



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

(11) BR 112014013374-3 B1



(22) Data do Depósito: 02/12/2012

(45) Data de Concessão: 11/10/2022

(54) Título: COMPRIMIDOS DE ACAMPROSATO E USOS DE ACAMPROSATO REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/185; A61K 45/06; A61K 9/00; A61K 9/20; A61P 25/14; (...).

(52) CPC: A61K 31/185; A61K 45/06; A61K 9/0065; A61K 9/20; A61K 9/2027; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/12/2011 US 61/566,550; 18/05/2012 US 61/649,137.

(73) Titular(es): SYNCHRONERON INC..

(72) Inventor(es): WILLIAM D. KERNIS; BARRY S. FOGEL; KEI-LAI FONG; SAN-LAUNG CHOW; DAVID WONG; EDWARD LIN.

(86) Pedido PCT: PCT US2012067507 de 02/12/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/082573 de 06/06/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 02/06/2014

(57) Resumo: FORMULAÇÕES DE ACAMPROSATO, MÉTODOS DE USAR AS MESMAS, E COMBINAÇÕES COMPREENDENDO AS MESMAS. Modalidades aqui divulgadas, geralmente, referem-se às formulações de acamprosato, métodos de utilização das formulações, aos métodos de utilização das formulações em combinação com pelo menos outro medicamento, e para produtos de combinação e as composições que compreendem as formulações e pelo menos outro medicamento, tal como neuroléptico (antipsicótico) e/ou fármacos antidepressivos.

COMPRIMIDOS DE ACAMPROSATO E USOS DE ACAMPROSATO**REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS**

[001] Esse pedido reivindica o benefício de prioridade sob 35 USC §119(e) de Pedido Provisório No. 61/566,550 depositado em 2 de dezembro de 2011, e o Pedido Provisório No. 61/649,137, depositado em 18 de maio de 2012, ambos intitulados "MÉTODOS DE USAR FORMULAÇÕES DE ACAMPROSATO E COMPOSIÇÕES COMBINANDO FORMULAÇÕES DE ACAMPROSATO COM FÁRMACOS DE NEUROLÉPTICOS", cada um dos quais é aqui incorporado por referência em sua totalidade e deve ser considerada uma parte desse pedido.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] As modalidades aqui reveladas, geralmente, referem-se aos métodos de utilização de formulações melhoradas de acamprosato (N-acetilhomotaurinato de cálcio) e a composições e a utilização de composições compreendendo medicamentos, tais como neurolépticos (antipsicóticos) e/ou de fármacos antidepressivos, combinados com formulações melhoradas de acamprosato.

Descrição da Técnica Relacionada

[003] O acamprosato (N-acetilhomotaurinato de cálcio) é o sal de cálcio de um derivado de aminoácido taurina. Sabe-se que para facilitar a neurotransmissão GABA-A e para modular as respostas neuronais para a estimulação tanto de receptores de glutamato do tipo NMDA quanto certas classes de receptores de glutamato de metabotrópicos. Em particular, reduz-se à resposta do canal de cálcio operado por tensão para níveis elevados de estimulação por glutamato. (Wilde e Wagstaff, Drugs 53: 1039-1053, 1997). O acamprosato é utilizado clinicamente no

tratamento de alcoólicos abstinentes para reduzir ou inibir o desejo por álcool. Várias patentes dos Estados Unidos (por exemplo, Patentes de US 6,057,373, 6,294,583, 6,391,922, 6,689,816, e 7,498,361, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade) descrevem o uso de acamprosato para tratar os distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo discinesia tardia e outros distúrbios do movimento induzidos pela exposição crônica dos pacientes para fármacos neurolépticos (antipsicóticos), síndrome de Tourette e transtornos mentais, como transtorno de estresse pós-traumático (PTSD) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).

SUMÁRIO

[004] O acamprosato é um composto com alta solubilidade e baixa permeabilidade - Classe III sob o Sistema de Classificação de Biofármacos (BCS). A biodisponibilidade de compostos de Classe BCS III tende a ser baixa, porque a absorção de tais compostos ocorre por meio de difusão - que é lenta e ineficiente devido à baixa permeabilidade - ou através de transportadores especializados nas membranas das células da mucosa intestinal - que pode não existir, pode ligar-se fracamente ao composto, ou podem ser facilmente saturada, o que implica cinéticas de ordem zero.

[005] Algumas modalidades aqui estão relacionadas aos métodos e composições onde as farmacocinéticas (PK) de acamprosato são alteradas. A PK do acamprosato pode ser alterada, por exemplo, quando o acamprosato é formulado para a liberação controlada de retenção gástrica (GR) - sistemas de distribuição de formas de dosagem no estado

sólido que são retidas no estômago durante várias horas, tempo durante o qual as formulações gradualmente liberam o acamprosato no meio gástrico.

[006] Há vários métodos diferentes para a criação de sistemas de distribuição de GR; eles têm sido descritos em artigos de revisão (não uma lista exaustiva ou lista limitante) ao longo dos últimos anos, por exemplo, Pharmainfo.net, Volume 6, Issue 1, 3 de Fevereiro de 2008; Garg S e Sharma S, Gastroretentive Drug Delivery System, Business Briefing, Pharmatech 2003, Nayak AK, Maji R, Das B, Gastroretentive Drug Delivery System, a Review, Asian Journal of Pharmaceutical e Clinical Research, Volume 3, Número 1, Janeiro-Março de 2010, pp 1-10; cada um dos quais é aqui incorporado por referência na sua totalidade. Esses sistemas podem ser todos aplicados ao acamprosato. O seu efeito consiste em liberar o fármaco ao duodeno proximal em uma taxa controlada, geralmente, ao longo de várias horas.

[007] Algumas modalidades aqui descritas são baseadas na descoberta de benefícios associados com a formulação de acamprosato utilizando tecnologia, tais como tecnologia de formulação GR. Sem estar limitado a eles, dois benefícios práticos da descoberta de PK alterada quando o usando tais formulações são a eficácia com a dosagem menos frequente e fato de evitar os efeitos colaterais dependentes da dose relacionada com a C_{máx}, a qual é mais baixa com as formulações GR do que com as formulações de liberação imediata (IR) contendo a mesma quantidade de acamprosato, um benefício adicional não limitante é a eficácia potencial de uma dose oral total mais baixa do fármaco para a indicação clínica. Além disso,

mesmo em modalidades em que o sistema de GR não oferece uma maior biodisponibilidade - isto é, uma maior área sob a curva tempo-concentração (AUC) para uma dada dose oral, - ele pode aumentar a eficácia de uma dose oral por aumentar o tempo de residência local alvo em que a concentração excede um limiar mínimo para eficácia.

[008] As modalidades aqui descritas referem-se, geralmente, ao uso de formulações melhoradas de acamprosato e outros sais de N-acetilhomotaurina ou outros compostos relacionados. Algumas modalidades particulares referem-se às formulações baseadas em sistemas de liberação gástricos retentivos (GR). Algumas modalidades referem-se ao uso de formulações melhoradas de acamprosato para tratar os distúrbios neuropsiquiátricos incluindo discinesia tardia utilizando dosagens e horários de dosagem não conhecidos até agora como sendo eficazes. Essas dosagens e horários de dosagem podem proporcionar uma maior comodidade e maior tolerância ao tratamento e, assim, maior eficácia do tratamento por causa de uma melhor adesão ao tratamento e tolerância às doses suficientes para o alívio completo de sintomas.

[009] Em alguns aspectos, as formulações melhoradas podem ser utilizadas para tratar condições, tais como aquelas listadas acima e em outras partes deste documento, com doses diárias totais de acamprosato inferior a 1 grama, determinadas em um cronograma uma vez por dia ou duas vezes por dia, por exemplo. Isto contrasta com o uso terapêutico até agora descrito dos comprimidos atualmente comercializados de acamprosato com revestimento entérico. Esses devem ser administrados em doses de 2 gramas ou mais

por dia para serem eficazes no tratamento do alcoolismo, geralmente, em uma programação diária de três vezes ao dia, e muitos pacientes necessitam de mais de 2 gramas ou mais para obter alívio dos sintomas.

[010] A eficácia das doses mais baixas não é, necessariamente, baseada nas formulações melhoradas sendo bioequivalentes a doses mais elevadas da preparação atualmente comercializada com revestimento entérico. Na verdade, a AUC total produzida pelas doses inferiores das novas formulações podem ser, em algumas modalidades, igual ou significativamente mais baixas do que as produzidas com as doses usuais das formulações atualmente comercializadas, e, em algumas modalidades, a $C_{\text{máx}}$ produzida pelas novas formulações pode ser mais baixa do que a produzida com a formulação atualmente comercializada na dose com igual eficácia.

[011] Algumas modalidades também se referem às composições e ao uso de combinações de dose fixa de formulações melhoradas de acamprosato com o primeiro fármaco de geração dos neurolépticos (antipsicóticos), fármaco de segunda geração dos neurolépticos, inibidores da reabsorção da serotonina seletiva (SNRIs), inibidores da reabsorção da noradrenalina da serotonina (SNRIs) ou o fármaco de antináusea metoclopramida. Por exemplo, a quantidade de dosagem reduzida e a frequência da dosagem tornadas possíveis pelas formulações melhoradas torna viável a formulação de combinações de doses fixas de acamprosato e outros medicamentos, como os fármacos neurolépticos de primeira geração. As combinações da dose fixa com neurolépticos, por exemplo, pode proporcionar um

tratamento eficaz de psicoses com um menor risco de efeitos colaterais metabólicos do que os observados com os fármacos neurolépticos de segunda geração, um risco menor de discinesia tardia do que o observado com a primeira e segunda geração dos fármacos neurolépticos administrados isoladamente e, inesperadamente, com maior alívio de sintomas mentais em comparação com a primeira geração de fármacos neurolépticos administrados isoladamente.

[012] Algumas modalidades referem-se às combinações a partir de 100 mg a menos que 1 grama (por exemplo, 800 mg) de acamprosato com um fármaco a partir de uma segunda classe, por exemplo, em que o segundo fármaco é administrado em uma dose que varia da metade da extremidade inferior da sua faixa de dosagem usual até a extremidade superior da sua faixa de dosagem. A pílula combinada pode ser dada uma vez ou duas vezes por dia para tratar um distúrbio neuropsiquiátrico, por exemplo.

[013] Como notado, algumas modalidades referem-se às combinações de acamprosato combinado com um segundo medicamento, tal como, por exemplo, um medicamento neuroléptico. As composições de dose fixa compreendendo uma primeira ou uma segunda geração de neurolépticos combinada com uma formulação melhorada de acamprosato podem ser usadas para tratar qualquer dos distúrbios tratados, por exemplo, com fármacos neurolépticos ou metoclopramida, incluindo transtorno de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar, depressão maior, transtorno delirante, psicoses orgânicas, agitação delirante, ou náuseas e vômitos. Elas podem ser dadas para esse efeito, um cronograma de uma vez por dia ou duas vezes

ao dia (ou mais, se desejar), tipicamente com um único comprimido dado de cada vez. Eles podem proporcionar para uma determinada dosagem de benefício neurolépticos igual ou maior para o transtorno neuropsiquiátrico ou sintomas a serem tratados, e podem oferecer um maior alívio de ansiedade e agitação quando esses estão entre os sintomas. Em comparação com a mesma dose de um neuroléptico de primeira geração dado sem acamprosato, essas combinações implicam um risco menor de discinesia tardia e outros transtornos de movimento tardios, e eles causam transtorno do movimento de menor gravidade, se provocam nenhum. Em contraste com os neurolépticos de segunda geração de igual eficácia terapêutica, essas combinações podem transportar um menor risco de perturbações metabólicas, incluindo ganho de peso, intolerância à glicose e aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica.

[014] No caso de acamprosato combinado com um neuroléptico, a combinação pode reduzir o risco de discinesia tardia (DT) associada à administração do fármaco neuroléptico. Além disso, inesperadamente, a combinação tem vantagens adicionais para o estado mental do paciente, como a diminuição da ansiedade e/ou a agitação (tal como mostrado no exemplo do paciente). Se o paciente tem DT preexistente associada com a disfunção cognitiva, o acamprosato também pode ter, conforme reivindicado nas patentes de invenção anteriores, a melhoria na cognição. A ação do acamprosato no tratamento - e, consequentemente, na prevenção da manifestação de - discinesia tardia, combinada com o benefício adicional de melhorar alguns sintomas mentais - faz fármacos neurolépticos de primeira geração e

de maior potência mais atraentes quando são dados em combinação com acamprosato. Atualmente, os fármacos neurolépticos de primeira geração de alta potência são evitados, pois são mais propensos do que os fármacos neurolépticos de segunda geração para produzir discinesia tardia. No entanto, esses fármacos não são menos eficazes no tratamento da psicose do que os fármacos de segunda geração (com a única exceção da clozapina), os quais geralmente são mais caros, e os quais têm efeitos metabólicos graves com consequências potencialmente fatais. É racional combinar mesmo neurolépticos de segunda geração com acamprosato, porque esses fármacos ainda carregam algum risco de DT, e o benefício psiquiátrico adicional ainda pode ser aplicado. As Tabelas 10 e 11 abaixo mostram exemplos não limitativos das faixas de dose para os fármacos neurolépticos e a formulação de acamprosato GR para ser usada em combinações de doses fixas.

[015] Algumas modalidades referem-se às composições ou aos métodos de utilização de composições em que as composições incluem adicionalmente uma substância para induzir um estado alimentado em um paciente. Por exemplo, as composições podem incluir o ácido alfa-lipóico, quer como o ácido alfa-lipóico racêmico ou como enantiomero R do ácido alfa-lipóico. Em alguns aspectos dos usos acima, composições ou métodos, o ácido alfa-lipóico pode estar em uma dosagem de cerca de 40 a 600 mg, ou qualquer valor ou subfaixa entre as mesmas. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico pode estar em uma dosagem de cerca de 100 a cerca de 300 mg, ou qualquer valor ou subfaixa entre os mesmos. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico pode ser, pelo

menos, parte de uma composição gástrica retentiva. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico pode, pelo menos, estar parcialmente no revestimento do sistema gástrico retentivo. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico pode ser incorporado em um sistema gástrico retentivo. Em alguns aspectos, o sistema gástrico retentivo pode ser concebido para liberar o ácido alfa-lipóico dentro de um período de tempo após a ingestão, por exemplo, na primeira hora após a ingestão. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico pode ser incluído em uma forma de dosagem ou formulação que também inclui o acamprosato, onde o acamprosato está em uma dose, por exemplo, de 100 para menos de 1 grama (por exemplo, 800-900 mg), ou qualquer valor ou subfaixa entre estes. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico pode ser incluído em uma forma de dosagem ou formulação que inclui o acamprosato e que inclui ainda um segundo medicamento, por exemplo, um fármaco neuroléptico (antipsicótico).

[016] Também aqui apresentada é uma composição que compreende o acamprosato em uma dose de cerca de 100 a menos do que 1 grama (por exemplo, 100-700 mg ou 100-900mg; ou qualquer valor ou subfaixa entre estes) e ácido alfa-lipóico em uma dosagem de cerca de 100 a cerca de 600 mg (ou qualquer valor ou subfaixa entre estes).

[017] Também aqui apresentada está uma composição que compreende o ácido alfa-lipóico em uma dosagem de cerca de 100 a cerca de 300 mg em uma composição gástrica retentiva compreendendo acamprosato e outra medicação (por exemplo, um fármaco neuroléptico (antipsicótico)), por exemplo, como princípios farmacêuticos ativos.

[018] Algumas modalidades referem-se aos métodos

de tratamento de um transtorno neuropsiquiátrico, os quais os métodos podem incluir, por exemplo, administrar a um paciente em necessidade desta, uma dose diária total de acamprosato inferior a 1000 mg, em que o acamprosato é administrado uma vez ou duas vezes por dia para alcançar a dosagem diária total, e o acamprosato é administrado em uma composição que é formulada para liberar, pelo menos, 50% do acamprosato no interior do estômago do receptor em uma taxa controlada ao longo de um período de 4-8 horas.

[019] Em alguns aspectos, a composição pode ser formulada para liberar cerca de 50% a 99% do acamprosato no estômago. A composição pode incluir, por exemplo, um ou mais excipientes retentivos gástricos, um ou mais excipientes de liberação controlada, ou um ou mais excipientes retentivos gástricos e um ou mais excipientes de liberação controlada. O um ou mais excipientes retentivos gástricos podem ser, por exemplo, um excipiente flutuante que é não efervescente, um excipiente flutuante que é efervescente, um excipiente bioadesivo, um excipiente mucoadesivo, um excipiente que incha, um excipiente que expande, um excipiente magnético, e outros semelhantes. O um ou mais excipientes de liberação controlada pode incluir, por exemplo, uma tecnologia que forma uma matriz, forma uma esfera revestida, é osmótica ou age através da troca iônica. A composição administrada pode ser formulada para alcançar uma AUC média para o acamprosato que é maior do que a AUC média para uma composição de liberação imediata de um acamprosato, para ter uma $C_{\text{máx}}$ para acamprosato que é menor do que a $C_{\text{máx}}$ para a composição de liberação imediata, e/ou ter uma $T_{\text{máx}}$ de acamprosato que

está atrasada em comparação com a T_{máx} para uma composição de liberação imediata.

[020] A composição pode incluir, por exemplo, um ou mais polímeros que promovem a retenção no estômago do receptor, por exemplo, um ou mais de Carbopol 974P (homopolímero B tipo carbômero) e carboximetilcelulose. Os polímeros podem estar presentes em qualquer quantidade adequada ou faixa, por exemplo, em algumas modalidades não limitantes de cerca de 3% a 70% ou qualquer faixa ou valor nessa faixa mais ampla. Por exemplo, um ou mais polímeros hidrofílicos podem estar presentes em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 20%.

[021] O acamprosato pode ser administrado uma vez por dia ou duas vezes por dia, por exemplo. O acamprosato administrado uma vez ou duas vezes por dia, respectivamente, pode estar em uma dosagem menor do que 1 grama, por exemplo, em uma dosagem de 200 mg a 450 mg ou 350 mg a 900 mg. Sem estar limitado a isso, quando administrado a acamprosato pode ser administrado como uma ou duas unidades de uma forma de dosagem, por exemplo, uma ou duas pílulas, comprimidos ou cápsulas. A unidade única de uma forma de dosagem ou as unidades múltiplas de uma forma de dosagem podem ter, por exemplo, um peso total inferior a 1200 mg. Por exemplo, em algumas modalidades desta invenção, a forma de dosagem unitária total de espera pode estar entre 400 e 1200 mg, entre 500 e 1200 mg, entre 600 e 1200 mg, ou qualquer valor ou subfaixa dentro dessas faixas.

[022] Os métodos podem ainda incluir a administração do acamprosato a um paciente em um estado

alimentado ou pode incluir indução de um estado alimentado no paciente. O transtorno neuropsiquiátrico pode ser, por exemplo, discinesia tardia e outros distúrbios do movimento induzidos por exposição crônica de pacientes aos fármacos neurolépticos (antipsicóticos), síndrome de Tourette, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e outros similares.

