 mg/mL.

23. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizada pelo fato de que o ditosilato de valbenazina tem uma distribuição de tamanhos de partículas $d(0,9)$ inferior a 100 μm .

24. Produto de dosagem oral caracterizado pelo fato de que compreende a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 23.

25. Forma de dosagem unitária, caracterizada pelo fato de que compreende uma cápsula de tamanho 1 ou menos e pelo menos 80 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido como base livre.

26. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que compreende uma cápsula de tamanho 2 ou menos.

27. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 25 ou 26, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina é ditosilato de valbenazina.

28. Forma de dosagem unitária, caracterizada pelo fato de que compreende uma cápsula de tamanho 2 ou inferior e pelo menos 20 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido como base livre.

29. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos 40 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido como base livre.

30. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos 60 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido como base livre.

31. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 30, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina é ditosilato de valbenazina.

32. Forma de dosagem unitária, caracterizada pelo fato de que compreende uma cápsula de tamanho 0 ou menos e pelo menos 120 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido como base livre.

33. Forma de dosagem unitária, caracterizada pelo fato de que compreende ditosilato de valbenazina com um p/% em peso de pelo menos 35%.

34. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o ditosilato de valbenazina tem um p/% em peso de pelo menos 38%.

35. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o ditosilato de valbenazina tem um p/% em peso de pelo menos 40%.

36. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 35, caracterizada pelo fato de que compreende ainda:

celulose microcristalina silicificada;

isomalte;

hidroxipropilmetilcelulose;

amido de milho parcialmente pré-gelatinizado; e

estearato de magnésio.

37. Forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

ditosilato de valbenazina com um p/% em peso de cerca de 40%;

celulose microcristalina silicificada com um p/% em peso de cerca de 25%;

isomalte com um p/% em peso de cerca de 20%;

hidroxipropilmetilcelulose com um p/% em peso de cerca de 5%;

amido de milho parcialmente pré-gelatinizado tendo um p/% em peso de cerca de 7,5%; e

estearato de magnésio tendo um p/% em peso de cerca de 2,5%.

38. Método caracterizado por compreender a administração oral de uma forma de dosagem unitária da composição farmacêutica sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 37 a um indivíduo com necessidade desse tratamento.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem uma doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico.

40. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um transtorno do movimento hiperkinético.

41. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem discinesia tardia.

42. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem síndrome de Tourette.

43. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem doença de Huntington.

44. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem tiques.

45. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem coreia associada à doença de Huntington.

46. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem ataxia, coreia, distonia, espasmo hemifacial, doença TON, mioclonia, síndrome das pernas inquietas ou tremores.

47. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem distúrbio do movimento hiperkinético, transtorno de humor, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, mania em transtorno de humor, depressão em transtorno de humor, transtorno obsessivo-compulsivo refratário a tratamento, disfunção neurológica associada a síndrome de Lesch-Nyhan, agitação associada à doença de Alzheimer, síndrome do X frágil ou síndrome de tremor-ataxia associada ao X frágil, transtorno do espectro do autismo, síndrome de Rett ou coreia-acantocitose.

48. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 47, caracterizado pelo fato de que a administração oral compreende a administração de uma primeira forma de dosagem unitária ao indivíduo, seguida por administração de uma segunda forma de dosagem unitária ao indivíduo, em que valbenazina ou sal farmacologicamente aceitável desta está presente na primeira forma de dosagem unitária em um nível menor do que aquele presente na segunda forma de dosagem unitária.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que valbenazina ou sal farmacologicamente aceitável desta está presente na primeira forma de dosagem unitária em um nível de cerca de 40 mg, como medido como base livre.

50. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48 a 49, caracterizado pelo fato de que valbenazina ou sal farmacologicamente aceitável desta está presente na segunda forma de dosagem unitária em um nível de cerca de 80 mg, como medido como base livre.

51. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48 a 50, caracterizado pelo fato de que a primeira forma de dosagem unitária é administrada ao indivíduo durante dias, semanas ou meses antes da administração da segunda forma de dosagem unitária ao indivíduo.

52. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48 a 51, caracterizado pelo fato de que a primeira forma de dosagem unitária é administrada ao indivíduo diariamente, durante uma semana antes da administração da segunda forma de dosagem unitária ao indivíduo.

53. Método para o tratamento de uma doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico em um paciente com necessidade desse tratamento, método este caracterizado por compreender a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, do produto de dosagem oral como definido na reivindicação 24, ou da forma de dosagem unitária como definida em qualquer uma das reivindicações 25 a 37.

54. Método para o tratamento de um transtorno do movimento hipercinético em um paciente com necessidade desse tratamento, método este caracterizado por compreender a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, do produto de dosagem oral como definido na reivindicação 24, ou da forma de dosagem unitária como definida em qualquer uma das reivindicações 25 a 37.

55. Método, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico é um transtorno do movimento hipercinético, transtorno de humor, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, mania em trans-

torno de humor, depressão em transtorno do humor, transtorno obsessivo-compulsivo refratário a tratamento, disfunção neurológica associada a síndrome de Lesch-Nyhan, agitação associada à doença de Alzheimer, síndrome do X Frágil ou síndrome de tremor-ataxia associada ao X frágil, transtorno do espectro do autismo, síndrome de Rett ou coreia-acantocitose.

56. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hiperkinético é discinesia tardia.

57. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hiperkinético é síndrome de Tourette.

58. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hiperkinético é doença de Huntington.

59. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hiperkinético são tiques.

60. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hiperkinético é coreia associada à doença de Huntington.

61. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hiperkinético é ataxia, coreia, distonia, doença de Huntington, espasmo hemifacial, mioclonia, síndrome das pernas inquietas ou tremores.

62. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o paciente foi determinado ter síndrome da eliminação 22q11.2.

63. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o paciente está predisposto a desenvolver um dis-

túrbio psiquiátrico devido ao paciente ter síndrome da eliminação 22q11.2.

64. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o paciente foi determinado ter haploinsuficiência do COMT.

65. Método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que o paciente está predisposto a desenvolver um distúrbio psiquiátrico devido ao indivíduo apresentar haploinsuficiência do COMT.

66. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 65, caracterizado pelo fato de que valbenazina ou sal farmacologicamente aceitável desta é administrada ao paciente durante um primeiro período de tempo, seguido por um segundo período de tempo, e em que valbenazina ou sal farmacologicamente aceitável é administrada em um nível mais baixo durante o primeiro período de tempo do que no segundo período de tempo.

67. Método, de acordo com a reivindicação 66, caracterizado pelo fato de que valbenazina ou sal farmacologicamente aceitável desta é administrada durante o primeiro período de tempo em uma forma de dosagem unitária diária que compreende valbenazina ou sal farmacologicamente aceitável desta, em um nível de cerca de 40 mg, como medido como base livre.

68. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 67, caracterizado pelo fato de que valbenazina ou sal farmacologicamente aceitável desta é administrada durante o segundo período de tempo em forma de unidade de dosagem diária que compreende valbenazina ou um sal farmacologicamente aceitável desta, em um nível de cerca de 80 mg, como medido como base livre.

69. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 68, caracterizado pelo fato de que o primeiro período de tempo são dias, semanas ou meses.

70. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 69, caracterizado pelo fato de que o primeiro período de tempo é uma semana.

71. *Kit* caracterizado pelo fato de que compreende uma pluralidade do produto de dosagem oral como definido na reivindicação 24 ou da forma de dosagem unitária como definida em qualquer uma das reivindicações 25 a 37, em combinação com instruções para administração.

72. Método para produzir uma forma de dosagem unitária de ditosilato de valbenazina, caracterizado por compreender as etapas da Figura 1.

73. Composição caracterizada por compreender:
valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta;
celulose microcristalina silicificada;
isomalte;
hidroxipropilmetilcelulose;
amido de milho parcialmente pré-gelatinizado; e
estearato de magnésio.

74. Composição sólida de valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, caracterizada pelo fato de que tem uma densidade aparente de pelo menos cerca de 0,5 mg/mL.

75. Composição sólida de valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, caracterizada pelo fato de que tem uma densidade compactada de pelo menos cerca de 0,6 mg/mL.

76. Composição sólida de valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, caracterizada pelo fato de que tem uma distribuição de tamanhos de partículas $d(0,9)$ inferior a 100 μm .

77. Composição sólida de valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, caracterizada pelo fato de que tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 90% e cerca de 110%, com um desvio padrão relativo da uniformidade de mistura menor que cerca de 2%.

78. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 77, caracterizada pelo fato de que tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 95% e cerca de 105%, com um desvio padrão relativo da uniformidade de mistura menor que cerca de 2%.

79. Composição sólida de valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, caracterizada pelo fato de que tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 90% e cerca de 110%, com um desvio padrão da uniformidade de mistura inferior a cerca de 2%.

80. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 79, caracterizada pelo fato de que tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 95% e cerca de 105%, com um desvio padrão da uniformidade de mistura inferior a cerca de 2%.

81. Composição sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 80, caracterizada pelo fato de que a valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, está presente em um nível que varia de cerca de 20-160 mg, como medido como base livre.

82. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que a valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 20 mg, como medido como base livre.

83. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que a valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 40 mg, como medido como base livre.

84. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que a valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 60 mg, como medido como base livre.

85. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que a valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 80 mg, como medido como base livre.

86. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que a valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 120 mg, como medido como base livre.

87. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que a valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, está presente em um nível de cerca de 160 mg, como medido como base livre.

88. Composição sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 87, caracterizada pelo fato de que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, como medida pela base livre, em um nível de pelo menos cerca de 35% p/p.

89. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 88, caracterizada pelo fato de que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, como medida pela base livre, em um nível de pelo menos cerca de 38% p/p.

90. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 88, caracterizada pelo fato de que compreende valbenazina, ou um sal

farmaceuticamente aceitável desta, como medida pela base livre, em um nível de pelo menos cerca de 40% p/p.

91. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 88, caracterizada pelo fato de que compreende valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medida pela base livre, em um nível de pelo menos cerca de 45% p/p.

92. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 88, caracterizada pelo fato de que compreende valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medida pela base livre, em um nível de cerca de 40% p/p.

93. Composição sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 92, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina é um sal de tosilato.

94. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 93, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina é ditosilato de valbenazina.

95. Composição sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 94, caracterizada pelo fato de que compreende grânulos da valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e o pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

96. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 95, caracterizada pelo fato de que os grânulos são preparados por granulação a seco.

97. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 96, caracterizada pelo fato de que os grânulos são preparados por compactação a cilindros.

98. Composição sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 95 a 97, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura dos grânulos de valbenazina, ou um sal farmaceutica-

mente aceitável desta, e o pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, com pelo menos um lubrificante.

99. Composição sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 98, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável é pelo menos um lubrificante.

100. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 99, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um lubrificante em uma quantidade entre cerca de 0,25% e cerca de 5% p/p.

101. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 99 ou 100, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um lubrificante é escolhido a partir de estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, talco, amido e sílica defumada (dióxido de silício).

102. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 101, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um lubrificante é estearato de magnésio.

103. Composição sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 102, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável é pelo menos um agente de desintegração.

104. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 103, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente de desintegração está presente em uma quantidade entre cerca de 1% e cerca de 10% p/p.

105. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 103 ou 104, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente de desintegração é escolhido a partir de amido, ácido algínico, amido-glicolato de sódio, croscarmelose, crospovidona, celulose e sistemas efervescentes carbonato-ácido.

106. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 105, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente de desintegração é amido.

107. Composição sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 106, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é pelo menos um ligante.

108. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 107, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um ligante está presente em uma quantidade entre cerca de 0,5% e cerca de 5% p/p.

109. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 107 ou 108, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um ligante é escolhido a partir de hipromelose, polivinilpirrolidona, gomas naturais (por exemplo, goma de acácia), celulose microcristalina, metilcelulose, etilcelulose, sacarose, amido e gelatina.

110. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 109, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um ligante é hipromelose.

111. Composição sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 110, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é pelo menos um diluente solúvel em água.

112. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 111, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um diluente solúvel em água está presente em uma quantidade entre cerca de 20% e cerca de 95% p/p.

113. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 111 ou 112, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um diluente solúvel em água é escolhido entre lactose, manitol, isomalte, sacarose, dextrose e sorbitol.

114. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 113, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um diluente solúvel em água é isomalte.

115. Composição sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 114, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é pelo menos uma carga insolúvel em água.

116. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 115, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma carga insolúvel está presente em uma quantidade entre cerca de 20% e cerca de 95% p/p.

117. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 114 ou 115, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma carga solúvel em água é escolhida a partir de celulose microcristalina, amido, fosfato dicálcico di-hidratado e carbonato de cálcio.

118. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 116, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma carga solúvel em água é celulose microcristalina.

119. Composição farmacêutica sólida, caracterizada por compreender:

- valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta;
- pelo menos uma carga insolúvel em água;
- pelo menos um diluente solúvel em água;
- pelo menos um ligante;
- pelo menos um agente de desintegração; e
- pelo menos um lubrificante.

120. Composição farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 119, caracterizada pelo fato de que o sal farmacologicamente aceitável de valbenazina é um sal de tosilato.

121. Composição farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 120, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina é tosilato de valbenazina.

122. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 119 -a 121, caracterizada pelo fato de que tem uma densidade aparente de pelo menos cerca de 0,5 mg/mL.

123. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 119 a 122, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica sólida tem uma densidade compactada de pelo menos cerca de 0,6 mg/mL.

124. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 119 a 123, caracterizada pelo fato de que tem uma distribuição de tamanhos de partículas $d(0,9)$ inferior a 100 μm .

125. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 119 a 124, caracterizada pelo fato de que tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 90% e cerca de 110%, com um desvio padrão relativo da uniformidade de mistura menor que cerca de 2%.

126. Composição farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 125, caracterizada pelo fato de que tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 95% e cerca de 105%, com um desvio padrão relativo da uniformidade de mistura inferior a cerca de 2%.

127. Composição farmacêutica sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 119 a 124, caracterizada pelo fato de que tem uma uniformidade de mistura entre cerca de 90% e cerca de 110%, com um desvio padrão da uniformidade de mistura inferior a cerca de 2%.

128. Composição sólida, de acordo com a reivindicação 127, caracterizada pelo fato de que tem uma uniformidade de mistura

entre cerca de 95% e cerca de 105%, com um desvio padrão da uniformidade de mistura menor que cerca de 2%.

129. Produto de dosagem oral caracterizado pelo fato de que compreende a composição como definida em qualquer uma das reivindicações 74 a 128.

130. Forma de dosagem unitária, caracterizada por compreender a composição sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 74 a 128.

131. Forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica, caracterizada por compreender:

ditosilato de valbenazina com um p/% em peso de cerca de 40%;

pelo menos uma carga insolúvel em água tendo um p/% em peso de cerca de 25%;

pelo menos um diluente solúvel em água tendo um p/% em peso de cerca de 20%;

pelo menos um ligante que possui um p/% em peso de cerca de 5%;

pelo menos um agente de desintegração com um p/% em peso de cerca de 7,5%; e

pelo menos um lubrificante com um p/% em peso de cerca de 2,5%.

132. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 130 ou 131, caracterizada pelo fato de que compreende uma cápsula de tamanho 1 ou menos e pelo menos 80 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido como base livre.

133. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 130 ou 131, caracterizada pelo fato de que compreende uma cápsula de tamanho de 2 ou menos.

134. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 130 ou 131, caracterizada pelo fato de que compreende uma cápsula de tamanho 2 ou inferior e pelo menos 20 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido como base livre.

135. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 130 ou 131, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos 40 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido como base livre.

136. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 130 ou 131, caracterizada pelo fato de que compreende uma cápsula de tamanho 0 ou menos e pelo menos 120 mg de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como medido como base livre.

137. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 130 a 136, caracterizada pelo fato de que possui uma uniformidade de conteúdo estratificada média entre cerca de 99% e cerca de 100%, com um desvio padrão da média inferior a cerca de 3,5%.

138. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 130 a 136, caracterizada pelo fato de que possui uma uniformidade de conteúdo estratificada média entre cerca de 99% e cerca de 100%, com um erro padrão da média menor que cerca de 3,5%.

139. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 130 a 138, caracterizada pelo fato de que tem um perfil de dissolução de pelo menos 80% de dissolução em 30 minutos em um aparelho de Dissolução em Almofada USP Método 2 e meio de N HCl 0,1.

140. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 130 a 139, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina é um sal de tosilato.

141. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 140, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de valbenazina é tosilato de valbenazina.

142. Processo para a preparação de uma composição sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) submeter a fragmentação uma mistura de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, pelo menos uma carga insolúvel em água e pelo menos um diluente solúvel em água;

b) misturar o produto da etapa a) com pelo menos um ligante e pelo menos um agente de desintegração;

c) determinar a uniformidade da mistura do produto da etapa b); e

d) misturar o produto da etapa b) com pelo menos um lubrificante apenas se a uniformidade da mistura satisfaz um critério predeterminado para produzir uma composição farmacêutica sólida de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

143. Processo, de acordo com a reivindicação 142, caracterizado por compreender ainda:

e) determinar a densidade e/ou a distribuição de tamanhos das partículas do produto da etapa d); e

f) submeter o produto da etapa d) a granulação seca para produzir grânulos de valbenazina, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, somente se a densidade e/ou a distribuição de tamanhos das partículas satisfazem um critério predeterminado.

144. Processo, de acordo com a reivindicação 143, caracterizado por compreender ainda:

g) determinar a densidade e/ou a distribuição de tamanhos das partículas do produto da etapa f); e

h) misturar os grânulos da etapa f) com pelo menos um lubrificante, somente se a densidade e/ou a distribuição de tamanhos das partículas satisfazem um critério predeterminado.

145. Processo, de acordo com a reivindicação 144, caracterizado por compreender ainda:

i) determinar a densidade e/ou a uniformidade da mistura do produto da etapa h); e

j) encapsular o produto da etapa h) para produzir uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, unicamente se a densidade e/ou a uniformidade da mistura satisfazem um critério predeterminado.

146. Processo, de acordo com a reivindicação 145, caracterizado por compreender ainda determinar a desintegração e/ou a uniformidade do conteúdo da forma de dosagem unitária.

147. Forma de dosagem unitária, caracterizada pelo fato de que é preparada pelo processo de acordo com a reivindicação 146.

148. Processo para a preparação de uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, processo este caracterizado pelo fato de que compreende:

encapsular a composição sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 74 a 128, para produzir a forma de dosagem unitária que compreende o valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta.

149. Forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, caracterizada pelo fato de que é preparada pelo processo como definido na reivindicação 148.

150. Processo para a preparação de uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, processo este caracterizado pelo fato de que compreende:

encapsular uma mistura lubrificada para produzir uma composição sólida que compreende valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta,

em que a mistura lubrificada compreende grânulos de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e pelo menos um lubrificante.

151. Processo, de acordo com a reivindicação 150, caracterizado pelo fato de que a mistura lubrificada é preparada por um processo que compreende as etapas de: misturar pelo menos um lubrificante com grânulos de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, para produzir uma mistura lubrificada.

152. Processo, de acordo com a reivindicação 151, caracterizado pelo fato de que os grânulos de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, são preparados por um processo que compreende as etapas de: granular a seco uma mistura para produzir grânulos de valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta.

153. Processo, de acordo com a reivindicação 152, caracterizado pelo fato de que a granulação a seco de uma mistura compreende alimentar por gravidade a mistura através do compactador a cilindros.

154. Processo, de acordo com a reivindicação 152 ou 153, caracterizado pelo fato de que a mistura é preparada por um processo que compreende as etapas de: misturar pelo menos um lubrificante com uma mistura intragranular para produzir a mistura.

155. Processo, de acordo com a reivindicação 154, caracterizado pelo fato de que a mistura intragranular é preparada por um processo que compreende misturar uma pré-mistura com pelo menos um agente de desintegração e pelo menos um ligante para produzir a mistura intragranular.