[023] Algumas modalidades referem-se aos métodos aperfeiçoados de tratamento da discinesia tardia com acamprosato, a melhoria que compreende proporcionar uma forma de dosagem de acamprosato uma vez ou duas vezes por dia em que a forma de dosagem compreende menos que 1 grama de acamprosato, por exemplo, de 50 a 900 mg de acamprosato (mais preferivelmente, 50-500 mg), o qual a forma de dosagem sob administração libera o acamprosato no estômago de um paciente em uma taxa controlada ao longo de um período compreendido entre 3 e 10 horas, em que a dose diária total de acamprosato fornecida é inferior a 1000 mg. Em alguns aspectos, pelo menos 50% do acamprosato são liberados no estômago dentro de, pelo menos, 3-4 horas.

[024] Algumas modalidades referem-se às composições que incluem acamprosato em uma dosagem inferior a 1 grama ou menos do que 900 mg, a qual é formulada para manter a composição no estômago do receptor e para controlar a liberação do acamprosato por um período de tempo suficiente para liberar, pelo menos 50% do acamprosato a partir da composição no estômago dentro de um período de 4 horas e liberar acamprosato em uma taxa controlada ao longo de um período de 4 a 8 horas, em que pelo menos 90% do acamprosato é liberado a partir da

composição dentro de 8 horas.

[025] A composição pode incluir, por exemplo, uma tecnologia de retenção gástrica, uma tecnologia de liberação controlada, ou tanto uma retenção gástrica quanto uma tecnologia de liberação controlada. Os um ou mais excipientes retentivos gástricos são selecionados a partir do grupo consistindo em um excipiente flutuante que é não efervescente, um excipiente flutuante que é efervescente, um excipiente bioadesivo, um excipiente mucoadesivo, um excipiente que incha, um excipiente, um excipiente que se expande, um excipiente magnético, e outros semelhantes. O um ou mais excipientes de liberação controlada podem incluir, por exemplo, uma tecnologia que forma uma matriz, que forma uma esfera com revestimento, que é osmótica, que atua através da troca iônica, ou outros semelhantes. A composição pode incluir, por exemplo, um ou mais polímeros, tais como um ou mais de Carbopol 974P (homopolímero de carbômero do tipo B) e carboximetilcelulose, e outros semelhantes. A composição pode ser formulada de tal modo que após administração a um receptor a AUC média para o acamprosato é igual ou maior do que a AUC média para uma composição de liberação imediata de um acamprosato, a $C_{\text{máx}}$ para o acamprosato é menor do que a $C_{\text{máx}}$ para a composição de liberação imediata, e/ou a $T_{\text{máx}}$ para acamprosato é mais longa do que para acamprosato de liberação imediata.

[026] A dosagem de acamprosato pode ser, por exemplo, entre menor que 1 grama (por exemplo, 100 mg e 800 mg) ou qualquer valor ou faixa dentro dessa faixa. A composição pode ser formulada, por exemplo, como um comprimido, uma pílula, uma cápsula, ou semelhante. A

composição pode ainda incluir, por exemplo, o ácido alfa-lipóico, em que o ácido alfa-lipóico é ou racêmica do ácido alfa-lipóico, ou o enantiomero R do ácido alfa-lipóico, e a dosagem de ácido alfa-lipóico está entre 50 mg e 600 mg.

[027] Algumas modalidades referem-se aos métodos de tratamento de um transtorno neuropsiquiátrico por administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma composição como estabelecida acima, ou em outras partes deste documento, em que a dosagem diária total de acamprosato administrada é inferior a 1000 mg, em que a composição é administrada uma vez ou duas vezes por dia para alcançar a dosagem diária total.

[028] Algumas modalidades referem-se aos produtos de combinação que incluem, por exemplo, uma composição como descrita acima e aqui em outro local e, pelo menos, um segundo medicamento que inclui um ou mais de uma medicação antipsicótica (neurolépticos), um inibidor de reabsorção da serotonina seletiva (SSRI), um inibidor de reabsorção de serotonina noradrenalina (SNRI), um antidepressivo, um medicamento antiansiedade, ou outros semelhantes. O medicamento antipsicótico pode ser, por exemplo, um antipsicótico de primeira ou de segunda geração. O antipsicótico de primeira ou de segunda geração pode ser, por exemplo, um ou mais de tioridazina, a clorpromazina, tiotixeno, trifluoperazina, flufenazina, haloperidol, perfenazina, loxapina, molindona, metoclopramida, aripiprazol, asenapina, iloperidona, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, ziprasidona, e outros semelhantes. O SSRI ou SNRI pode ser, por exemplo, um ou mais de citalopram, desvenlafaxina,

duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, venlafaxina, e outros semelhantes. O produto pode incluir, por exemplo, uma única unidade de forma de dosagem que inclui, consiste ou consiste essencialmente em, tanto o acamprosato quanto pelo menos um segundo medicamento.

[029] Algumas modalidades referem-se aos métodos de tratamento de um transtorno neuropsiquiátrico, por exemplo, através da administração a um paciente que dele necessite um produto de combinação tal como descrito acima, e aqui em outro local, em que a dosagem diária total de acamprosato administrada é inferior a 1000 mg, em que a composição é administrada uma vez ou duas vezes por dia para alcançar a dosagem diária total. O produto pode ser ou pode incluir, por exemplo, uma pílula, um comprimido, uma cápsula ou similares compreendendo acamprosato e, pelo menos, um segundo medicamento. Ainda assim, algumas modalidades referem-se aos métodos de reduzir o risco ou atrasar o aparecimento de discinesia tardia compreendendo administrar a um paciente que dele necessite um produto de combinação tal como aqui descrito, em que a dosagem diária total de acamprosato administrada é inferior a 1000 mg, em que a composição é administrada uma vez ou duas vezes por dia para alcançar a dosagem diária total. O produto pode ser ou pode incluir, por exemplo, uma pílula, um comprimido, uma cápsula ou similares compreendendo acamprosato e, pelo menos, um segundo medicamento.

[030] Além disso, algumas modalidades se referem aos métodos de ou utilizações de acamprosato para melhorar a conformidade com um regime de tratamento de acamprosato.

Os métodos podem incluir, por exemplo, proporcionar a um paciente uma dosagem diária total de acamprosato inferior a 1 grama (por exemplo, 900 mg) e a administração de uma quantidade eficaz de uma formulação de acamprosato uma vez ou duas vezes por dia, cuja formulação é formulada para liberar pelo menos 50% do acamprosato no interior do estômago do receptor em uma taxa controlada ao longo de um período de 4-8 horas. Em alguns aspectos, pelo menos 50% são liberadas nas primeiras 4 horas. Em alguns aspectos, pelo menos 90% são liberadas a partir da composição dentro de 8 horas. Em alguns aspectos, o paciente pode ser um paciente sendo selecionado, identificado ou em virtude de ter sido, pelo menos parcialmente não compatível com um regime de tratamento anterior. O regime de tratamento pode incluir, por exemplo, alcoolismo, o tratamento de um transtorno de movimento, tratamento de ansiedade, tratamento da depressão, e outros semelhantes.

[031] Algumas modalidades dizem respeito aos métodos de ou utilizações de acamprosato para reduzir a ansiedade em um paciente que recebe um dos neurolépticos, medicação para ansiedade ou medicação antidepressiva. Os métodos podem incluir, por exemplo, proporcionar a um paciente uma dosagem diária total de acamprosato inferior a 1 grama (por exemplo, 900 mg) e a administração de uma quantidade eficaz de uma formulação de acamprosato uma vez ou duas vezes por dia, cuja formulação é formulada para liberar pelo menos 50% do acamprosato no interior do estômago do receptor em uma taxa controlada ao longo de um período de 4-8 horas. Em alguns aspectos, pelo menos 50% são liberadas nas primeiras 4 horas. Em alguns aspectos,

pelo menos 90% são liberadas a partir da composição dentro de 8 horas. Os métodos podem ainda incluir, por exemplo, a identificação de um paciente que sofre de ansiedade apesar de receber um dos referidos medicamentos ou um paciente que necessite de, pelo menos, alguma redução na ansiedade, apesar de receber um dos referidos medicamentos.

[032] Algumas modalidades referem-se aos métodos para ou uso de acamprosato para a redução dos efeitos colaterais de acamprosato associados com o tratamento com dosagens superiores a 1 grama. Os métodos podem incluir, por exemplo, administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma dose diária total de acamprosato inferior a 1000 mg, em que o acamprosato é administrado uma vez ou duas vezes por dia para alcançar a dosagem diária total, e o acamprosato administrado está em uma composição que é formulada para liberar, pelo menos, 50% do acamprosato no interior do estômago do receptor em uma taxa controlada ao longo de um período de 4-8 horas. Em alguns aspectos, pelo menos 50% são liberadas nas primeiras 4 horas. Em alguns aspectos, pelo menos 90% são liberadas a partir da composição dentro de 8 horas. O efeito colateral pode ser, por exemplo, náuseas e/ou vômitos.

[033] Algumas modalidades referem-se aos métodos de ou uso de acamprosato para o tratamento de dependência de álcool compreendendo a administração a um paciente em necessidade do mesmo uma dose diária total de acamprosato inferior a 1000 mg, em que o acamprosato é administrado uma vez ou duas vezes ao dia, para obter a dosagem diária, e o acamprosato é administrado em uma composição que é formulada para liberar pelo menos 50% do acamprosato no

interior do estômago do receptor a uma taxa controlada ao longo de um período de 4-8 horas. Em alguns aspectos, pelo menos 50% são liberadas nas primeiras 4 horas. Em alguns aspectos, pelo menos 90% são liberadas a partir da composição dentro de 8 horas.

[034] Um método de tratamento de dependência de álcool que compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica compreendendo o acamprosato a um paciente em necessidade deste, em que a formulação é formulada com um ou mais tecnologias de retenção gástrica e uma ou mais tecnologias de liberação controlada, as quais uma ou mais tecnologias de retenção gástricas são selecionadas a partir do grupo que consiste em flutuante - não efervescente, em flutuante - efervescente, em bioadesivo, em mucoadesivo, em intumescíveis, em expansão, e em magnético e que uma ou mais tecnologias de liberação controlada são selecionadas a partir do grupo consistindo em matriz, esferas revestidas, osmóticas, e troca iônica. Em alguns aspectos, os métodos de tratamento do alcoolismo podem incluir acamprosato GR mais o ácido alfa-lipóico; a pílula combinada sendo tomada quer no estado alimentado ou em jejum.

[035] Além disso, algumas modalidades referem-se aos métodos de ou uso de acamprosato para o tratamento de um transtorno neuropsiquiátrico, compreendendo a administrar uma vez ou duas vezes por dia uma composição compreendendo o acamprosato em uma composição que libera pelo menos 50% do acamprosato em uma taxa controlada ao longo de um período de 4-8 horas, e em que a dosagem diária total de acamprosato é inferior a 1000 mg. Em alguns

aspectos, pelo menos 50% são liberados nas primeiras 4 horas. Em alguns aspectos, pelo menos 90% são liberados a partir da composição dentro de 8 horas.

[036] Algumas modalidades referem-se ao uso de acamprosato no tratamento de um transtorno neuropsiquiátrico, em que o acamprosato é administrado uma vez ou duas vezes por dia como parte de uma composição que compreende o acamprosato, em que a composição libera pelo menos 50% do acamprosato em uma taxa controlada durante um período de 4-8 horas, e em que a dosagem diária total de acamprosato é inferior a 1000 mg. Em alguns aspectos, pelo menos 50% são liberados nas primeiras 4 horas. Em alguns aspectos, pelo menos 90% são liberados a partir da composição dentro de 8 horas. O transtorno pode ser, por exemplo, a esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior, transtorno delirante, psicoses orgânicas, Síndrome de Tourette, e outros semelhantes. Algumas modalidades referem-se às utilizações de acamprosato no tratamento de um transtorno neuropsiquiátrico, em que o acamprosato é formulado para administração diária de uma vez ou duas vezes por dia em uma composição que libera o acamprosato em uma taxa controlada ao longo de um período de 4-8 horas, e em que a dosagem diária de acamprosato é inferior a 1000 mg. Em alguns aspectos, pelo menos 50% são liberados nas primeiras 4 horas. Em alguns aspectos, pelo menos 90% são liberados a partir da composição dentro de 8 horas.

[037] Algumas modalidades referem-se às composições que incluem, por exemplo, uma dose fixa de acamprosato em uma formulação de liberação controlada com

retenção gástrica, em que a dose de acamprosato é inferior a 1 grama (por exemplo, entre 50 e 900 mg). Além disso, algumas modalidades referem-se às composições que incluem uma dose fixa de acamprosato em uma formulação de liberação controlada com retenção gástrica e uma dose fixa de um neuroléptico de primeira geração ou um neuroléptico de segunda geração, um neuroléptico de segunda geração ou uma dose fixa de metoclopramida, onde a dose de acamprosato é inferior a 1 grama (por exemplo, entre 50 e 900 mg). A dosagem do neuroléptico de primeira geração pode ser, por exemplo, $\frac{1}{2}$ da sua menor dosagem aprovada até ao sua dosagem aprovada mais elevada, por exemplo, 50% da sua menor dosagem aprovado até 90% da dosagem aprovada mais baixa.

[038] Algumas modalidades referem-se ao método melhorado de tratamento de um transtorno mental com neurolépticos de primeira ou segunda geração, o aperfeiçoamento compreendendo a administração de uma composição que compreende o acamprosato em uma quantidade inferior a 1 grama, por exemplo, 50 a 900 mg (ou qualquer valor ou subfaixa inferior a 1 grama), e um neuroléptico de primeira geração, em que a composição é formulada para liberar pelo menos 50% do acamprosato no estômago do receptor durante um período de 4 a 8 horas. O transtorno mental pode ser, por exemplo, um ou mais de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior, transtorno delirante, psicose orgânica, ou a síndrome de Tourette.

[039] Deve ser entendido que nos métodos, usos e composições aqui descritas, que o acamprosato pode ser um substituto por ou incluído em qualquer outro sal ou

análogo, por exemplo, uma mais de N-acetilhomotaurinato de sódio, N-acetilhomotaurinato de magnésio, ou N-acetilhomotaurinato de lítio na mesma dose miligrama e/ou dose equivalente de ácido livre na mesma dose em miligrama.

[040] Ainda, outras modalidades referem-se à inclusão de uma substância para induzir um modo de alimentação no paciente, por exemplo, a fim de minimizar ou reduzir a depuração do estômago, de modo a manter o acamprosato no estômago durante um longo período de tempo. Os métodos, usos, produtos, formulações e as composições aqui descritas, podem ainda incluir, por exemplo, o ácido alfa-lipóico em uma quantidade de 50 mg a 700 mg, ou qualquer quantidade ou subfaixa neste (por exemplo, 100-500 mg.). O ácido alfa-lipóico pode ser, por exemplo, ou ácido alfa-lipóico racêmico, uma mistura racêmica enriquecida de um enantiomero ou um enantiomero do ácido alfa-lipóico, tal como o enantiomero R. O ácido alfa-lipóico pode ser incluído, por exemplo, pelo menos parcialmente, no revestimento de uma formulação. A formulação pode ainda incluir um sistema gástrico retentivo. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico pode ser incorporado em um sistema de retenção gástrica. Por exemplo, sistemas gástricos retentivos destinados a liberar o ácido alfa lipóico dentro dos 30-120 minutos horas após a ingestão. O ácido alfa lipóico pode ser combinado com acamprosato em uma dosagem de 100 a 700 mg (ou qualquer valor ou subfaixa entre estes, tal como 500 mg). Tais composições podem incluir o ácido alfa lipóico em combinação com acamprosato e em combinação com um fármaco neuroléptico (antipsicótico). Em alguns aspectos, o ácido alfa lipóico pode estar em uma dosagem de

100 a 300 mg em uma composição gástrica retentiva compreendendo um fármaco neuroléptico (antipsicóticos) e acamprosato como princípios ativos farmacêuticos.

[041] O precedente é um resumo e, portanto, contém, por necessidade, simplificações, generalização e omissões de detalhes; consequentemente, os peritos na técnica apreciarão que o sumário é apenas ilustrativo e não tem a intenção de ser de qualquer forma limitante. Outros aspectos, as características e as vantagens dos dispositivos e/ou os processos e/ou outro material aqui descrito serão evidentes nos ensinamentos aqui apresentados. O sumário é fornecido para introduzir uma seleção de conceitos em uma forma simplificada que é descrita mais detalhadamente abaixo na Descrição Detalhada. Esse sumário não se destina a identificar as características chaves ou características essenciais da matéria reivindicada, nem é destinado a ser usado como uma assistência na determinação do escopo do assunto reivindicado.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[042] A Figura 1 ilustra o gráfico farmacocinético de liberação imediata versus acamprosato de liberação controlada de GR simulada a partir de um estudo farmacocinético (ver Exemplo 3 abaixo) realizado em quatro cães (Beagles). A Figura 1 ilustra os resultados para o cão 1 a partir do estudo.

[043] A Figura 2 ilustra os resultados para o cão 2 a partir de um estudo farmacocinético realizado em quatro cães, cujo estudo está descrito abaixo no EXEMPLO 3.

[044] A Figura 3 ilustra os resultados para o cão

3 a partir de um estudo farmacocinético realizado em quatro cães, cujo estudo está descrito abaixo no EXEMPLO 3.

[045] A Figura 4 ilustra os resultados para o cão 4 a partir de um estudo farmacocinético realizado em quatro cães, cujo estudo está descrito abaixo no EXEMPLO 3.

DESCRÍÇÃO DETALHADA

Introdução

[046] O acamprosato (cálcio bis acetilhomotaurina; sal de cálcio [ácido 3-(acetilamino)-1-propanossulfônico]) é um derivado do aminoácido de taurina com efeitos tanto sobre GABA quanto na neurotransmissão mediada por glutamato. Ele está aprovado em diversos países para o tratamento do alcoolismo - especificamente, a inibição do desejo de álcool em pacientes dependentes de álcool, os quais estão atualmente abstinentes. Para esse propósito, o acamprosato tem eficácia limitada; alguns estudos controlados falharam em demonstrar a eficácia, e a adoção do fármaco na prática não foi generalizada. A experiência clínica, descrita no relatório descritivo de várias patentes concedidas nos Estados Unidos, tem mostrado acamprosato ser impressionantemente eficaz no tratamento de discinesia tardia e outros transtornos do movimento, e em movimentos estereotipados recorrentes indesejáveis, comportamentos, percepções, ou pensamentos, tais como aqueles que ocorrem no transtorno obsessivo compulsivo, transtornos de tiques, Síndrome de Tourette, transtorno de estresse pós-traumático, depressão e esquizofrenia. A porção terapeuticamente ativa em acamprosato é o íon acetilhomotaurina; assim, em qualquer das aplicações terapêuticas de acamprosato descritas aqui e em outros

locais, o fármaco pode ser substituído por outro sal do mesmo ânion, ou com um cátion divalente ou monovalente - por exemplo, acetilhomotaurinato de sódio, acetilhomotaurinato de lítio, ou acetilhomotaurinato de magnésio. Para efeitos de modalidades aqui descritos, acamprosato (ou outro sal de acetilhomotaurina) pode ser usado sozinho ou em combinação para o tratamento de várias condições caracterizadas por movimentos, comportamentos, percepções, ou pensamentos recorrentes, indesejados, estereotipados, incluindo, sem limitação de transtorno do movimento, por exemplo, transtornos de movimentos hiperkinéticos, tais como a discinesia tardia ("DT"), distonia tardia, acatisia tardia, discinesia do pico de dose associada com a doença de Parkinson tratada com levodopa, distonia, tiques, síndrome de Tourette, coreia associados com a doença de Huntington, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), pensamentos intrusivos recorrentes em depressão e comportamento estereotipado na esquizofrenia e autismo.

[047] A DT é uma doença crônica do sistema nervoso caracterizada por movimentos involuntários, rítmicos irregulares na maioria das vezes envolvendo a boca, língua e músculos faciais. Movimentos coréicos ou distônicos das extremidades podem estar envolvidos, como pode movimentos distônicos do pescoço ou tronco, e os movimentos de balanço do tronco. A DT com os movimentos dos membros proeminentes na maioria das vezes é a distonia tardia, um subtipo da DT, tende a ser grave, ser incapacitante e difícil de tratar. A DT pode ser acompanhada por acatisia tardia, um impulso irresistível para mover o que é frequentemente manifestado

como movimentos contínuos agitados das pernas. Outro acompanhamento potencial é a interrupção dos movimentos respiratórios que levam a respiração irregular e falta subjetiva de respiração - discinesia respiratória. A maioria dos casos de DT é causada pelo uso de longo prazo de fármacos neurolépticos (antipsicóticos); os restantes são causados por uso crônico de fármacos bloqueando dopamina como a metoclopramida ou proclorperazina que são dadas para aliviar ou prevenir náuseas e vômitos. No entanto, existem inúmeros casos bem documentados em que esses fármacos induziram DT depois de apenas algumas semanas de exposição. Ao contrário de muitos efeitos colaterais dos fármacos, a discinesia tardia pode, realmente, piorar quando o fármaco causador é interrompido, e a condição pode persistir por meses, anos ou mesmo permanentemente depois. A prevalência da discinesia tardia, com o tratamento em longo prazo com os fármacos antipsicóticos de primeira geração é superior a 25%, e ainda mais elevada em pacientes idosos.

[048] Os fármacos antipsicóticos de segunda geração estão associados a uma prevalência menor, mas ainda significativa de discinesia tardia - entre 1% e 5% dependendo da população estudada, os neurolépticos específicos de segunda geração fornecidos, e a dose de neurolépticos de segunda geração. (Em dosagens mais elevadas de alguns dos neurolépticos de segunda geração, a ação do bloqueio do receptor de dopamina predomina sobre outras ações dos neurotransmissores e seu efeito farmacodinâmico é essencialmente de um agente de primeira geração). Os fármacos de segunda geração, no entanto, tem

um grande problema - eles frequentemente causam ganho de peso e intolerância à glicose que pode levar ao diabetes franco e aterosclerose acelerada, com impacto significativo na expectativa de vida dos pacientes. Assim, os neurolépticos de segunda geração não fornecem uma alternativa segura para os neurolépticos de primeira geração - simplesmente uma alternativa com uma menor propensão para causar distúrbios de movimento. Eles não são, em geral, mais eficazes do que os fármacos de primeira geração no tratamento da esquizofrenia, com a única exceção da clozapina, um fármaco com inúmeros outros efeitos adversos incluindo convulsões e agranulocitose que limitam seu uso clínico.

[049] O acamprosato pode ser usado como um tratamento para o transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), e outras condições neuropsiquiátricas caracterizadas por movimentos, comportamentos, pensamentos ou percepções recorrentes, involuntários, não desejados e estereotipados - os sintomas de TOC e PTSD caindo dentro desse âmbito mais amplo. Inibidores da reabsorção da serotonina - ambos inibidores da reabsorção da serotonina seletiva e inibidores da reabsorção de noradrenalina da serotonina - pode ter benefícios terapêuticos em PTSD e TOC. Assim, algumas modalidades referem-se à combinação de acamprosato e um SSRI ou SNRI. O fato das formulações de acamprosato GR como aqui descritas podem ser eficazes em doses totais inferiores a 1 grama por dia, dadas em uma base de uma vez por dia ou duas vezes por dia, faz com que tais combinações possíveis, as quais não estavam até agora, quando apenas um

acamprosato de revestimento entérico estava disponível e eficácia terapêutica normalmente necessária em 2 gramas por dia ou mais, o que implica seis ou mais comprimidos com revestimento entérico por dia em um horário diário de três vezes.

[050] Assim, algumas modalidades se relacionam com combinações de acamprosato GR tanto com um SSRI ou um SNRI. Exemplos de quantidades não limitantes ou dosagens são aqui fornecidos. Essas combinações podem ser administradas uma vez ou duas vezes por dia, por exemplo. Além disso, algumas modalidades referem-se ao tratamento de condições neuropsiquiátricas caracterizadas por movimentos, comportamentos, pensamentos ou percepções recorrentes, involuntários, indesejados e estereotipados e, em particular, PTSD e TOC.

[051] O acamprosato quando usado no tratamento de alcoolismo é tipicamente administrado em 333 mg de comprimidos com revestimento entérico. A dose é de dois comprimidos (666 mg) três vezes por dia para uma dose total de cerca de dois gramas. Doses de até 3 gramas (três comprimidos três vezes ao dia) têm sido estudadas como tratamento de alcoolismo; a dose mais elevada não parece ser mais eficaz e tem mais efeitos colaterais gastrointestinais. Um estudo relatado avaliou a farmacocinética do acamprosato por cromatografia líquida (Hammarberg, et al., "Acamprosate Determinations in Plasma and Cerebrospinal Fluid After Multiple Dosing Measured by Liquid Chromatography - Mass Spectroscopy: A Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers". *The Drug Monit*, 2010, 32:489-496). Ele mostrou que os níveis

sanguíneos de acamprosato intensificam com doses repetidas, por exemplo, 666 mg de doses. A tecnologia instantânea que pode fornecer eficazmente doses diárias totais de sub 1 grama é surpreendente e inesperado tendo em vista os estudos anteriores.

[052] Quando usado para tratar a DT e outros transtornos neuropsiquiátricos que tem sido usado em dosagens que variam de 1 g a 3,6 g por dia (3 a 11 comprimidos por dia) em uma programação três vezes ao dia. A dose média para o tratamento de DT tem sido de 3 gramas por dia. Antes da tecnologia instantânea, em geral, na prática clínica, nenhum paciente teve uma resposta ótima em menos de 2 gramas por dia.

[053] Os efeitos colaterais mais comuns do acamprosato são sintomas gastrointestinais - incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dispepsia. Para pacientes com alcoolismo, esses efeitos colaterais muitas vezes levam a não compatibilidade, e por sua vez a uma diminuição da eficácia do tratamento. Para os pacientes com DT, os quais muitas vezes são tão afligidos pelos movimentos que eles aderirão ao tratamento eficaz apesar dos efeitos colaterais, os efeitos colaterais gastrointestinais tornam o tratamento desagradável, ou limitam a dose de acamprosato a uma que não alivia completamente os seus movimentos involuntários. Para todos os grupos de pacientes que tomam vários comprimidos três vezes ao dia é inconveniente e oneroso.

[054] Os efeitos colaterais gastrointestinais de acamprosato é provavelmente devido à irritação local do estômago e do intestino pelo fármaco, e não devido aos

efeitos centrais do íon acetilhomotaurinato no sangue. Assim, aumentando a biodisponibilidade de acamprosato por via oral pode-se reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais sem comprometer a sua eficácia.

[055] Algumas modalidades aqui fornecidas referem-se às formulações alternativas do acamprosato que permitem que uma dose menor seja utilizada, mas que, surpreendentemente, de forma imprevisível e tem eficácia suficiente ou igual. Essas formulações podem ter maior biodisponibilidade, por exemplo, que a formulação com revestimento entérico existente.

[056] Sem estar limitado a isso, em alguns casos, a uma maior potência terapêutica das novas formulações orais podem vir de alterações no perfil de PK do fármaco que permitem que os mesmos benefícios terapêuticos sejam obtidos a partir de uma área total inferior a curva tempo-concentração (AUC). Maior biodisponibilidade oral, se for atingida, é um benefício adicional que pode permitir ainda maior potência oral. No entanto, o que é surpreendente, inesperado e imprevisto aqui em algumas modalidades é o aumento da potência terapêutica que é independente de qualquer aumento de biodisponibilidade oral. Assim, em algumas modalidades, uma maior potência terapêutica de formulações orais pode ser atingida, alterando a farmacocinética (PK) do fármaco para torná-lo mais eficaz, apesar de uma menor AUC no sangue. Em particular, algumas modalidades referem-se às formulações e às programações de dosagem que mantém a concentração de acamprosato acima de um limiar por um tempo suficiente durante cada 24 horas do dia. Tais formulações e programações são eficazes, embora a

concentração de acamprosato não exceda o limiar para a totalidade do período de 24 horas.

[057] Há pelo menos várias maneiras de reformular os fármacos para alterar seus perfis PK acordo com a tecnologia instantânea. A tecnologia aqui descrita refere-se ao uso de qualquer uma destas tecnologias de formulação para alterar o perfil de PK de acamprosato de uma maneira que faz com que seja eficaz (incluindo, em alguns aspectos, mais eficaz) com uma área inferior a curva do que a produzida por três vezes à administração diária da formulação atualmente comercializada com revestimento entérico. Isso, por sua vez, torna possível a administração de baixas doses orais de acamprosato - menos que um grama por dia - em uma programação menos frequente - uma ou duas vezes ao dia - do que foi descrita até agora. As doses diárias orais mais baixas do acamprosato aqui descritas não são, necessariamente, bioequivalentes às doses diárias mais elevadas do acamprosato com revestimento entérico, que têm sido anteriormente mostradas ser eficazes para as várias indicações ao fármaco. De fato, em algumas modalidades, as doses diárias inferiores e programações de uma vez ou duas vezes ao dia são descritas para as novas formulações, geralmente, produzirá uma área inferior total sob a curva (AUC) do que as doses terapeuticamente equivalentes de preparação com revestimento entérico fornecida três vezes por dia, de modo que sua eficácia igual é uma descoberta inesperada.

[058] A tecnologia de acordo com algumas modalidades aqui descritas baseia-se em várias observações iniciais: (1) Há casos clínicos em que dando o acamprosato

com revestimento entérico existente para pacientes em uma programação de duas vezes por dia feitas uma dose diária mais eficaz do que quando dado em uma programação três vezes ao dia. Assim, descobriu-se que a forma da curva de PK e não apenas a AUC pode fazer uma diferença na eficácia. Especificamente, esta com uma concentração no sangue acima de um limiar durante várias horas por dia pode ser mais eficaz do que a manutenção de uma concentração um pouco abaixo desse limiar para 24 horas por dia. (2) Em um modelo de cão de um sistema de liberação controlada de GR aplicável a uma ampla variedade de GR e de tecnologias de liberação controlada, foi demonstrado (ver EXEMPLO 3 abaixo) que a apresentação controlada de acamprosato ao longo de oito horas produziu um tempo de permanência significativamente maior acima de uma concentração limiar de liberação imediata da mesma dose, mesmo quando não houve uma diminuição significativa na AUC. No modelo de liberação controlada, o fármaco "salvo", evitando uma $C_{máx}$ alta foi distribuído durante várias horas, dando um período de várias horas, em que a concentração sanguínea de acamprosato foi maior do que a concentração no sangue após a administração de uma dose única de versão de liberação imediata. (3) As observações clínicas de casos de DT em que acamprosato com revestimento entérico administrado três vezes ao dia apresentou maior eficácia em uma dada dosagem diária quando a dosagem diária foi dividida de forma desigual entre as três doses. (4) A ação terapêutica do acamprosato na DT é baseada em seus efeitos na transmissão de glutamato. Esses efeitos não são baseados na interação direta do acamprosato com receptores de glutamato, mas sim

sobre os efeitos a jusante da modulação de acamprosato em outros locais no neurônio. Esses efeitos a jusante estão baseados, em parte, na modulação da transcrição de RNA, um mecanismo que implica o potencial de persistência de efeito após o fármaco já não estar presente em um nível de limiar em termos de eficácia clínica.

[059] Além disso, uma versão de GR de liberação controlada de acamprosato pode causar efeitos colaterais de GI significativamente menores do que a versão de liberação imediata, uma vez que a concentração máxima do fármaco em suco gástrico ou no intestino será menor do que na versão de liberação imediata.

[060] Sabe-se que o acamprosato de liberação imediata (o qual é equivalente à solução de acamprosato porque o acamprosato é imediatamente e completamente solúvel no suco gástrico) tem duas vezes a biodisponibilidade como acamprosato com revestimento entérico (Saivin S et al., Clinical Pharmacokinetics of Acamprosate, Clinical Pharmacokinetics Vol. 35, Número 5, Novembro de 1998, pp 331-345, o qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade). As novas descobertas e observações relatadas aqui demonstram que o acamprosato de liberação controlada distribuído por um sistema de GR pode ser, pelo menos, 50% mais potente do que o acamprosato IR para o tratamento da DT e outros distúrbios neuropsiquiátricos. Assim, as formulações GR de liberação controlada podem ser eficazes em doses totais diárias inferiores a 1 grama por dia, e essas formulações podem ser fornecidas através de uma programação de duas vezes por dia, e mesmo de uma vez por dia, dependendo do nível limiar

do sangue e tempo diário acima desse nível necessário para eficácia em um dado paciente. O sistema do modelo estudado foi baseado na retenção gástrica e na liberação controlada em oito horas. É evidente que a liberação de GR e controlada ao longo de seis horas ou liberação controlada ao longo de quatro horas podem ser satisfatórias para a vantagem terapêutica, dependendo do tempo e os limiares de concentração para a eficácia na população de pacientes em particular e para as indicações específicas.

[061] O estudo do cão de acamprosato GR simulado (EXEMPLO 3 abaixo) mostrou que comparando a curva de PK (curva de concentração de plasma X tempo) para acamprosato GR simulado (administração intra-gástrica de acamprosato IR a cada meia hora em quantidades que diminuem de forma linear com a raiz quadrada do tempo) com a curva de PK para a administração intra-gástrica da mesma dose total de acamprosato IR tudo de uma vez, a curva para o acamprosato de GR simulado se situa acima da curva para o acamprosato IR para mais de seis horas (ver gráficos PK do estudo de cães). Assim, o tempo acima do limiar crítico são horas maiores para o acamprosato GR simulado do que para acamprosato IR, para uma faixa significativa de valores para o limiar crítico. Além disso, a área sob a curva (AUC) para acamprosato de GR é, geralmente, maior do que a AUC para o acamprosato IR - e, por vezes, significativamente maior.

[062] O acamprosato com revestimento entérico possui apenas metade da biodisponível como acamprosato IR e tem uma menor concentração máxima ($C_{máx}$) e tempo mais longo para concentração de pico ($T_{máx}$) do que o acamprosato IR. O

acamprosato de GR tem ainda maior vantagem terapêutica sobre o acamprosato com revestimento entérico que sobre acamprosato IR. Além disso, a concentração do estado estacionário no sangue quando o acamprosato com revestimento entérico é administrado três vezes por dia se aproximou lentamente ao longo de 5-7 dias, com o nível de plasma do acamprosato durante os vários primeiros dias de administração inferior ao nível de plasma em estado estacionário eventual. Pelo contrário, uma formulação de retenção gástrica de acamprosato de acordo com as modalidades aqui descritas que proporciona distribuição controlada de acamprosato no estômago e desde então no duodeno - com uma dose única pode alcançar o nível sanguíneo de acamprosato atingido apenas após vários dias na versão com revestimento entérico, e pode manter esse nível durante várias horas. Uma ou duas doses diárias de formulações de acamprosato aqui descritas podem ser eficazes mesmo que a AUC diária possa se encontrar abaixo da AUC diária para acamprosato com revestimento entérico dosado três vezes por dia em uma base contínua.

[063] As formulações de acamprosato de GR podem produzir uma curva de PK quase idêntica à curva do acamprosato de GR simulado se essa formulação liberar o acamprosato no suco gástrico em uma velocidade proporcional à raiz quadrada do tempo. Algumas modalidades aqui se referem ao uso de qualquer formulação GR que libera acamprosato em tal taxa (ou perto disso). Um exemplo não limitativo de uma formulação específica de GR aqui descrita (ver EXEMPLO 6 abaixo) libera acamprosato em tal taxa (ver, por exemplo, as tabelas que mostram a composição de 400 mg

e 800 mg de comprimidos de acamprosato de GR testados; ver dados de liberação de fármacos *in vitro* em dois meios diferentes - um altamente ácido e típico do suco gástrico em jejum e outro com um pH normal do suco gástrico no estado alimentado). A curva de PK de tais acamprosato de GR em cães (e em seres humanos) se situa acima da curva de PK para a mesma dose de acamprosato IR ou de acamprosato com revestimento entérico durante várias horas.

[064] O acamprosato de GR pode ser mais do que duas vezes mais biodisponível como o acamprosato de revestimento entérico. Assim, menos de 1,3 g por dia de acamprosato GR pode ter o efeito terapêutico de 2,6 g de acamprosato com revestimento entérico, sendo este último o limiar superior da dose variando para acamprosato no tratamento de DT e outros transtornos neuropsiquiátricos descritos nas patentes anteriormente concedidas. Assim, a dosagem de acamprosato de GR em 400 mg três vezes por dia, pode fornecer resultados terapêuticos equivalentes a 2,6 g por dia de um acamprosato de revestimento entérico.

[065] No entanto, consistente com o caso humano estabelecido no EXEMPLO 1 que evidencia que há um limiar terapêutico que necessita ser ultrapassado por significativamente menos do que 24 horas, por exemplo, oito horas por 24 horas, a dosagem de 400 mg de acamprosato de GR duas vezes por dia ou, eventualmente, de 800 mg uma vez por dia, pode ser eficaz. Isto resulta na dose total de acamprosato para a formulação de GR sendo inferior a 1 g por dia - menos do que a faixa terapêutica anteriormente reconhecida - mesmo para um processo que exigiria 2,6 mg por dia da formulação de revestimento entérico para

eficácia, em uma situação em que a formulação de GR em que a dose não produziu tão elevada como uma AUC 2,6 mg da formulação de revestimento entérico.