156. Processo, de acordo com a reivindicação 155, caracterizado pelo fato de que a pré-mistura é preparada por um processo que compreende as etapas de: misturar valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, com pelo menos uma carga insolúvel em água e pelo menos um diluente solúvel em água para produzir a pré-mistura.

157. Forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, caracterizada pelo fato de que é preparada pelo processo como definido na reivindicação 150.

158. Processo para a preparação de uma forma de dosagem unitária que compreende valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, processo este caracterizado pelo fato de que compreende:

preparar uma dispersão de valbenazina, ou um sal farmacologicamente aceitável desta, em pelo menos uma carga insolúvel em água e pelo menos um diluente solúvel em água para produzir uma pré-mistura;

misturar a pré-mistura com um ou mais excipientes para produzir uma mistura;

granular a mistura para produzir uma mistura granulada;

opcionalmente misturar a mistura granulada com um ou mais excipientes para produzir uma mistura lubrificada; e

encapsular a mistura lubrificada.

159. Forma de dosagem unitária que compreende valbena-zina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, caracterizada pelo fato de que é preparada pelo processo como definido na reivindicação 158.

160. Método caracterizado pelo fato de que compreende a administração oral de uma forma de dosagem unitária da composição sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 74 a 118, ou uma composição farmacêutica sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 119 a 128, ou uma forma de dosagem unitária como definida em qualquer uma das reivindicações 130 a 141, 147, 149, 157 ou 159, a um paciente com necessidade desse tratamento.

161. Método, de acordo com a reivindicação 160, caracterizado pelo fato de que a forma de dosagem unitária da composição sólida é administrada ao paciente para tratar uma doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico.

162. Método, de acordo com a reivindicação 161, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico é um transtorno do movimento hiperkinético, transtorno de humor, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, mania em transtorno de humor, depressão em transtorno do humor, transtorno obsessivo-compulsivo refratário a tratamento, disfunção neurológica associada a síndrome de Lesch-Nyhan, agitação associada a doença de Alzheimer, síndrome do X Frágil ou síndrome de tremor-ataxia associada ao X frágil, transtorno do espectro do autismo, síndrome de Rett ou coreia-acantocitose.

163. Método, de acordo com a reivindicação 162, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico é um transtorno do movimento hiperkinético.

164. Método, de acordo com a reivindicação 163, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético é discinesia tardia.

165. Método, de acordo com a reivindicação 163, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético é síndrome de Tourette.

166. Método, de acordo com a reivindicação 163, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético é doença de Huntington.

167. Método, de acordo com a reivindicação 163, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético são tiques.

168. Método, de acordo com a reivindicação 163, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético é coreia associada a doença de Huntington.

169. Método, de acordo com a reivindicação 163, caracterizado pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético é ataxia, coreia, distonia, doença de Huntington, mioclonia, síndrome das pernas inquietas ou tremores.

170. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 169, caracterizado pelo fato de que o paciente foi determinado ter síndrome da eliminação 22q11.2.

171. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 169, caracterizado pelo fato de que o paciente é predisposto a desenvolver um distúrbio psiquiátrico devido ao paciente ter síndrome da eliminação 22q11.2.

172. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 169, caracterizado pelo fato de que o paciente foi determinado ter haploinsuficiência do COMT.

173. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 160 a 169, caracterizado pelo fato de que o paciente é predisposto a desenvolver um distúrbio psiquiátrico devido ao paciente apresentar haploinsuficiência do COMT.

174. *Kit* caracterizado pelo fato de que compreende uma pluralidade de formas de dosagem unitária oral como definidas em qualquer uma das reivindicações 130 a 141, 147, 149, 157 ou 159, em combinação com instruções para administração.

175. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 130 a 141, 147, 149, 157 ou 159, caracterizada pelo fato de que é para uso em um método de tratamento de uma doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico em um paciente com necessidade desse tratamento.

176. Método, de acordo com a reivindicação 175, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico é um transtorno do movimento hiperkinético, transtorno de humor, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, mania em transtorno de humor, depressão em transtorno do humor, transtorno obsessivo-compulsivo refratário a tratamento, disfunção neurológica associada a síndrome de Lesch-Nyhan, agitação associada a doença de Alzheimer, síndrome do X Frágil ou síndrome de tremor-ataxia associada ao X frágil, transtorno do espectro do autismo, síndrome de Rett ou coreia-acantocitose.

177. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 176, caracterizada pelo fato de que a doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico é um transtorno do movimento hiperkinético.

178. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 177, caracterizada pelo fato de que o transtorno de movimento hiperkinético é discinesia tardia.

179. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 177, caracterizada pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético é síndrome de Tourette.

180. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 177, caracterizada pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético é doença de Huntington.

181. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 177, caracterizada pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético são tiques.

182. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 177, caracterizada pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético é coreia associada a doença de Huntington.

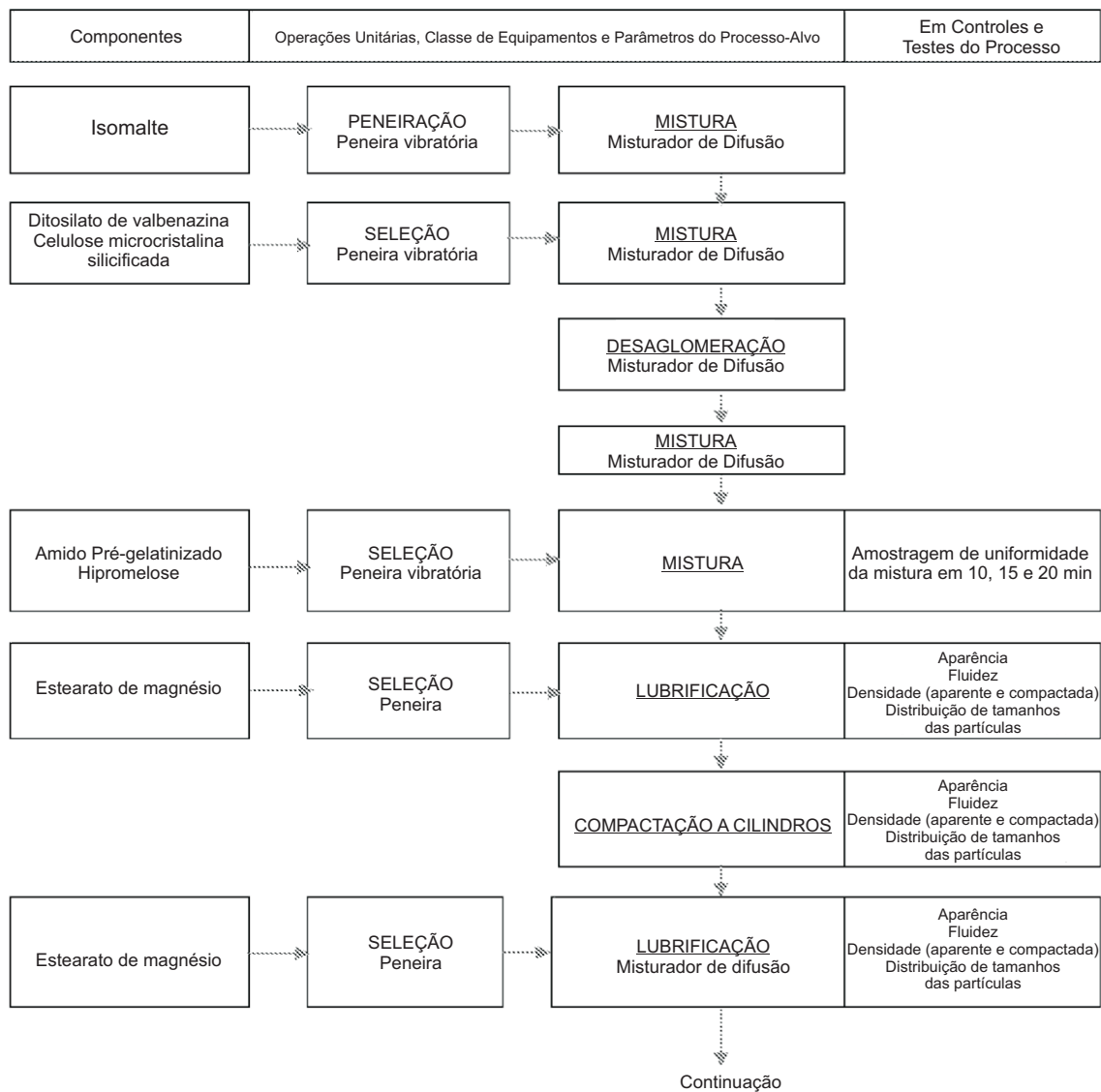
183. Forma de dosagem unitária, de acordo com a reivindicação 177, caracterizada pelo fato de que o transtorno de movimento hipercinético é ataxia, coreia, distonia, doença de Huntington, mioclonia, síndrome das pernas inquietas ou tremores.