[066] Além disso, deve ser entendido que de acordo com algumas modalidades de sub grama, os regimes de duas vezes ou uma vez por dia (por exemplo, regimes de 400 mg duas vezes por dia ou 800 mg uma vez por dia) de acamprosato de GR não fornecem concentrações equivalentes no sangue às concentrações produzidas por acamprosato de revestimento entérico fornecido em uma dose diária total superior em uma programação diária de três vezes. Este último daria - depois de 5-7 dias - um nível estável de acamprosato, enquanto que os regimes de GR podem produzir um nível de flutuação do acamprosato que poderia estar abaixo do nível de estado estacionário para acamprosato com revestimento entérico, em alguns momentos do dia. Assim, a formulação de GR fornecida inferior a 1 g por dia, não seria, necessariamente, bioequivalente para a formulação com revestimento entérico fornecida em doses de 1 g a 2,6 g em uma programação de três vezes por dia e, de fato, pode mesmo ter a AUC total mais baixa em 24 horas do que a produzida por 2,6 gramas diárias de acamprosato. Por essas razões, o uso de acamprosato de GR em uma dose diária inferior a 1 g por dia administrada em uma base de uma vez por dia ou duas vezes ao dia, não é sugerido pela técnica anterior, e a sua eficácia para DT (e para outros transtornos neuropsiquiátricos) é uma descoberta nova e inesperada.

[067] As formulações de acamprosato de GR (por exemplo, comprimidos), de acordo com algumas modalidades

desta invenção pode, assim, ter um tamanho tal que o comprimido ou pílula total é fácil de engolir. Por exemplo, as formulações descritas especificamente aqui, em particular, os comprimidos de 400 mg de acamprosato de GR e até mesmo comprimidos de 800mg de acamprosato de GR são suficientemente pequenos para serem facilmente engolidos. Eles tornaram-se, assim, possíveis comprimidos de combinação de dose fixa de tamanhos razoáveis compreendendo acamprosato de GR e outro fármaco que é dado em uma dose menor do que a dose de acamprosato de GR. Em algumas modalidades, essas formulações são novas composições, porque elas são viabilizadas pela redução da dose diária do acamprosato e pela frequência de dosagem possibilitada pela formulação GR de acamprosato e a descoberta de que um nível limiar de acamprosato não necessita ser mantido durante 24 horas por dia para eficácia.

[068] Algumas modalidades da tecnologia presente introduzem uma forma de administrar uma dosagem terapêutica de acamprosato em uma (relativamente) pequena dose que apenas tem ser tomada uma vez ou duas vezes por dia. A forma de dosagem menor também pode ter benefícios complementares. Primeiro de tudo, a dose menor pode levar a efeitos colaterais menores. Também pode conduzir a uma melhor adaptação do paciente devido ser tomada em tempos menores cada dia, por exemplo, uma vez por dia. Além disso, as formas de dosagem menores permitem coadministração mais conveniente de acamprosato com outros fármacos, por exemplo, como parte de uma forma de dosagem única ou em formas de dosagem separadas.

Formulações de acamprosato

[069] Algumas modalidades referem-se às formulações contendo acamprosato projetado para a liberação sustentada ou controlada. Exemplos de formulações farmacêuticas de liberação retardada ou controlada que podem ser usadas com acamprosato incluem, por exemplo, os materiais e os métodos descritos na Patente U.S. Nos. 3,536,809; 3,598,123; 3,845,770; 3,916,899; 4,008,719; 4,404,183; 4,690,820; 4,851,232; 4,861,598; 4,871,548; 4,970,075; 4,992,278; 5,007,790; 5,059,595; 5,073,543; 5,120,548; 5,273,758; 5,354,556; 5,458,887; 5,582,837; 5,591,796; 5,674,533; 5,718,700; 5,733,566; 5,736,159; 5,783,212; 5,840,754; 5,912,268; 5,972,389; 6,120,803; 6,340,475; 6,365,183; 6,403,120; 6,451,808; 6,488,962; 6,548,083; 6,635,280; 6,635,281; 6,682,759; 6,723,340; 6,797,283; 7,405,238; 7,413,751; 7,438,927; 7,514,100; 7,612,112; 7,731,989; Re.34,990; 7,736,667; e 7,976,870; Pub. Da Patente US Nos. 20110091542; 20090304768; 20090304753; números de publicação de patente estrangeira EP 0,661,045 A1; JP Kokei 61233632 e publicação PCT números WO 9929297; WO 9912527; WO 9930692; WO 9921551; WO 9929305; WO 9917745; WO 9906045, WO 9833489; WO 9855107; WO 9811879; WO 9815264; WO 9737640; WO 9733566; WO 9748385; WO 9747285; WO 9718814; WO 9637202; WO 9637189; WO 9613248; WO 9608253; WO 9600065; WO 9626718; WO 9626717; WO 9632097; WO 9529665; WO 9519174; WO 9591174; WO 9530422; WO 9427587; WO 9625153; cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Em cada uma das patentes e publicações listadas, o acamprosato em uma dosagem inferior a 1 grama (por exemplo, 100 mg a 900 mg) pode ser utilizado como um agente ativo, substituindo ou em adição a outros agentes

descritos no respectivo documento utilizando a tecnologia de formulação particular descrita, por exemplo. Em particular, a patente 7,514,100 fornece uma descrição sobre a forma de incorporar diversas tecnologias para obter formulações de liberação prolongada, e a descrição pode ser utilizada para as formulações de acamprosato.

[070] Algumas modalidades aqui descritas referem-se às formas de dosagem farmacêuticas compreendendo acamprosato de liberação controlada de retenção gástrica na dosagem especificada em combinação com um neuroléptico de primeira geração ou metoclopramida em uma dosagem especificada, com um neuroléptico de segunda geração em uma dosagem especificada, ou com um inibidor da reabsorção da serotonina (fármaco SSRI ou SNRI) com uma dosagem especificada.

Agente Ativo

[071] As formas de dosagem oral de liberação controlada da presente tecnologia inclui, de preferência, inferior a 1 grama (por exemplo, a partir de cerca de 50 mg a 900 mg) de acamprosato ou uma quantidade equivalente de seu sal farmaceuticamente aceitável, tal como, por exemplo, sal de magnésio, sódio, ou lítio. Por exemplo, a dosagem pode ser 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg ou qualquer valor ou subfaixa dentro dessa faixa maior. Como notado aqui em outro lugar, outros sais estão contemplados, como são os análogos de acamprosato e os seus sais.

[072] Se um segundo é incluído na formulação, tal fármaco pode ser incluído na forma de liberação controlada

ou em uma forma de liberação imediata. O fármaco adicional pode ser incorporado na matriz (por exemplo, matriz de liberação controlada) juntamente com o acamprosato; incorporado em um revestimento (por exemplo, um revestimento de liberação controlada); incorporado como uma camada ou banda separada (por exemplo, uma camada de liberação controlada separada ou uma camada de liberação imediata); ou pode ser incorporado como um pó, granulação, etc., em uma cápsula de gelatina com os substratos.

Formas de Dosagem

[073] A forma de dosagem de liberação controlada pode, opcionalmente, incluir um material de liberação controlada que é incorporado em uma matriz, juntamente com o acamprosato, ou o qual é aplicado como um revestimento de liberação sustentada ao longo de um substrato que compreende o fármaco (o termo "substrato" englobando os grânulos, péletes, esferoides, comprimidos, núcleos dos comprimidos, etc.). O material de liberação controlada pode ser hidrofóbico ou hidrofílico como desejado. A forma de dosagem oral pode ser fornecida como, por exemplo, grânulos, esferoides, péletes ou outras formulações de múltiplas partículas. Uma quantidade das múltiplas partículas, a qual é eficaz para proporcionar a dose desejada de acamprosato ao longo do tempo pode ser colocada em uma cápsula ou pode ser incorporada em qualquer outra forma sólida oral apropriada, por exemplo, comprimida em um comprimido. Por outro lado, a forma de dosagem oral pode ser preparada como um núcleo do comprimido revestido com um revestimento de liberação controlada, ou como um comprimido que compreende uma matriz de fármaco e de material de

liberação controlada, e opcionalmente outros ingredientes farmaceuticamente desejáveis (por exemplo, diluentes, aglutinantes, corantes, agentes deslizantes, etc.). A forma de dosagem de liberação controlada pode também ser preparada como uma formulação de esfera ou de uma formulação de dosagem osmótica.

Formulações de Matrix de Liberação Controlada

[074] A Patente US No. 7,514,100 (a patente '100) descreve métodos detalhados de alcançar formulações de liberação controlada em dosagens de fármacos e é incluída por referência aqui. A patente '100 explica como conseguir uma formulação de liberação controlada através de uma matriz que inclui um material de liberação controlada - ou um material hidrofílico ou hidrofóbico.

[075] A liberação controlada pode ser conseguida por (a) formar grânulos compreendendo pelo menos um material hidrofóbico e/ou hidrofílico (por exemplo, uma hidroxialquil celulose solúvel em água), juntamente com o acamprosato; (b) misturar pelo menos um material hidrofóbico e/ou hidrofílico contendo grânulos com pelo menos um álcool alifático C₁₂-C₃₆, e (c) opcionalmente, comprimindo e modelando os grânulos.

[076] As matrizes podem também ser preparadas através das técnicas de peletização por fusão, granulação por fusão ou extrusão por fusão. A matriz de liberação controlada pode também conter quantidades apropriadas de outros materiais, por exemplo, diluentes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e agentes deslizantes que são convencionais na técnica farmacêutica em quantidades até cerca de 50% em peso do

particulado, se desejado. Pode também incluir combinações de múltiplas partículas contendo um ou mais tratamentos ou curas de discinesia.

[077] Em certas modalidades, um agente potenciador da forma esférica pode ser adicionado a um granulado ou em múltiplos particulados e, então, esferonizados para produzir esferoides de liberação controlada. Os esferoides são, em seguida, opcionalmente, revestidos com um revestimento de liberação controlada através de métodos tais como os aqui descritos.

Preparação de Formulações de Esfera Revestida

[078] A patente '100 também explica que a forma de dosagem de liberação controlada sólida oral pode compreender uma pluralidade de substratos revestidos. Uma dispersão aquosa de material hidrofóbico é utilizada para revestir as esferas para proporcionar a liberação controlada do acamprosato. As formulações de esferas estabilizadas de liberação controlada liberam lentamente o acamprosato, por exemplo, quando ingerido e exposto, de preferência, aos fluidos gástricos, mas também aos fluidos intestinais. Os substratos revestidos com um agente terapeuticamente ativo são preparados, por exemplo, dissolvendo o agente terapeuticamente ativo em água e, então, pulverizando a solução sobre um substrato.

Dosagem Osmótica de Liberação Controlada

[079] As formas de dosagem de liberação controlada também podem ser preparadas como formulações de dosagem osmóticas.

Revestimentos

[080] As formas de dosagem tal como aqui descritas

podem opcionalmente ser revestidas com um ou mais revestimentos adequados para a regulação da liberação ou para a proteção da formulação. Por exemplo, um revestimento pode ser adicionado que proporciona liberação ou dependente do pH ou independente do pH, por exemplo, quando exposto ao fluido gastrointestinal. Quando um revestimento independente do pH é desejado, o revestimento é concebido para alcançar uma liberação ótima, independentemente das alterações de pH no fluido ambiental, por exemplo, o trato GI. Outras modalidades preferidas incluem um revestimento dependente do pH que libera o acamprosato nas áreas desejadas do trato gastrointestinal (GI), por exemplo, o estômago ou o intestino delgado. É também possível formular composições, as quais liberam uma porção da dose em uma área desejada do trato GI, por exemplo, o estômago, e liberam o restante da dose em outra área do trato GI, por exemplo, o intestino delgado.

Polímeros Alquilcelulose

[081] Os materiais celulósicos e os polímeros, incluindo alquilceluloses são materiais bem adequados de liberação controlada para o revestimento de substratos, por exemplo, esferas, comprimidos, etc.

Polímeros Alquilcelulose

[082] Os materiais celulósicos e os polímeros, incluindo alquilceluloses são materiais bem adequados de liberação controlada para o revestimento de substratos, por exemplo, esferas, comprimidos, etc.

Polímeros Acrílicos

[083] Em outras modalidades preferidas, o material de liberação controlada que compreende o revestimento de

liberação controlada é um polímero acrílico farmaceuticamente aceitável.

Plastificantes

[084] Em modalidades em que o revestimento compreende uma dispersão aquosa de um material hidrofóbico de liberação controlada, a inclusão de uma quantidade eficaz de um plastificante na dispersão aquosa de material hidrofóbico melhorará ainda mais as propriedades físicas do revestimento de liberação controlada.

[085] Os revestimentos de liberação controlada podem também incluir um meio de saída compreendendo pelo menos uma passagem, orifício, ou semelhante. A via de passagem pode ser formada por métodos como os revelados na Patente US Nos. 3,845,770; 3,916,889; 4,063,064; e 4,088,864; cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. A passagem pode ter qualquer forma tal como redonda, triangular, quadrada, elíptica, irregular, etc.

[086] Uma vez que o acamprosato é absorvido no trato intestinal, a liberação controlada do fármaco, de preferência, envolve ou, em alguns casos, pode exigir, entre outras coisas, que a forma de dosagem do fármaco seja mantida no estômago durante um número de horas. Sem quaisquer modificações, o tempo de trânsito de uma forma de dosagem oral no estômago é inferior a três horas. Wen H, Park, K Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice). Portanto, um método preferido de realizar uma liberação controlada é administrar a dose com um sistema de dosagem de fármaco de retenção gástrica. Diversas abordagens para os sistemas de

dosagem do fármaco de retenção gástrica são descritos em Surana AS, Kotecha RK An Overview on Various Approaches to Oral Controlled Drug Delivery System Via Gastroretention. Int'l. J. Pharm. Sci. Rev. and Research 2010; 2:68-72 e Pedido de Patente US 2005/0249798, agora abandonado; cada um dos quais é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

[087] O primeiro (e mais comum) é um sistema de distribuição de fármaco de flutuação, o qual funciona por meio de um sistema de baixa densidade, de modo que o sistema que contém o fármaco tem uma flutuabilidade suficiente para flutuar sobre os teores gástricos e permanece no estômago durante um período prolongado. Há duas maneiras de fazer um sistema flutuante. A primeira é um sistema efervescente e a segunda é um sistema não efervescente.

[088] Nos sistemas efervescentes a flutuabilidade é conseguida através da utilização de polímeros incháveis como Methocel ou polissacarídeos, e componentes efervescentes ou líquidos que gaseificam na temperatura do corpo. Quando o sistema atinge o gás do estômago é liberado nos polímeros - por exemplo, porque a reação fortemente ácida no estômago provoca a liberação de gás ou porque um líquido gasifica na temperatura corporal - e isto mantém a flutuabilidade do sistema. Tais métodos são descritos, por exemplo, na Patente US Nos. 3,901,232, 3,944,064, 4,996,058, 5,651,985 e German Offenlegungsschrift - Pedido de Patente Alemão (DE-A) No. 3,527,852; cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. O mesmo material que incha pode também ser um que corrói

lentamente, proporcionando, assim, um sistema de liberação controlada.

[089] Nos sistemas não efervescentes, um nível elevado de polímeros formadores de matriz, polissacarídeos, hidrocolóides celulósicos altamente intumescíveis, gelificantes são usados. Quando chegam ao estômago, os compostos "hidratam e formam uma barreira de gel coloidal, que controla a taxa de penetração do fluido no interior do dispositivo e, consequente, liberação do fármaco.". O aprisionado confere flutuabilidade. À medida que o exterior do dispositivo de administração do fármaco se dissolve, o interior incha, mantendo assim a flutuabilidade. A erosão lenta também pode ser usada para fornecer uma liberação controlada do fármaco. Os polímeros hidrofílicos que incham após a ingestão de água a partir dos fluidos gástricos foram previamente descritos, por exemplo, Patente US Nos. 6,723,340, 6,488,962, 6,340,475 e 6,635,280; cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Essas patentes descrevem sistemas em que a dosagem forma inchação para um tamanho suficientemente grande que permanece no estômago, porque ele não pode passar através do esfíncter do piloro quando o esfíncter é contraído, tal como no modo de alimentação. Como resultado, a dosagem permanece no estômago durante pelo menos quatro horas. Essas formulações podem ser concebidas para produzir liberação desejada e perfis de administração para ambos os fármacos altamente solúveis e pouco solúveis.

[090] O segundo sistema é um sistema bio/mucoadesivo, o qual funciona por usar uma substância que se liga à mucosa gástrica (ou para as membranas de

células mucosas ou para muco segregado por estes) aumentando, assim, a residência do sistema no estômago. Os polímeros bioaderentes ligam quer para as membranas; polímeros mucoadesivos ligam ao revestimento do muco.

[091] Em algumas modalidades, as características de tais polímeros são, por exemplo, flexibilidade molecular, os grupos funcionais hidrofílicos, e um peso molecular específico, o comprimento da cadeia, e conformação. Além disso, em algumas modalidades, elas podem ser não tóxicas e não absorvíveis, podem formar ligações não covalentes com as superfícies de mucina epitelial, podem ter a adesão rápida a superfícies úmidas, pode facilmente incorporar o fármaco e não oferece qualquer obstáculo à liberação do fármaco, e tem um local específico de ligação, por exemplo.

[092] Há três amplas categorias de sistemas bio/mucoadesivos: adesão mediada por hidratação, adesão mediada por ligação e adesão mediada pelo receptor.

[093] Em adesão mediada por hidratação, a substância de ligação é um polímero intumescível que absorve grandes quantidades de água e, portanto, torna-se pegajosa. Adesão mediada por ligação é alcançada por meio de ligação física ou química. Na ligação física, o material adesivo insere em fendas ou pregas da mucosa. Na ligação química, a substância de ligações forma ligações químicas (ou ligações covalentes, ligações iônicas ou ligações de hidrogênio ou interações de van der Waals). Finalmente, na adesão mediada pelo receptor, a substância de ligação se liga diretamente às células receptoras específicas no muco ou do trato gastrointestinal. Por exemplo, certas lectinas

de plantas ligam grupos de açúcar presentes no muco ou na glicocálix. Essas podem ser combinadas com resinas de troca iônica. (Burton S; Washington N; Steele RJC; Musson R; Feely L, J. Phar. Pharm. 47, 901; o qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade.).

[094] Um terceiro método para se obter os sistemas de dosagem de fármacos de retenção gástrica é a utilização de um sistema de intumescência/expansão, onde as dosagens formam intumescência de modo que ela não pode passar através do piloro e é, consequentemente, retida no estômago. A intumescência pode ser obtida usando um polímero que incha quando em contato com a água, mas que não tem reticulações na rede de polímero hidrofílico para evitar a desintegração e dissolução da forma de dosagem. Um equilíbrio entre a extensão e a duração da intumescência é alcançado selecionando a quantidade de reticulação. Se existem muitas reticulações, o sistema inchará de forma insatisfatória, mas durará por um longo tempo. Por outro lado, se houver algumas reticulações, o sistema inchará, mas dissolverá mais rapidamente. Eventualmente, o sistema dissolverá ou devido às interações com o suco gástrico ou devido à abrasão com outras partículas no estômago. Tais mecanismos de intumescência são descritos, por exemplo, na Patente US Nos. 3,574,820, 4,207,890, 4,434,153, 4,767,727, 4,735,804, 4,758,436, 5,002,772, 5,047,464, 5,217,712, 5,443,843, 5,651,985, 6,685,962, 7,736,667, 7,976,870 e Patente Alema No. 2,328,580; cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Uma abordagem semelhante é sugerida pelo Pedido de Patente US No. 2005/0249798, agora abandonada, e Pedidos de Patente US

Nos. 2009/0304753 e 20090304768; cada um dos quais é aqui incorporado por referência na sua totalidade; em que o dispositivo de fármacos é uma película dobrada que se desdobra (em algumas modalidades, como um acordeão de abertura) quando ela incha. O mesmo material que incha pode também ser um que corrói lentamente, proporcionando, assim, um sistema de liberação controlada se o fármaco for distribuído por toda a pílula.

[095] Uma quarta abordagem é a utilização de uma forma de dosagem de alta densidade, onde a forma de dosagem do fármaco se deposita no fundo do estômago e é retida nas dobras do estômago permitindo, assim, suportar as ondas peristálticas da parede do estômago. Exemplos de componentes de alta densidade que são adicionados para se obter formas de dosagem de fármacos de alta densidade são sulfato de bário, óxido de zinco, pó de ferro e dióxido de titânio.

[096] A abordagem final é um sistema magnético. O fármaco é administrado com um pequeno magneto interno ou elemento magnetizável. Um magneto externo é colocado sobre o estômago impedindo, assim, a forma de dosagem do fármaco de mover-se passando pelo estômago.

[097] Usando um desses métodos para alcançar a retenção gástrica do sistema de distribuição do fármaco, pode em seguida ser necessário alcançar uma liberação controlada do princípio farmacêutico ativo. Há um número de métodos possíveis; esses são revistos na monografia Wen H, Park, K oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice, a qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[098] O primeiro método é o de utilizar formulações controladas por dissolução. Uma abordagem é o sistema encapsulado de dissolução, onde um sistema compreendido por muitas pequenas esferas é revestido com um material solúvel, tal como um polímero. As esferas são de espessura variável, de modo que as camadas externas das várias esferas se dissolvem em momentos diferentes (por causa das várias espessuras entre as esferas). As esferas podem ser compactadas em comprimidos ou introduzidas em cápsulas. Alternativamente, um sistema de dissolução de matriz pode ser utilizado, em que o fármaco é distribuído homogeneamente ao longo da matriz do polímero. À medida que o polímero se dissolve, o fármaco aprisionado nessa parte do polímero é liberado.

[099] O segundo método é a formulação controlada por difusão, em que o fármaco tem que difundir através de uma membrana polimérica ou uma matriz para ser liberada. A primeira abordagem para formulações de difusão controlada é um sistema de reservatório, em que o fármaco está envolvido por uma membrana de polímero. Alternativamente, um sistema monolítico pode ser usado, em que o fármaco é distribuído através da matriz polimérica.

[100] Um terceiro método é a formulação com base em osmose, em que o fármaco está rodeado por uma membrana semipermeável, tal como acetato de celulose, com pelo menos um pequeno orifício. Apenas água pode difundir-se através da membrana de modo que a concentração de água na forma de dosagem aumenta e o fármaco, dissolvido em água, escoa para fora do orifício a uma taxa controlada.

[101] Um quarto método é a formulação com base em

troca iônica, em que o fármaco está ligado ionicamente a uma resina de troca iônica que é insolúvel em água. O fármaco é liberado quando outros íons com a mesma carga se ligam à resina. Finalmente, alguns desses métodos podem ser combinados. Por exemplo, é possível cobrir uma resina de troca iônica com uma formulação de difusão controlada.

[102] A PK do acamprosato administrada por qualquer dessas formulações pode ser prevista para ser similar àquela que é produzida pela administração de cápsulas IR contendo uma fração da dose total, em uma base periódica em intervalos de 30 minutos ou menos. Assim, o procedimento usado no estudo PK de cão aqui referido pode ser um modelo para o PK para ser obtido a partir de qualquer uma das formulações descritas aqui.

[103] O acamprosato distribuído por um sistema de GR pode ser eficaz para tratar discinesia tardia, e outras indicações neuropsiquiátricas, se for fornecido a uma dose suficiente para obter as concentrações de sangue maiores ou iguais àquelas produzidas por uma dose eficaz da preparação revestida entérica atualmente comercializada. A programação da dose e dosagem não pode ser assumida *a priori* para ser eficaz se não produzir concentrações iguais ou maiores.

[104] Dois casos clínicos demonstram que a eficácia do acamprosato para suas indicações neuropsiquiátricas podem depender de ter um nível de sangue adequado do fármaco para substancialmente inferior a 24 horas por dia. Como tal, as preparações de GR do acamprosato capazes de manter um nível no sangue acima de uma concentração alvo durante 8 horas por dia podem ser administradas de forma eficaz uma vez ou, no máximo, duas

vezes por dia. Agora, a AUC para acamprosato IR em seres humanos é o dobro da AUC para o acamprosato com revestimento entérico atualmente comercializado utilizado nos casos descritos em patentes anteriores sobre os usos neuropsiquiátricos do acamprosato, e a AUC para a mesma dose de acamprosato GR pode ser pelo menos tão alta quanto essa - e talvez maior em alguns casos, como se mostra no estudo PK do estudo de cão aqui descrito conduzido pelos inventores. O caso mostra que, se uma dose eficaz de acamprosato é dividida em três partes iguais, em seguida, uma ou duas dessas partes será suficiente para tratar o transtorno se eles são formulados no sistema de liberação controlada de GR que administra a dose ao longo de oito horas de uma forma que produz uma curva tempo-concentração essencialmente plana. Se assim for, menos de um terço da dose administrada utilizando a versão atualmente comercializada com revestimento entérico pode ter a mesma eficácia. A faixa de dosagem especificada até o momento para o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos com acamprosato com revestimento entérico é de 1 a 2,6 gramas. As considerações acima mostram eficácia com uma dose diária de acamprosato GR inferior a 1 grama por dia administrada em uma base de uma vez ou duas vezes por dia. Uma dose eficaz pode potencialmente ser tão baixa quanto 100 mg uma vez ao dia, se em um determinado caso, 1 grama por dia da formulação de revestimento entérico é eficaz e uma dose diária única da formulação GR que é 1/3 da dose total diária foi eficaz, e a biodisponibilidade global da formulação GR foi 40% mais elevada do que com uma formulação de IR (um número dentro da faixa sugerida pelo

estudo do cão aqui relatado).

[105] Qualquer uma das misturas anteriores e as composições podem ser adequadas em tratamentos e terapias de acordo com a invenção aqui divulgada, desde que o princípio ativo na formulação não seja inativado pela formulação e a formulação seja fisiologicamente compatível e aceitável com a rota de administração. Veja também Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 32(2):210-8(2000), Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." *J Pharm Sci.* 89(8):967-78 (2000), e as citações nestes para informações adicionais relacionadas às formulações, excipientes e veículos bem conhecidos dos químicos farmacêuticos.

[106] Tal como aqui notado, as formulações podem incluir uma variedade de materiais. Entre tais materiais estão as cargas. Em algumas modalidades, as composições podem incluir uma ou mais cargas, por exemplo, celulose microcristalina, lactose, um açúcar compressível, xilitol, sorbitol, manitol, amido pré-gelatinizado, maltodextrina, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de cálcio DC, um silicato de cálcio, uma combinação de um ou mais do mesmo, ou outros semelhantes. Em um aspecto dessa modalidade, pelo menos uma carga pode ser celulose microcristalina. A celulose microcristalina (outra carga ou combinação de agentes de carga) pode ser proporcionada em uma quantidade de cerca de 8% a cerca de 90% p/p. A quantidade exata pode depender da quantidade do acamprosato e/ou as quantidades de outros excipientes ou

materiais, por exemplo. As composições podem ainda compreender, pelo menos, uma das seguintes segunda carga, lactose, açúcares compressíveis, xilitol, sorbitol, manitol, amido pré-gelatinizado, maltodextrina, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de cálcio DC, combinações de uma ou mais das mesmas, ou semelhantes.

[107] Qualquer outro excipiente(s) adequado pode ser usado na formulação. Por exemplo, os excipientes adequados para utilização incluem, mas não estão limitados a, aglutinantes, diluentes, desintegrantes, lubrificantes, cargas, veículos, e outros semelhantes.

[108] Em uma modalidade, a formulação comprehende uma mistura do acamprosato em uma formulação de liberação controlada e/ou gástrica retentiva. Tais formulações podem incluir todas as substâncias aqui descritas, e auxiliares de processamento adicionais, tais como, por exemplo, estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal e, opcionalmente, corante(s). Por exemplo, em algumas modalidades, o dióxido de silício coloidal, pode ser adicionado separadamente à formulação como um agente deslizante. Sem estar limitado a estes, o dióxido de silício coloidal pode ser adicionado em concentrações que variam de cerca de 0,1% a cerca de 5,0% p/p, ou a partir de cerca de 0,25% a cerca de 2% p/p, ou de cerca de 0,5% a cerca de 1% p/p.

[109] Em algumas modalidades, o estearato de magnésio pode ser adicionado como um lubrificante, por exemplo, para melhorar o fluxo de pó, evitar a aderência da mistura ao equipamento de formação de comprimidos e

perfurar superfícies e fornecer lubrificação para permitir que os comprimidos sejam ejetados limpos a partir da matriz do comprimido. Este arato de magnésio pode ser tipicamente adicionado às formulações farmacêuticas em concentrações que variam de cerca de 0,1% a cerca de 5,0% p/p, ou a partir de cerca de 0,25% a cerca de 2% p/p, ou de cerca de 0,5% a cerca de 1,25% p/p.

[110] Em algumas modalidades, os aditivos de cores também podem ser incluídos. Os corantes podem ser usados em quantidades suficientes para distinguir a resistência da forma de dosagens. De preferência, os aditivos de cores aprovados para uso em fármacos (21 CFR 74, o qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade) são adicionados às formulações comerciais para diferenciar a resistência dos comprimidos. O uso de outros corantes e combinações farmaceuticamente aceitáveis é incluído na presente invenção.

[111] Os ligantes podem ser utilizados, por exemplo, para conferir qualidades coesivas a uma formulação e, assim, assegurar que a forma de dosagem resultante permaneça intacta após a compactação. Materiais ligantes apropriados incluem, mas não estão limitados a, celulose microcristalina, gelatina, açúcares (incluindo, por exemplo, sacarose, glicose, dextrose e maltodextrina), polietileno glicol, ceras, gomas naturais e sintéticas, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluindo, por exemplo, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, metil celulose, hidroxietil celulose, e outros semelhantes).

[112] Um versado na técnica reconhecerá ligantes

adicionais e/ou quantidades adicionais que podem ser utilizadas nas formulações aqui descritas. Como seria reconhecido por um perito na técnica, quando incorporado nas formulações aqui descritas, a quantidade de material de carga(s) principal e/ou outros excipientes pode ser reduzida em conformidade para acomodar a quantidade de ligante adicionado para manter o peso da unidade global do comprimido inalterado. Em uma modalidade, o(s) ligante(s) é(são) pulverizado(s) na solução, por exemplo, granulação úmida para aumentar a atividade de ligação.

[113] Os desintegrantes podem ser utilizados, por exemplo, para facilitar a desintegração do comprimido após a administração e são, em geral, amidos, argilas, celuloses, alginas, gomas e polímeros reticulados. Os desintegrantes adequados incluem, mas não estão limitados a, polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL), glicolato de amido de sódio, e croscarmelose de sódio. Se desejado, a formulação farmacêutica pode também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas, tais como agentes de umidificação ou emulsificantes, agentes tamponantes de pH e outros semelhantes, por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, acetato de trietanolamina de sódio, oleato de trietanolamina, lauril sulfato de sódio, dioctil sulfossuccinato de sódio, ésteres de sorbitano de polioxietileno de ácidos graxos, etc., e outros semelhantes. Um perito na técnica reconhecerá desintegrantes adicionais e/ou quantidades de desintegrantes que podem ser utilizadas nas formulações aqui descritas. Como seria reconhecido por um perito na técnica, quando incorporado nas formulações aqui descritas,

as quantidades de carga(s) principais e/ou outros excipientes podem ser reduzidos em conformidade para acomodar a quantidade de agente de desintegração adicionado a fim de manter o peso da unidade global do comprimido inalterado.

[114] Em algumas modalidades, as formulações podem incluir um revestimento, por exemplo, um revestimento de película. Onde os revestimentos de película estão envolvidos, as preparações de revestimento podem incluir, por exemplo, um polímero formador de película, um plastificante, ou outros semelhantes. Além disso, os revestimentos podem incluir pigmentos e/ou opacificantes. Exemplos não limitantes de polímeros formadores de película incluem hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, metilcelulose, polivinil pirrolidina, e amidos. Exemplos não limitativos de plastificantes incluem polietileno glicol, citrato de tributil, sebacato de dibutil, óleo de rícino, e monoglicerídeo acetilado. Além disso, exemplos não limitativos de pigmentos e opacificantes incluem óxidos de ferro de várias cores, tintas intensas de várias cores, dióxido de titânio, e outros semelhantes.

[115] Pode-se também preparar ou administrar os compostos da invenção em formas de liberação sustentada ou a partir de sistemas de liberação de fármacos de liberação prolongada. Uma descrição de materiais representativos de liberação prolongada pode ser encontrada nos materiais incorporados em Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed, Lippincott Williams & Wilkens Publishers (2003)), o qual é aqui incorporado por referência na sua

totalidade.

[116] Uma variedade de técnicas para a formulação e administração pode ser encontrada em Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed, Lippincott Williams & Wilkens Publishers (2003)), o qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

[117] Como mencionado acima, as composições e formulações aqui descritas podem também incluir um ou mais materiais de veículos farmaceuticamente aceitáveis ou excipientes. Tais composições podem ser preparadas para armazenamento e para subsequente administração. Quaisquer veículos ou diluentes aceitáveis para uso terapêutico pode ser utilizado, incluindo os descritos, por exemplo, no material incorporado de Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (2003), o qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade. O termo material "veículo" ou "excipiente" aqui utilizado pode significar qualquer substância, não ela mesma um agente terapêutico, utilizada como veículo e/ou diluente e/ou adjuvante, ou veículo para administração de um agente terapêutico para um indivíduo ou adicionado a uma composição farmacêutica para melhorar as suas propriedades de manuseamento ou armazenamento ou para permitir ou facilitar a formação de uma unidade de dose da composição em um artigo discreto tal como uma cápsula ou comprimido adequado para administração oral. Os excipientes podem incluir, a título de ilustração e não de limitação, diluentes, desintegrantes, agentes de ligação, adesivos, agentes de umidificação, polímeros, lubrificantes, agentes deslizantes, substâncias adicionadas para mascarar ou neutralizar um sabor ou odor desagradável, aromas,

corantes, fragrâncias, e substâncias adicionadas para melhorar a aparência da composição. Excipientes aceitáveis incluem lactose, sacarose, amido em pó, amido de milho ou seus derivados, ésteres de celulose de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, gelatina, goma de acácia, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, e/ou álcool polivinílico, solução salina, dextrose, manitol, lactose, lecitina, albumina, glutamato de sódio, cloridrato de cisteína, e outros semelhantes. Exemplos de excipientes apropriados para as cápsulas de gelatina macia incluem óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semissólidos e líquidos. Os excipientes apropriados para a preparação de soluções e xaropes incluem, sem limitação, água, polióis, sacarose, açúcar invertido e glicose. Os excipientes apropriados para soluções injetáveis incluem, sem limitação, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. As composições farmacêuticas podem incluir, adicionalmente, conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes de umidificação, emulsificantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, tampões, agentes de revestimento ou antioxidantes. As composições estéreis para injeção podem ser formuladas de acordo com a prática farmacêutica convencional, tal como descrito nos materiais incorporados em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2003). Por exemplo, a dissolução ou suspensão do composto ativo em um veículo, tal como água ou óleo vegetal de ocorrência natural como óleo de sésamo, óleo de amendoim, ou óleo de semente de algodão ou um veículo graxo

sintético como o oleato de etil ou outros semelhantes podem ser desejados. Tampões, conservantes, antioxidantes e outros semelhantes podem ser incorporados de acordo com a prática farmacêutica aceitável. O composto também pode ser feito na forma microencapsulada. Além disso, se desejado, as composições farmacêuticas injetáveis podem conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas, tais como agentes de umidificação, agentes tamponantes de pH, e outros semelhantes. Se desejado, as preparações intensificadores de absorção (por exemplo, lipossomas) podem ser utilizadas.

Aumento da retenção Gástrica Usando Modo de Alimentação do Agente de Indução

[118] Os sistemas de distribuição de fármacos de retenção gástrica podem ter função melhorada quando o paciente está em modo alimentado, quando o estômago não produz as contrações peristálticas intensas da Fase III da Migrating Motor Complex (MMC) - Complexo de Motor de Migração. No entanto, a alimentação pode diminuir a biodisponibilidade do acamprosato por aproximadamente 30%. Sem pretender ser limitado pela teoria, embora o mecanismo do efeito dos alimentos sobre a biodisponibilidade de acamprosato seja desconhecido, é provável que seja relacionado com a competição por um mecanismo de transporte passivo de capacidade limitada. Os inventores determinaram que para ainda mais farmacocinética e biodisponibilidade ótimas de acamprosato, o modo alimentado pode ser induzido afetando o MMC sem interferir com a absorção de acamprosato na forma que uma refeição completa afetaria.