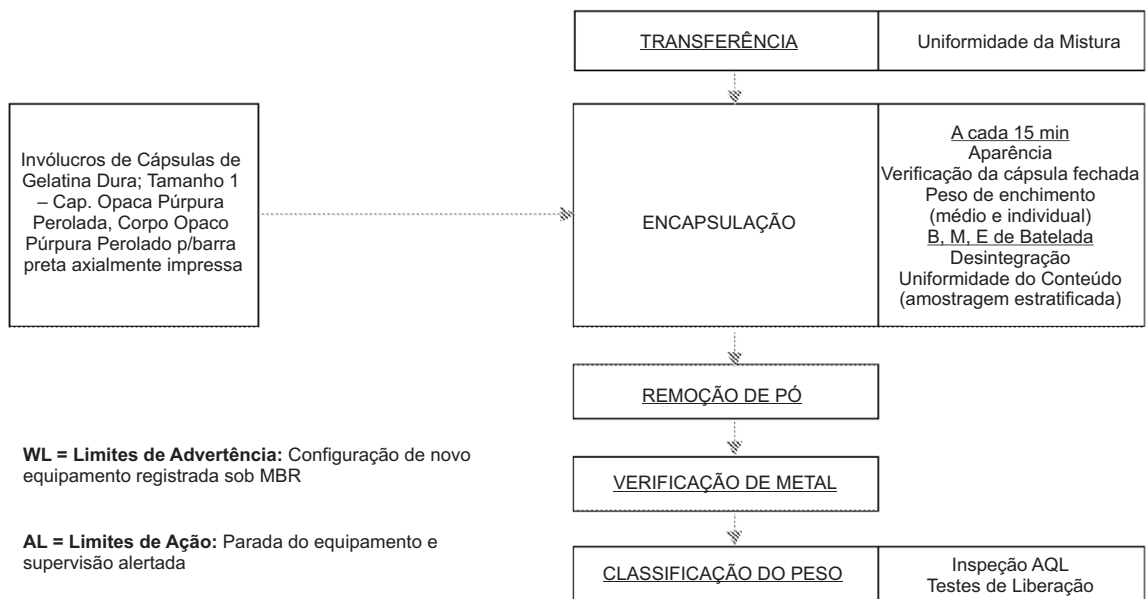
184. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 175 a 183, caracterizada pelo fato de que o paciente foi determinado ter síndrome da eliminação 22q11.2.

185. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 175 a 183, caracterizada pelo fato de que o paciente é predisposto a desenvolver um distúrbio psiquiátrico devido ao paciente ter síndrome da eliminação 22q11.2.

186. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 175 a 183, caracterizada pelo fato de que o paciente foi determinado ter haploinsuficiência do COMT.

187. Forma de dosagem unitária, de acordo com qualquer uma das reivindicações 175 a 183, caracterizada pelo fato de que o paciente é predisposto a desenvolver um distúrbio psiquiátrico devido ao paciente apresentar haploinsuficiência do COMT.

**Fig. 1**

**Fig. 1 cont.**

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÃO DE VALBENAZINA EM ALTA DOSAGEM E COMPOSIÇÕES, MÉTODOS E *KITS* RELACIONADOS COM VALBENAZINA".**

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas sólidas com elevada carga de fármaco. Uma formulação útil para a composição farmacêutica sólida inclui valbenazina, ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, celulose microcristalina silicificada, isomalte, hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho parcialmente pré-gelatinizado e estearato de magnésio.