[119] Consequentemente, em algumas modalidades, um

agente é coadministrado com acamprosato para induzir um "modo de alimentação" no estômago, inibir contrações do MMC e o aumento do tempo de retenção gástrica. Em algumas modalidades, o agente indutor do modo de alimentação é qualquer agente indutor do modo de alimentação adequado, incluindo sem se limitar aos mesmos qualquer um dos descritos na Patente US No. 7,405,238, o conteúdo da qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Por exemplo, o agente indutor do modo de alimentação pode ser um agente selecionado a partir do grupo que consiste em um ou mais dos seguintes: (a) glicina, glicilglicina e sais de qualquer um destes dois compostos (b) álcoois de açúcar C4-C8 (c) docusatos de metais alcalinos e alcalinos terrosos (d) beta-casomorfinas (e) ácidos ditio-orgânicos, tais como o ácido alfa-lipóico (misturas racêmicas, enantiômeros, tais como o enantiomero R, ou misturas enantioméricas enriquecidas). Em modalidades típicas, o agente indutor de modo de alimentação é o ácido alfa-lipóico, por exemplo. Em algumas modalidades, o ácido alfa-lipóico pode ser administrado em uma dosagem de cerca de 40 mg a 700 mg ou qualquer valor ou subfaixa entre estes. Por exemplo, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380 390, 400, 450, 500, 550 a cerca de 600 mg, ou qualquer valor ou subfaixa entre estes. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico está uma dosagem de cerca de 100 a cerca de 300 mg, por exemplo, ou qualquer valor ou subfaixa entre estes. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico é fornecido na sua forma racêmica; em outros aspectos ele é fornecido como seu enantiomero R. Em

alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico está incluído em uma composição gástrica retentiva. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico é, pelo menos, parcialmente no revestimento do sistema gástrico retentivo. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico é incorporado em um sistema gástrico retentivo. Em alguns aspectos, o sistema gástrico retentivo é concebido para liberar o ácido alfa-lipóico dentro de um período de tempo desejado, por exemplo, na primeira hora após a ingestão ou a qualquer período de tempo dentro da primeira hora, por exemplo. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico é incluído em combinação com o acamprosato, por exemplo, o acamprosato em uma dose inferior a 1 grama (por exemplo, de 100 a 700 mg), ou qualquer valor ou subfaixa entre estes. Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico é incluído em combinação com o acamprosato e ainda em combinação com um fármaco neuroléptico (antipsicótico). Em alguns aspectos, o ácido alfa-lipóico é incluído em combinação com o acamprosato e um fármaco do inibidor da reabsorção da serotonina (SSRI ou SNRI).

[120] Como exemplificado no EXEMPLO 10 abaixo, e como ensinado nos materiais incorporados da Patente US No. 7,405,238, qualquer agente indutor de modo de alimentação adequado pode ser utilizado como um revestimento de liberação imediata de um comprimido gástrico retentivo. Embora não pretendendo ser limitado pela teoria, acredita-se que quando um agente indutor de modo de alimentação, tal como o ácido alfa-lipóico é incorporado em um revestimento de liberação imediata de um comprimido contendo o acamprosato gástrico retentivo, quase todo o ácido alfa-lipóico passaria através das horas do duodeno antes a maior

parte do acamprosato atingiria o duodeno; portanto, seria de se esperar que pouca ou nenhuma redução na biodisponibilidade do acamprosato ocorreria, mesmo que o ácido alfa-lipóico e o acamprosato potencialmente competem pelo mesmo sistema de transporte passivo de capacidade limitada. (Na verdade, não é conhecida a existência de um transportador comum.).

[121] A dosagem de ácido alfa-lipóico na faixa de cerca de 40 mg a cerca de 600 mg, cerca de 60 mg a cerca de 500 mg, cerca de 80 mg a cerca de 400 mg, ou cerca de 100 a cerca de 300 mg (ou qualquer valor ou subfaixa entre estes, qualquer destas faixas e valores) pode ser adequada quando usada como um componente de liberação imediata de um comprimido de acamprosato retentivo gástrico. Por exemplo, quando o alfa-lipóico é incorporado como um revestimento para o comprimido, tal formulação pode permitir que o paciente possa desfrutar dos benefícios farmacocinéticos do acamprosato GR enquanto tomado a pílula com o estômago vazio.

[122] Como um exemplo não limitativo, um comprimido de acamprosato GR pode conter 350 mg de acamprosato em uma matriz que incha, revestido com uma mistura de ingredientes inertes e 150 mg de ácido R-alfa-lipóico. Dois desses comprimidos tomados, por exemplo, uma vez por dia, podem proporcionar o mesmo efeito terapêutico como dois a três gramas de comprimidos de acamprosato com revestimento entérico (6 a 9 comprimidos, tomados em uma programação de três vezes ao dia), no tratamento de discinesia tardia ou outros transtornos neuropsiquiátricos. As duas pílulas podem ser tomadas na hora de dormir ou ao

acordar; assim, o paciente tomaria o medicamento, por exemplo, uma vez por dia, em casa. Esta programação pode aumentar consideravelmente a conveniência e a adesão ao tratamento.

[123] Por exemplo, no caso do tratamento do alcoolismo, adaptação rigorosa com tratamento pode ser especialmente crítica. Assim, os presentes métodos e as composições que podem proporcionar uma maior comodidade, a facilidade de utilização, e a adaptação podem resultar em um melhor tratamento para esses pacientes. De fato, algumas modalidades da tecnologia descritas aqui se referem aos métodos e às composições para o tratamento de dependência ao álcool. O acamprosato pode ser formulado como aqui estabelecido em uma dosagem como aqui estabelecida. Por exemplo, a dosagem pode ser de até 2-3 gramas por dia, mas em algumas modalidades, quando formuladas como descrito aqui que pode ser inferior a um grama por dia, por exemplo, 40-700 mg ou qualquer subvalor ou subfaixa neste. A melhoria da adesão e/ou a conveniência podem ser verdadeiras e aplicáveis para outras condições, independentemente da adaptação ser tão importante como no caso de tratamento de dependência ao álcool. O fato de que os métodos e as composições podem proporcionar uma maior conveniência e adaptação pode ser benéfico para muitas condições que podem ser tratadas com o acamprosato.

[124] Outros nutrientes e fármacos, incluindo muitos descritos no relatório descritivo da patente 7,405,238 (aqui incorporada na sua totalidade), podem ser usados em lugar do ácido alfa-lipóico. Em modalidades particulares, o ácido alfa-lipóico é utilizado como o

agente indutor de modo de alimentação. Por exemplo, o ácido alfa-lipóico é muito seguro. Em segundo lugar, os efeitos metabólicos do ácido alfa-lipóico podem ser de vantagem particular na redução dos efeitos colaterais de fármacos antipsicóticos. O ácido alfa-lipóico é um antioxidante, e o estresse oxidativo é um dos mecanismos de danos celulares induzidos por neurolépticos para os gânglios basais que podem causar DT. Além disso, o ácido alfa-lipóico tem ações hipoglicemiantes que podem reduzir os potenciais efeitos adversos dos neurolépticos sobre o metabolismo da glicose.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

[125] Caso 1: Uma mulher de 56 anos tinha de longa data discinesia tardia induzida pelo tratamento de transtorno esquizoafetivo com uma variedade de neurolépticos e estabilizadores de humor. Sua DT foi caracterizada por movimento lateral da mandíbula, fazendo movimentos tipo careta, balanço do tronco, e chutes involuntários contínuos, cruzamento da perna, e movimentos de contorção de suas pernas e pés. Na época, ela apresentou para o tratamento da sua DT, ela foi tratada para sua doença mental com lamotrigina e quetiapina, um neuroléptico de segunda geração. Ela foi iniciada em acamprosato de 666 mg três vezes por dia, com alívio parcial dos sintomas. Quando acamprosato foi aumentado para 999 mg três vezes por dia, ela teve alívio completo do seu DT. Depois de dois meses livres dos sintomas na DT ela mudou de quetiapina para perfenazina, um dos neurolépticos de primeira geração; seus sintomas da DT não retornaram.

[126] Depois de semanas adicionais livres dos

sintomas de DT, ela descontinuou o acamprosato. Seus sintomas de DT voltaram, assim como sensações de ansiedade e agitação que não estiveram presentes, enquanto ela estava na combinação de acamprosato e perfenazina.

[127] Ela retomou acamprosato, uma vez mais descobrindo que 666 mg três vezes ao dia não lhe deu alívio completo, mas que 999 mg três vezes ao dia o fez. Nesta dose, ela novamente teve alívio da ansiedade e agitação.

[128] Para testar a hipótese que a eficácia do acamprosato estava relacionada com o tempo adequado acima de um nível limiar de sangue, o paciente foi orientado a tentar tomar 1332 mg de acamprosato uma vez por dia. Nesta dosagem, ela continuou a ser livre de movimentos involuntários da DT, mas não teve efeitos colaterais GI significativos de diarreia e cólicas abdominais.

[129] Os resultados mostraram a eficácia de acamprosato para DT com uma dose diária total mais baixa, quando em vez de distribuir a dose de forma uniforme, uma maior proporção da dose foi administrada de uma só vez. Isto demonstra que a utilização de acamprosato em uma concentração acima de um valor limiar terapêutico para um número suficiente de horas por dia de 24 horas (por exemplo, 6-14 horas, preferivelmente, cerca de 8) é suficiente para conferir um efeito terapêutico de 24 horas.

EXEMPLO 2

[130] Caso 2: Um homem de 34 anos tinha sido tratado com o acamprosato por vários anos para DT devido à exposição a vários neurolépticos para transtorno esquizoafetivo. Ele estava atualmente tratado com lamotrigina e quetiapina para sua doença mental, e estava

tomando acamprosato 1032 mg + 999 mg + 1032 mg em uma três vezes diariamente. Essa dose de acamprosato aliviou completamente seus movimentos involuntários de DT - este último incluindo movimentos involuntários das bochechas e boca, movimentos de balanço do tronco, e movimentos de contorção das extremidades superiores e inferiores. 999 mg três vezes ao dia não forneceu alívio completo de seus movimentos involuntários. Para testar a hipótese limiar terapêutica, o paciente foi orientado a tentar 1,032 mg de acamprosato uma vez por dia no período da manhã. Por esta dose, ele estava livre de movimentos na parte da manhã e início da tarde, mas os movimentos retornaram à noite. Quando ele acrescentou uma segunda dose de 1032 mg no final da tarde - de 8 a 10 horas depois de sua primeira dose - ele obteve alívio completo dos sintomas. Ele observou que quando chegou o alívio de seus movimentos involuntários ele também tinha menos ansiedade e agitação do que quando os movimentos estavam presentes.

[131] Ambos os casos suportam duas hipóteses: 1) Que a resposta ao tratamento com acamprosato na DT (e presumivelmente em outros transtornos neuropsiquiátricos caracterizados por sintomas indesejados estereotipados recorrentes) está relacionada com a quantidade de tempo, o nível de acamprosato é acima de um limiar específico, e não sobre a AUC da curva de PK. Isto é assim porque em ambos os casos o paciente fez melhor em regimes que tinham uma dose diária total menor do acamprosato, mas doses individuais mais elevadas. Isto é inesperado, uma vez que não tem sido conhecido até agora que as doses diárias menores totais de acamprosato poderiam funcionar melhor do que as mais

elevadas se as primeiras foram dadas uma vez ou duas vezes por dia e estas últimas foram dadas três vezes por dia. (2) Que a combinação de acamprosato com um neuroléptico pode proporcionar alívio de ansiedade e agitação associada com psicose e DT. Isso é inesperado, pois, de qualquer maneira, o acamprosato por si só não tem efeitos ansiolíticos.

[132] Combinando os resultados do estudo em cães com as implicações dos casos relatados, podemos inferir que o acamprosato administrado por um sistema de GR pode aliviar os sintomas da DT e outros transtornos neuropsiquiátricos administrados uma ou duas vezes por dia. Considerando-se o fato de que a AUC de uma dose única de acamprosato por meio de um sistema de GR pode ser maior do que duas vezes a AUC a partir de uma única dose da formulação em comprimidos com revestimento entérico existente de acamprosato, parece que uma dose diária total inferior a um grama de acamprosato GR, uma vez em cada um, uma ou duas vezes por dia com base seria adequada para tratar DT nos exemplos de casos. Por conseguinte, em alguns casos - provavelmente a maioria dos casos - de casos DT, a dose diária eficaz mínima de acamprosato administra por um sistema de liberação controlada GR pode ser inferior a 1 grama - o mínimo da faixa de dosagens eficazes relatados até agora para a formulação do revestimento entérico. Deve ser notado ainda que a experiência até à data com os comprimidos com revestimento entérico, nunca revelou esses inteiramente para aliviar os sintomas de DT em doses de 1 grama, enquanto que aqui, em algumas modalidades de doses diárias inferiores a 1 grama pode oferecer alívio completo dos sintomas e não apenas um efeito terapêutico detectável.

EXEMPLO 3

[133] Um estudo farmacocinético foi conduzido em quatro cães. Aos cães foram fornecidas cápsulas de acamprosato de liberação imediata (IR) por via oral. Em um dia, eles receberam uma única cápsula contendo 325 mg de acamprosato. Por outro dia, uma semana mais tarde aos cães foram fornecidos 325 mg de acamprosato divididos em doses menores administradas a cada 30 minutos, como mostrado na Tabela 1 abaixo.

[134] Esse modo de administração de acamprosato imita a administração de acamprosato no estômago através de um sistema de liberação controlada de GR. As Figuras 1-4 são curvas de tempo-concentração para cada um dos cães que compararam acamprosato IR com acamprosato simulado de liberação controlada GR.

[135] A Tabela 2 apresenta os parâmetros farmacocinéticos das duas versões de distribuição de acamprosato em cada um dos quatro cães e a tabela exibe índices de interesse entre as duas versões para vários parâmetros de interesse. Na tabela, o tempo de residência superior a dois limiares selecionados arbitrariamente - 2000 ng/mL e 3000 ng/mL foi calculada medindo os gráficos; um asterisco próximo ao tempo de residência indica que o tempo de residência era composto por dois segmentos distintos, em vez de um único período contínuo. A AUC foi sempre maior para o sistema de GR simulado, embora a diferença de dois dos quatro cães seria clinicamente insignificante. Em um caso, a diferença era mais de duas vezes. Essas diferenças de uma pequena amostra estão de acordo com a variabilidade bem conhecida de absorção de

acamprosato entre os indivíduos. A $C_{\text{máx}}$ foi sempre significativamente menor para o sistema de GR simulado, mesmo quando a AUC foi significativamente maior. O tempo de residência ou superior dos dois limiares foi significativamente mais elevado para o sistema de GR.

Tabela 1:

SIMULAÇÃO DE UM SISTEMA DE LIBERAÇÃO GATRORETENTIVO CONTROLADO POR MEIA HORA DE ADMINISTRAÇÃO DE LIBERAÇÃO IMEDIATA DE ACAMPROSATO

Tempo (h)	Dosagem de Acamprosato (mg)
0,0	81,2
0,5	33,6
1,0	25,8
1,5	21,8
2,0	19,2
2,5	17,3
3,0	15,9
3,5	14,8
4,0	13,9
4,5	13,2
5,0	12,5
5,5	12,0
6,0	11,5
6,5	11,1
7,0	10,7
7,5	10,3
Dose total	324,8

Tabela 2:
PARÂMETROS PK SELECCIONADOS DO ESTUDO DE CÃO ACAMPROSATO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA IR VERSUS GR

Tratamento	Cão	NºTmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC últ. (h*ng/mL)	AUCinf (h*ng/mL)	Cmax/AU3000 ng/mL	Horas sobre 2000 ng/mL	Horas sobre
IR	1	1	7380	31939	34283	23%	2.6	3.5
IR	2	1	7150	31829	41542	22%	2.4	2.9
IR	3	1	7550	35345	35739	21%	1.8	2.6
IR	4	1	4920	15929	16029	31%	1.8	2.6
GR-CR	1	5	4620	35185	35320	13%	5.3	7.9
GR-CR	2	8	5140	44221	46714	12%	6.8	9.7
GR-CR	3	6	4510	39182	43682	12%	4.4	6.8
GR-CR	4	6	3290	32243	32806	10%	2.6	8.8
GR/IR	1		63%	110%	103%		200%	225%
GR/IR	2		72%	139%	112%		288%	330%
GR/IR	3		60%	111%	122%		250%	256%
GR/IR	4		67%	202%	205%		150%	333%

Razões de Biodisponibilidade

Razões de Pico

Razões de Tempo de Residência

EXEMPLO 4

[136] A Tabela 3 lista tecnologias com retenção gástrica (GR) capazes de administrar o acamprosato de modo a fornecer um nível quase constante do fármaco durante quatro horas ou mais. A Tabela 4 mostra exemplos de tecnologias de liberação controlada que podem ser aplicadas em conjunto com as tecnologias de retenção gástrica para produzir as formulações utilizadas em modalidades aqui descritas.

Tabela 3:

TECNOLOGIAS DE RETENÇÃO GÁSTRICA.
1) Flutuante - não efervescentes
2) Flutuantes - efervescente
3) Bioadesivo
4) Mucoadesivo
5) Intumescência
6) Expansão
7) Magnética

Tabela 4:

TECNOLOGIAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA.
1) Matriz
2) Esferas revestidas
3) Osmóticas
4) Troca iônica

EXEMPLO 5

[137] A composição de formulação de retenção gástrica de acamprosato de cálcio. Os comprimidos incham quando eles entram em contato com o suco gástrico; eles são retidos no estômago por várias horas, se forem administrados no estado alimentado (por exemplo, no final

de uma refeição). A formulação foi fabricada como 400 mg e 800 mg. Estes são comprimidos redondos padrões biconvexos brancos com bordas chanfradas. Ambos os comprimidos são revestidos por pulverização com Opadry® II White (Colorcon, Inc.) para facilidade de engolir. A água purificada é o veículo para a Opadry; evapora-se durante o processo de revestimento. O peso total do revestimento está compreendido entre 2% e 4% em peso de pré-revestimento.

[138] Os comprimidos antes de serem revestidos compreendem os ingredientes na tabela a seguir:

Tabela 5

Ingrediente	Função	Quantidade (mg) em 400 mg de comprimido	Quantidade (mg) em 800 mg de comprimido
Acamprosato de Cálcio	Princípio Ativo	400	800
Povidona K-90	Ligante	50	50
Celulose Microcristalina	Diluente	320	100
Dióxido de silício coloidal	Agentes Deslizantes	10	10
Ácido Cítrico	Acidulante	60	0
Carbopol 974P	Polímero	60	60
Carboximetilcelulose	Polímero	40	40
Starcap 1500	Desintegrante	40	40
Talco pó	Carga	10	10
Estearato de magnésio	Lubrificante	10	10
Total anterior ao revestimento		1000	1120

EXEMPLO 6

[139] Os perfis de dissolução de comprimidos de 400 mg e 800 mg de acamprosato GR. 400 mg ou 800 mg de comprimidos foram dissolvidos ou em solução de acetato (pH 4,5) ou em 1N de HCl (pH 1,0). A percentagem do princípio ativo liberado na solução foi determinada após 1, 2, 4, 6, 8, e 10 horas. Cada perfil de liberação foi avaliado em seis diferentes recipientes de ensaio. As tabelas a seguir mostram os resultados, demonstrando que a liberação é aproximadamente linear com a raiz quadrada do tempo. A quarta coluna em cada tabela mostra as quantidades de fármaco que seriam liberados se a liberação fosse exatamente proporcional à raiz quadrada do tempo, com um coeficiente que varia especificado de 0,27 a 0,3.

Tabela 6

Liberação de Acamprosato a partir de Comprimidos de 400 mg SNC-102 (formulação Gástrica Retentiva de Acamprosato) em solução de acetato (pH 4,5) - (n=6)

Tempo (horas)	Tempo SQRT	% Média de Fármaco Total liberado	27%* do Tempo de SQRT	S.D. de % do fármaco Total Liberado	% Mínima Liberada	% Máxima Liberada
0	0,0000	0,00	0,00	0,00	0	0
1	1,0000	24,09	27,00	1,40	23	27
2	1,4142	36,09	38,18	2,34	34	40
4	2,0000	54,39	54,00	4,02	49	60
6	2,4495	70,11	66,14	4,15	64	76
10	3,1623	87,67	85,38	4,21	83	95
12	3,4641	92,31	93,53	4,38	87	99

Tabela 7

Liberação de Acamprosato a partir de Comprimidos de 400 mg SNC-102 (formulação Gástrica Retentiva de Acamprosato) em 0,1 N HCl (pH 1,0) - (n = 6)

Tempo (horas)	Tempo SQRT	% Média de Fármaco Total liberado	27%* do Tempo de SQRT	S.D. de % do fármaco Total Liberado	% Mínima Liberada	% Máxima Liberada
0	0,0000	0,00	0,00	0,00	0	0
1	1,0000	31,60	27,00	1,58	24	27
2	1,4142	44,83	38,18	3,20	36	41
4	2,0000	63,20	54,00	4,42	56	62
6	2,4495	75,27	66,14	5,42	69	74
10	3,1623	91,31	85,38	3,59	85	91
12	3,4641	95,99	93,53	2,96	90	96

Tabela 8

Liberação de Acamprosato a partir de Comprimidos de 800 mg SNC-102 (formulação Gástrica Retentiva de Acamprosato) em Solução de Acetato (pH 4,5) - (n = 6)

Tempo	Tempo SQRT	% Média de Fármaco Total liberado	30%* do Tempo de SQRT	S.D. de % do fármaco Total Liberado	% Mínima Liberada	% Máxima Liberada
0	0,0000	0,00	0,00	0,00	0	0
1	1,0000	31,60	30,00	1,58	29	34
2	1,4142	44,83	42,43	3,20	42	51
4	2,0000	63,20	60,00	4,42	58	64
6	2,4495	75,27	73,48	5,42	70	84

10	3,1623	91,31	94,87	3,59	87	97
12	3,4641	95,99	100,00	2,96	91	100

Tabela 9

Liberação de Acamprosato de Comprimidos de 800 mg de SNC-102 (formulação Gástrica Retentiva de Acamprosato) em 0,1 N HC1 (pH 1,0) - (n = 6)

Tempo (horas)	Tempo SQRT	% Média de Fármaco Total liberado	29%* do Tempo de SQRT	S.D. de % do fármaco Total Liberado	% Mínima Liberada	% Máxima Liberada
0	0,0000	0,00	0,00	0,00	0	0
1	1,0000	28,11	29,00	1,21	26	29
2	1,4142	41,56	41,01	1,77	40	44
4	2,0000	61,48	58,00	2,38	57	44
6	2,4495	75,41	71,04	1,61	73	77
10	3,1623	92,24	91,71	0,55	92	93
12	3,4641	96,62	100,00	0,65	96	97

EXEMPLO 7

COMBINAÇÃO DE ACAMPROSATO REFORMULADO COM NEUROLÉPTICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

[140] Os neurolépticos de primeira geração (antipsicóticos) têm sido usados há mais de 50 anos no tratamento da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, bem como no tratamento e na prevenção de náusea e vômitos. O primeiro desses fármacos a serem introduzidos no mercado foi clorpromazina; outros incluem tioridazina, perfenazina, trifluoperazina, haloperidol, flufenazina, loxapina e molindona. Sua característica comum é que todos eles são antagonistas da dopamina, tanto receptores de

dopamina de D2 e D3; cada um tem seu próprio conjunto distinto de efeitos sobre os receptores de outros neurotransmissores. Uma das principais desvantagens destes fármacos é a sua propensão para causar transtornos do movimento. Com a administração aguda que pode causar transtornos de movimento incluindo parkinsonismo (tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade da marcha), bem como distonia, discinesias, e acatisia. Dado cronicamente que pode causar perturbações do movimento crônicas que persistem mesmo se o fármaco for interrompido e pode mesmo ser permanente. Esses distúrbios incluem a discinesia tardia (DT), a distonia tardia e acatisia tardia. A incidência de DT e outros transtornos do movimento tardios com o uso prolongado de neurolépticos de primeira geração superior a 25%, com uma taxa ainda maior em pacientes idosos. Em parte por causa do risco muito elevado de DT, uma segunda geração de neurolépticos foi desenvolvida que tem um menor risco de causar DT e transtornos do movimento relacionados com a administração crônica. Esses fármacos incluem a risperidona, a quetiapina, a clozapina, a olanzapina e o aripiprazol. A incidência da DT com esses fármacos é inferior a 5%, mas todos são associados com efeitos colaterais metabólicos de gravidade suficiente para afetar a esperança de vida. Esses efeitos colaterais incluem ganho de peso, intolerância à glicose, e distúrbios no metabolismo lipídico. Com a exceção da clozapina, os neurolépticos de segunda geração não são mais eficazes no tratamento da esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos. A clozapina, enquanto mais eficaz como tratamento para a doença mental grave, tem efeitos colaterais graves médicos

adicionais, incluindo uma significativa incidência de agranulocitose que requer monitoramento frequente das contagens de glóbulos brancos do paciente como um requisito para o uso do fármaco. Os neurolépticos de primeira geração, especialmente os de maior potência, têm uma incidência muito menor de efeitos colaterais metabólicos do que os neurolépticos de segunda geração, e alguns neurolépticos de primeira geração, por exemplo, molindona, não têm todos em tudo.

[141] Se os neurolépticos de primeira geração podem ser determinados, sem grande risco de provocar ou exacerbar discinesia tardia que seria preferível a neurolépticos de segunda geração para o tratamento da maioria dos pacientes com distúrbios psicóticos como eles não teriam os efeitos colaterais metabólicos problemáticos deste último. Algumas modalidades aqui se referem à utilização de combinações de dose fixa de neurolépticos de primeira geração com novas formulações de acamprosato concebidas para a liberação retardada por meio de um sistema de distribuição de GR. Tais combinações não teriam sido até agora práticas devido às doses elevadas de acamprosato necessárias para tratar a DT se a formulação do comprimido com revestimento entérico existente fosse usada. Dadas as questões de adaptação comuns entre pacientes psiquiátricos, um regime de mais de dois comprimidos por dia arriscaria eficácia diminuída. Se significativamente mais do que um grama de acamprosato foram necessários para tratar DT, a combinação de uma dose eficaz de acamprosato de DT com uma dose eficaz de um neuroléptico de primeira geração que necessitaria ser dividido entre, pelo menos,

três comprimidos, como uma dose de acamprosato revestido entérico significativamente maior do que 500 mg em um único pílula pode exigir que a pílula seja desagradavelmente grande, mesmo sem a adição de um segundo fármaco. A dosagem real do acamprosato de revestimento entérico necessária para tratar DT pode, de fato, ser muito mais elevada - mais do que 3 gramas em alguns casos. Por outro lado, se a dose necessária de diferente formulação de acamprosato foi necessária inferior a um grama, o tratamento eficaz tanto para a psicose quanto para DT pode ser emitido por uma ou duas pílulas de combinação. Tal é o caso com as formulações presentes aqui descritas que proporcionam dosagens subgramas e formulações de acamprosato.

[142] Embora não seja o caso, onde os fármacos que previnem um transtorno irá tratar o transtorno, pode se esperar que um tratamento eficaz atenue a gravidade da doença, se não o impede totalmente. Nos dois casos exemplos, os pacientes com DT estabelecida e um transtorno mental tomou acamprosato juntamente com um neuroléptico e tiveram alívio completo dos sintomas de DT. Esses pacientes também seriam livres dos sintomas DT se eles tomaram a mesma combinação sem ter DT na linha de base. A incidência da DT será menor se um neuroléptico de primeira geração for coadministrado com uma dose de acamprosato que seria eficaz para tratar a DT estabelecida na maioria dos pacientes. Se a DT se desenvolver em alguns pacientes, a gravidade iria necessariamente ser menor do que se o acamprosato não fosse fornecido.

[143] Algumas modalidades, portanto, referem-se entre outras coisas, a sequência de duas tecnologias: (1)

As composições contendo uma dose de um neuroléptico de primeira geração adequada para tratar um transtorno psicótico e uma dose de acamprosato adequada para tratar discinesia tardia, incluindo composições em que a doses de neurolépticos e o acamprosato são combinados em uma única pílula, e as composições em que as doses são divididas em múltiplas unidades administradas simultaneamente, por exemplo, um comprimido de cada fármaco em cada embalagem de bolha; e (2) A utilização de tais composições para o tratamento de um ou mais de esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno esquizoafetivo, depressão com características psicóticas, transtorno delirante, outras condições psicóticas, os sintomas de alucinações e ilusões. As composições em alguns aspectos ainda podem tratar ou prevenir os sintomas de náuseas e vômitos que, frequentemente, acompanham a utilização de tais medicamentos. Nas tecnologias descritas a utilização pode estar em doentes com ou sem DT estabelecida.

[144] É surpreendente e inesperado que, em algumas modalidades, as doses de acamprosato inferior à faixa de dosagem até agora descrita para o tratamento de DT possa ser utilizada de forma eficaz, mesmo que tais doses mais baixas possam não ter o mesmo perfil de PK como as pílulas com revestimento entérico utilizadas no tratamento anteriormente descrito de DT - e tais doses mais baixas podem em algumas modalidades produzir uma AUC de 24 horas menor do que as produzidas por doses similarmente eficazes de acamprosato com revestimento entérico. Além disso, notamos a descoberta inesperada de que pacientes com DT e transtornos mentais que receberam acamprosato, juntamente

com um dos neurolépticos apresentaram uma melhora inesperada na ansiedade e agitação, embora acamprosato sozinho não afete esses sintomas.

[145] Deve ser evidente que a tecnologia específica para a formulação do sistema de liberação de GR para acamprosato não importa; qualquer sistema que pode manter a um nível quase constante de acamprosato no sangue durante quatro horas ou mais pode ser utilizado.

[146] A Tabela 8 lista fármacos neurolépticos de primeira geração e faixa de dosagens diárias em que são geralmente prescritas. Algumas modalidades aqui se referem aos comprimidos ou as cápsulas que implementam uma das tecnologias de GR na Tabela 9 administrando uma dosagem de acamprosato entre 50 e 500 mg, em conjunto com uma dose de um dos fármacos descritos na Tabela 8, em uma das dosagens especificadas em que tabela ou uma dosagem de uma metade da dose mínima na tabela abaixo, e até a dose máxima, ou qualquer valor entre as mesmas. Como um exemplo, um comprimido pode conter de 4 mg de perfenazina, juntamente com 250 mg de acamprosato formulado em um comprimido que incha com a perfenazina em torno de um núcleo de acamprosato.

Tabela 10:

NEUROLÉPTICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO E METOCLOPRAMIDA: DOSES DIÁRIAS E DOSES DE PÍLULAS EM COMBINAÇÃO COM DOSES FIXAS.

Fármaco	Faixa de Dose Diária	Exemplo de Dosagens de Pílula Única em Combinação com acamprosato
Tioridazina	10-200	10, 25, 50, 100

Clorpromazina	25-200	25, 50, 100
Tiotixeno	2-50	2, 5, 10, 25
Trifluoperazina	5-50	5, 10, 25
Flufenazina	2-50	2, 5, 10, 25
Haloperidol	0, 5-50	0.5, 1, 2, 5, 10, 20
Perfenazina	2-32	2, 4, 8, 16
Loxapina	10-100	1, 10, 25, 50
Molindona	10-200	10, 25, 50, 100
Metoclopramida	5-60	5, 10, 15

EXEMPLO 8

COMBINAÇÃO DE ACAMPROSATO COM NEUROLÉPTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

[147] A dose de acamprosato GR pode estar entre 100 mg e 800 mg. O princípio é que a dose mínima é cerca de metade da menor dose atualmente comercializada do fármaco. Exemplos de faixas de dosagem de alguns exemplos não limitativos de neurolépticos de primeira geração são dados na Tabela 10. Exemplos de faixas de dosagem para alguns neurolépticos de segunda geração são mostrados na seguinte Tabela 11. Por exemplo, a dosagem para o neuroléptico pode variar a partir da metade da dose mínima na tabela abaixo, e até a dose máxima, ou qualquer valor entre esta:

Tabela 11

Neuroléptico	Dose Mínima	Dose Máxima
Aripiprazol	1 mg	30 mg
Asenapina	1 mg	10 mg
iloperidona	1 mg	24 mg
lurasidona	10 mg	120 mg
olanzapina	1 mg	20 mg
Paliperidona	1 mg	12 mg

Quetiapina	12,5 mg	400 mg
Risperidona	0,25 mg	4 mg
ziprasidona	10 mg	80 mg

EXEMPLO 9

COMBINAÇÃO DE ACAMPROSATO COM ANTIDEPRESSIVOS DE SSRI E SSRI

[148] SSRIs e SNRIs são eficazes no TOC e PTSD, ambas as condições que também podem responder ao tratamento com acamprosato. Além disso, os SSRIs e SNRIs são usados para tratar transtornos depressivos e de ansiedade em que percepções, comportamento e pensamentos recorrentes, não desejados, estereotipados podem fazer parte da síndrome. Desde inibidores de reabsorção de serotonina e de acamprosato têm diferentes mecanismos de ação, seus efeitos terapêuticos sobre esses distúrbios podem ser sinérgicos. O fato de que o acamprosato GR pode ser eficaz com uma dose diária inferior a um grama por dia, em uma programação de uma vez ou duas vezes por dia, faz com que as combinações de dose fixa de acamprosato GR com um SSRI ou SNRI sejam viáveis.

[149] A dose de acamprosato GR pode estar entre 100 mg e 800 mg. Algumas modalidades referem-se às combinações em que a dose mínima é cerca de metade da menor dose atualmente comercializada do fármaco, por exemplo, a metade da dose mínima na tabela abaixo, e até a dose máxima, ou qualquer valor entre estas.

Tabela 12

SSRI ou SNRI	Dose Mínima	Dose Máxima
Citalopram	5 mg	40 mg
Desvenlafaxina	25 mg	100 mg

Duloxetina	5 mg	60 mg
Escitalopram	2,5 mg	20 mg
Fluoxetina	5 mg	40 mg
Fluvoxamina	12,5 mg	100 mg
Milnacipran	6,25	100 mg
Paroxetina	5 mg	40 mg
Sertralina	12,5 mg	200 mg
Venlafaxina	12,5 mg	150 mg

EXEMPLO 10

LIMIAR TERAPÊUTICO

[150] Como aqui notado, algumas modalidades referem-se à nova e inesperada descoberta de que doses diárias inferiores a 1 grama de acamprosato podem ser formuladas para tratar eficazmente a várias condições e transtornos. Em particular, algumas modalidades referem-se às formulações e às programações de dosagem que mantém a concentração de acamprosato ou nível no sangue acima de um limiar para um tempo suficiente durante cada período de 24 horas. Tais formulações e programações podem ser eficazes, embora a concentração de acamprosato não exceda o limiar para a totalidade do período de 24 horas ou até que a concentração ou nível de acamprosato sejam muito inconsistentes (não em níveis constantes) durante um determinado período de tempo, tais como um período de 24 horas.

[151] De acordo com algumas modalidades, existem, pelo menos, um número de parâmetros que pode ser ajustado para otimizar a eficácia clínica, enquanto ainda mantendo a dose diária total de acamprosato GR sob 1 grama e limitar o tratamento de uma ou duas pílulas por dia: uma vez ou duas

vezes em uma dosagem dia; tempo de liberação controlada (de 4 a 8 horas ou qualquer valor entre elas); tempo de retenção no estômago; e dose de acamprosato (a partir de 100 mg a 1000 mg). Esses parâmetros não são destinados a ser um fator limitante.

[152] O seguinte auxilia a ilustrar o conceito. Em um estudo de 2010, voluntários saudáveis receberam 666 mg três vezes ao dia de comprimidos de acamprosato com revestimento entérico (Hammarberg et al.: Acamprosate Determinations in Plasma and Cerebrospinal Fluid After Multiple Dosing Measured by Liquid Chromatography - Mass Spectroscopy: A Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers. Ther Drug Monit 2010; 32:489-496). Levou seis dias para que os níveis sanguíneos do estado estacionário fossem atingidos, após o qual o nível médio oscilou entre 760 ng/mL e 915 ng/mL. Por outro lado, depois de uma dose única de 666 mg, a $C_{máx}$ média de 286 ng/mL. Os autores observam que as concentrações observadas por eles foram superiores àquelas relatadas por outros autores, citando, por exemplo, um estudo de pacientes alcoólicos que tinham uma concentração média de estado de estacionário de 380 ng/mL nos 666 mg três vezes ao dia da formulação com revestimento entérico. É provável que dada a eficácia da dose de 666 mg três vezes ao dia, na maioria dos pacientes, que o nível do estado estacionário de limiar para a eficácia terapêutica no alcoolismo seja menos do que 500 ng/mL.

[153] O nível limiar de sangue para a eficácia terapêutica em discinesia tardia (DT) e outros transtornos neuropsiquiátricos é, geralmente, acreditado ser superior a

1000 ng/mL e, geralmente não inferior a 300 ng/mL, como as utilizadas no tratamento bem sucedido de DT pelo inventor tem sido entre 2 e 4 gramas por dia.

[154] No estudo do cão aqui descrito, os animais sujeitos tipicamente pesando cerca de 10 kg receberam uma dose GR simulada de 324 mg com liberação proporcional à raiz quadrada do tempo sobre 8 horas - 100% do fármaco administrado em 7,5 horas após o início da experiência. Neste estudo, no tempo médio, a concentração era superior a 2000 ng/mL, após 8,3 horas. Em vista - (1) da linearidade da farmacocinética; (2) validade da extração de dosagem em base de mg/kg; (3) validade de GR simulado como um preditor da função de uma formulação GR real; e (4) humanos pesando 70 kg - a concentração de acamprosato acima de um limiar terapêutico de 500 ng/mL pode ser atingido durante 8 horas com uma dose de GR de acamprosato $(7 * 324) / 4 = 567$ mg.

[155] Embora possa haver a variabilidade interindividual no peso do corpo e o perfil farmacocinético mais preciso, um nível sanguíneo acima do limiar terapêutico de um distúrbio neuropsiquiátrico humano pode ser mantido durante oito horas após uma única dose de acamprosato de GR inferior a um grama.

[156] Assim, em algumas modalidades, um valor limiar pode ser uma quantidade de 300 ng/mL a 1000 ng/mL (ou qualquer quantidade de subfaixa entre essas) ao longo de um período de 4-8 horas, de preferência, durante cerca de 5-7 horas, mais preferencialmente, durante um período de cerca de 6 horas. Por exemplo, o valor limiar que a formulação de acamprosato pode satisfazer pode ser de cerca

de 500-600 ng/mL durante cerca de 6 horas.

[157] Algumas modalidades referem-se às formulações de acamprosato e usos das mesmas, onde várias horas de exposição - normalmente entre 4 e 8 horas - a um nível adequado de acamprosato podem produzir efeitos terapêuticos sobre a função do SNC que duram horas após o nível do acamprosato cair - e muitas vezes durante o resto de um dia de 24 horas. Assim, uma dose única da pílula GR de acamprosato designada para liberar o fármaco ao longo de um período de 4 - 8 horas pode ser suficiente para produzir um efeito terapêutico de 24 horas. A tecnologia de liberação controlada também pode ser utilizada para garantir que uma quantidade suficiente de acamprosato é liberada e está disponível durante um determinado tempo, de modo a manter a quantidade, concentração ou nível de acamprosato no paciente acima do limiar.

[158] A retenção gástrica no estado alimentado normalmente dura cerca de 4 horas. Assim, na extremidade inferior do intervalo de liberação controlada de algumas modalidades da tecnologia (4 horas), a liberação controlada pode ser realizada quase completamente dentro do estômago. Na extremidade superior do intervalo, a liberação pode ocorrer, em parte, no duodeno e, possivelmente na parte superior do jejuno. Isto pode conduzir a uma perda parcial de biodisponibilidade, mas apenas para a quantidade de fármaco ainda não liberado após 4 horas ou mais, aplicar-se a menos de 50% da dose total.

[159] Os versados na técnica tendo o benefício do presente pedido irão apreciar que para o tratamento de uma condição neuropsiquiátrica específica, a resposta clínica

de uma população pode ser otimizada através da seleção de duas vezes por dia, em vez de uma vez por dia de dosagem, ou por redução da liberação tempo a partir de 8 horas até 6 horas ou 4 horas, por exemplo. Quando uma exposição mais curta ao nível terapêutico de acamprosato é suficiente para a eficácia persistente, as doses individuais podem ser menores ou, em alternativa, a mesma dose pode ser suficiente para o tratamento de uma condição que possa de outra forma necessitar de uma dose mais elevada, se a liberação for mais de 8 horas, por exemplo.

[160] Para alcançar os benefícios da formulação GR de acamprosato descritos em algumas das presentes modalidades, a formulação específica, de preferência, pode liberar 90% ou mais do acamprosato dentro de 8 horas. Por outro lado, pelo menos 50% do acamprosato é liberado no prazo de 3-4 horas, no tempo típico, a pílula (ou outra forma de dosagem) permanecerá no estômago, se for administrada no estado alimentado. O último critério garante que a preparação GR será mais biodisponível que o acamprosato com revestimento entérico, e que aproximará do aumento da biodisponibilidade visto com acamprosato de liberação imediata é distribuído diretamente ao estômago.

[161] Um versado na técnica também pode titular a dosagem para alcançar uma manutenção acima de um limiar terapêutico para um determinado paciente. Por exemplo, um médico pode titular a dosagem para cima até uma concentração superior a 50% de $C_{\text{máx}}$, durante 4-8 horas, de preferência, cerca de 6 horas.

[162] O fato do efeito terapêutico poder ser alcançado utilizando formulações de acamprosato inferiores

a 1 grama por dia com a administração de uma vez ou duas vezes por dia é surpreendente e inesperado. Isso é, particularmente, verdadeiro quando a curva de pK causada pela formulação mantém uma concentração constante para apenas uma parte de (geralmente por apenas 4-8 horas) um período de 24 horas.

EXEMPLO 11

INDUÇÃO DE MODO DE ALIMENTAÇÃO USANDO ÁCIDO ALFA-LIPÓICO

[163] Nesse exemplo, o ácido alfa-lipóico é incorporado em um comprimido com a finalidade de aumentar o tempo de retenção gástrica.

[164] Em um modelo de cão, 125 mg de ácido alfa-lipóico é administrado 15 minutos antes da administração dos comprimidos intumescíveis contendo acamprosato e marcados com sulfato de bário. O tratamento é realizado em grande parte, como descrito na Patente US No. 7,405,238, o conteúdo da qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade. A retenção no estômago de um comprimido de 800 mg intumescível de dimensão máxima 19,05 mm em quatro cães Beagle (peso 6 kg a 10 kg) é comparada com a retenção de tal comprimido quer no estado de jejum ou após uma refeição de 50 gramas. Os resultados do teste com o ácido alfa-lipóico são resumidos na tabela seguinte:

Tabela 13

Condição	Tempo Mínimo de Retenção Gástrica (horas)	Tempo Médio de Retenção Gástrica (horas)	Tempo Máxima de Retenção Gástrica (horas)
Jejum	0,5	0,9	0,7
Após 125 mg	1,5	2,8	5

ácido alfa-lipóico			
Após 50 g de refeição	3	4,1	4,5

[165] Os dados desta pequena amostra de cães suportam a noção de que o ácido alfa-lipóico pode influenciar significativamente o tempo de retenção gástrica de um comprimido contendo o acamprosato, em dosagens de ácido alfa-lipóico, as quais são suficientemente pequenas para ser praticamente incorporadas em um comprimido para consumo por um paciente humano, ou para ser incorporado em um material de revestimento de tal comprimido.

EXEMPLO 12

ADMINISTRAÇÃO HUMANA DO ACAMPROSATO E ÁCIDO ALFA-LIPÓICO

[166] Nesse exemplo, o ácido alfa-lipóico é utilizado como um revestimento de liberação imediata de um comprimido gástrico retentivo contendo acamprosato como seu princípio farmacêutico ativo.

[167] Um paciente sofrendo de DT recebe um regime de tratamento eficaz, mas inconveniente de 3330 mg de acamprosato por dia, sob a forma de 10 comprimidos com revestimento entérico divididos em três doses tomadas sem alimentos. Este regime é substituído por um dos dois comprimidos tomados diariamente no despertar ou, alternativamente, na hora de deitar, em ambos os casos com o estômago vazio, cada uma compreendendo 350 mg de acamprosato em uma formulação RG revestida com 150 mg de uma formulação de liberação imediata de ácido R-alfa-lipóico (deve-se compreender que o uso de "R" alfa lipóico não é para ser limitativo; o ácido alfa-lipóico racêmico

também pode ser utilizado ou de qualquer outra forma do ácido alfa-lipóico também). Quase todo o ácido R alfa-lipóico passa através do duodeno antes de mais do acamprosato atingir o duodeno. O paciente experimentou alívio adequado dos sintomas de DT em comparação com o seu regime normal do acamprosato com revestimento entérico (isto é, sem formulação retentiva gástrica), e melhorou a conveniência e aderência de regime de tratamento.

EXEMPLO 13

DEMONSTRAÇÃO IN VITRO DO EFEITO PERSISTENTE DA EXPOSIÇÃO DO ACAMPROSATO NA RESPOSTA NEURONAL AO ESTÍMULO GLUTAMATÉRGICO

[168] O estudo foi concebido para testar se o pré-tratamento com acamprosato pode ter efeitos protetores neuronais de longo prazo contra a neurotoxicidade do glutamato. O estudo utiliza um modelo *in vitro* fatia do hipocampo organotípico. O estudo avalia se menos de 24 horas por dia de exposição a um nível suficiente de acamprosato pode oferecer ações terapêuticas de 24 horas em transtornos neuropsiquiátricos. O estudo demonstra o efeito persistente de exposição ao acamprosato em proteger neurônios do hipocampo cultivados de ratos a partir do desafio com um nível tóxico de um fármaco agonista de glutamato. Isto suporta, entre outras coisas, o uso terapêutico de acamprosato em transtornos neuropsiquiátricos, porque este último está relacionado com o efeito de acamprosato em diminuir os efeitos de glutamato em NMDA em receptores de glutamato metabotrópicos. O estudo em rato mostra que o acamprosato tem um efeito persistente em alguns dos efeitos pós-sinápticos de agonistas do glutamato, mesmo depois do acamprosato ter sido removido a

partir do meio de cultura para até oito horas.

[169] As fatias do hipocampo derivadas de ratos Sprague Dawley com 8 dias de idade foram colocadas em placas e, subsequentemente, expostas a um tratamento do acamprosato relativamente agudo (8 horas) ou mais crônica (5 dias). As fatias são, então, retiradas a partir do meio contendo o acamprosato e devolvida ao meio para controlar ou 1 ou 8 horas. As fatias serão, então, desafiadas com ou NMDA (50 uM) ou um agente seletivo mGLuR1 ou mGluR5, durante 1 hora. As fatias são, então, colocadas em meio normal com iodeto de propídio durante 24 horas e avaliadas quanto a neurotoxicidade/neuroproteção como descrito abaixo.

Metodologia:

[170] Preparando uma Cultura em Fatia do Hipocampo

Organotípico (OHSC): Filhotes de ratos Sprague-Dawley com oito dias de idade são utilizados em todos os experimentos de fatia de hipocampo organotípico (OHSC) experimentos. Os filhotes de cão são sacrificados (3 machos / 3 fêmeas por ninhada) via decapitação rápida, cérebros são, então, assepticamente removidos e transferidos para meio de dissecação gelada. Após a remoção das meninges, hipocampos são removidos, cortados coronalmente em 200µm e colocados em placa em triplicado para membranas de Biopore de 0,4 µm. As membranas são suspensas em 1 ml de meio de cultura, utilizando placas de seis cavidades. As placas são, então, incubadas a 37°C em uma composição de gás de grau médico 5% CO₂/21% O₂/74% N₂ durante 5 dias in vitro (DIV) para permitir a fixação para a membrana de Teflon®. Tipicamente, 14-18 fatias podem ser derivadas a partir de cada filhote.

[171] **O Pré-tratamento de Acamprosato:** No quinto dia *in vitro*, as placas foram tratadas com novo meio de cultura, com metade expostos a 200 μ m de acamprosato de cálcio e metade para meio normal para qualquer um de 8 horas ou 5 dias. Nesse tempo, as placas são colocadas em meio fresco para controle para ou 1 h ou 8 horas.

[172] **Desafio glutamatérgico:** Nesse momento, as placas são colocadas quer em meio fresco, meio com NMDA (50 μ M) ou um agonista do receptor de glutamato metabotrópico durante 1 hora.

[173] **Avaliação de Neurotoxicidade/neuroproteção:**
 Para a mudança de meio final, as placas são movidas para os meios normais contendo iodeto de propídio (PI) adicionado a cada cavidade durante 24 horas. PI apenas penetra nas membranas celulares das células danificadas ou potencialmente morrendo, ligando-se ao DNA para produzir uma fluorescência vermelha brilhante e intensificada em 630 nm. As fatias são visualizadas com a versão de software 4.0.2 Avançada SPOT para Windows em uma objetiva de 5x com um microscópio Leica DMIRB que está equipado para detecção fluorescente usando luz azul-verde, e conectado a um computador pessoal através de um mosaico de cor SPOT 7.2. O comprimento de onda de emissão de PI é 620 nm na faixa visual; PI tem um comprimento de onda de pico de excitação de 536 nm. PI é excitado usando um filtro passa-banda de comprimentos de excitação de onda entre 510 e 560 nm. A intensidade da fluorescência de PI é analisada por densitometria usando o Image J e as imagens são quantificadas por meio da detecção da intensidade ótica da camada CA1 piramidal de célula, a camada de célula

piramidal CA3, e camada de célula do grânulo de giro dentado do hipocampo seguindo subtração do fundo. Fluorescência é registrada em unidades arbitrárias, em seguida, convertida em percentagem do controle, facilitando a comparação entre várias culturas e controlando a variação entre ninhadas. A absorção de PI tem sido demonstrada que se correlacionam bem com outras medidas de lesões celulares e morte celular.

EXEMPLO 14

[174] O acamprosato é testado utilizando um modelo de rato de discinesia tardia olhando para os movimentos de mastigação anormais produzidos em ratos por exposição durante várias semanas ao haloperidol, um potente neuroléptico de primeira geração. Em primeiro lugar, o acamprosato é testado e mostra um nível de sangue firmemente mantido que irá reduzir ou eliminar os movimentos anormais. Os ratos são, então, tratados com acamprosato de uma forma que corresponda ao nível de sangue terapêutico para não mais que 12 horas fora das 24, para confirmar que isso reduz os movimentos involuntários.

EXEMPLO 15

[175] O acamprosato é testado em modelos de camundongos transgênicos com distúrbios de movimento [Supressão (Per2 (Brdm1)) ou ratos ENT1 (-/-) ou outros modelos de camundongos] e em estados hiperglutamatérgicos. Primeiro, o acamprosato é testado e mostra um nível de sangue constantemente mantido que irá reduzir ou eliminar os movimentos anormais. Os camundongos são então dosados com acamprosato de uma forma que corresponda ao nível sanguíneo terapêutico de não mais que 12 horas fora as 24,

para confirmar que esta reduz os movimentos involuntários.

EXEMPLO 16

[176] As propriedades farmacocinéticas da preparação específica gástrica retentiva (GR) de acamprosato descritas no EXEMPLO 5 são testadas em seres humanos em dois estudos. No primeiro, os sujeitos recebem, 30 minutos após uma refeição padrão rica em gordura, uma dose única de 400 mg de acamprosato GR, de 800 mg de acamprosato GR, ou de 666 mg de acamprosato com revestimento entérico. As concentrações plasmáticas de acamprosato são determinadas após 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, e 48 horas depois e os parâmetros farmacocinéticos são calculados.

[177] Pelo menos em alguns sujeitos (a) a $C_{\text{máx}}$ e AUC são proporcionais para dosagem para os 400 e 800 mg de dosagens GR, e (b) em relação à dosagem de 666 com revestimento entérico, as formulações de GR têm uma maior biodisponibilidade e uma $T_{\text{máx}}$ mais curta.

[178] No segundo estudo, os sujeitos receberam 400 mg de acamprosato GR em jejum, no estado alimentado, e no estado de jejum precedido (por exemplo, pelo menos 10-15 minutos antes) por 600 mg de ácido R alfa-lipóico.

[179] Em pelo menos em alguns sujeitos, a curva farmacocinética (e os parâmetros AUC, $C_{\text{máx}}$ e $T_{\text{máx}}$) são semelhantes para 400 mg de acamprosato GR no estado alimentado e para 400 de acamprosato GR no estado de jejum precedido pelo ácido R alfa lipóico; 400 mg de acamprosato GR no estado em jejum sem ácido alfa-lipóico mostra uma AUC significativamente mais baixa e menor $C_{\text{máx}}$ do que qualquer uma das outras duas condições.

[180] O sujeito descrito neste documento por vezes ilustra diferentes métodos, composições e/ou componentes contidos dentro, ou combinado com, diferentes outros métodos, composições e/ou componentes. É para ser entendido que os vários métodos descritos, composições e componentes e combinações dos mesmos são meramente fornecidos como exemplos não limitantes e que, de fato, muitos outros, podem ser aplicados para alcançar os mesmos efeitos e/ou funcionalidade.

[181] As publicações aqui discutidas são fornecidas somente para sua divulgação antes da data de depósito do presente pedido. Nada aqui deve ser interpretado como uma admissão de que as presentes modalidades não têm direito anterior a tal publicação são em virtude da invenção anterior. Além disso, as datas de publicação fornecidas podem ser diferentes das datas de publicação reais que podem necessitar de confirmação de forma independente. O objeto revelado nas publicações, incluindo quaisquer métodos, composições, excipientes (incluindo faixas e dosagens dos mesmos), etc., são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido **caracterizado** pelo fato de que compreende:

uma quantidade de um agente ativo que é acamprosato de cálcio ou outro sal farmaceuticamente aceitável de acamprosato, cuja quantidade está dentro de uma faixa de 350 mg a 900 mg; e

um homopolímero de carbômero do tipo B que está presente em 5% a 20% em peso do comprimido, sem considerar qualquer revestimento,

em que o homopolímero de carbômero do tipo B é parte de uma matriz pela qual o acamprosato de cálcio ou outro sal farmaceuticamente aceitável de acamprosato está distribuído de modo que, quando o comprimido é colocado em solução *in vitro*, ele libera o acamprosato de cálcio ou outro sal farmaceuticamente aceitável de acamprosato a uma taxa que é aproximadamente linear com a raiz quadrada do tempo, e permanece comparável, ao longo de uma faixa de pH que se estende pelo menos do pH 1,0 a pH 4,5, e

em que o comprimido tem um peso total de menos de 1200 mg.

2. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o homopolímero de carbômero do tipo B está presente em 5% em peso do comprimido, sem considerar qualquer revestimento.

3. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a quantidade de acamprosato de cálcio ou outro sal farmaceuticamente aceitável de acamprosato é 800 mg.

4. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a quantidade de acamprosato de cálcio ou outro sal farmaceuticamente aceitável de acamprosato é 400 mg e o comprimido ainda comprehende um ácido.

5. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a matriz comprehende homopolímero de carbômero do tipo B e carboximetilcelulose.

6. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a matriz consiste em homopolímero carbômero do tipo B e carboximetilcelulose.

7. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o comprimido é pequeno o suficiente para ser facilmente engolido.

8. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1 ou 7, **caracterizado** pelo fato de que o comprimido possui uma forma esferóide.

9. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a taxa atinge liberação que se estende ao longo de um período de pelo menos 12 horas.

10. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o comprimido ainda comprehende

celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal ou carboximetilcelulose.

11. Comprimido, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o comprimido, sem considerar qualquer revestimento, compreende:

homopolímero de carbômero do tipo B;
acamprosato de cálcio;
celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal e carboximetilcelulose.

12. Comprimido, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que o comprimido possui um peso total, sem considerar qualquer revestimento, de 1120 mg.

13. Comprimido, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que a quantidade de acamprosato de cálcio ou outro sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é 800 mg.

14. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o comprimido, sem considerar qualquer revestimento, possuir um peso total de 1120 mg e compreender:

800 mg de acamprosato de cálcio ou outro sal farmaceuticamente aceitável de acamprosato,
50 mg de povidona,
100 mg de celulose microcristalina,
10 mg de dióxido de silício coloidal,
60 mg de homopolímero de carbômero do tipo B,

40 mg de carboximetilcelulose,

40 mg de amido,

10 mg de talco pó, e

10 mg de estearato de magnésio.

15. Comprimido caracterizado pelo fato de que compreende:

800 mg de acamprosato de cálcio ou outro sal farmaceuticamente aceitável de acamprosato, distribuído dentro de uma matriz polimérica que compreende:

60 mg de homopolímero de carbômero do tipo B.

16. Comprimido caracterizado pelo fato de que compreende:

800 mg de acamprosato de cálcio ou outro sal farmaceuticamente aceitável de acamprosato, distribuído dentro de uma matriz polimérica que consiste em:

60 mg de homopolímero de carbômero do tipo B.

17. Comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10, 11, 14, 15 e 16, caracterizado pelo fato de que o comprimido é pequeno o suficiente para ser facilmente engolido.

18. Comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 12, 13, 14, 15, 16 e 17, caracterizado pelo fato de que o comprimido ainda compreende lamotrigina, quetiapina ou perfenazina.

19. Uso de acamprosato caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratamento de

transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia ou discinesia tardia, em que o medicamento é um comprimido, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o transtorno neuropsiquiátrico é discinesia tardia.

Acamprosato PK em Cão: Cápsulas IR vs Formulação de Liberação Estendida Simulada

Coluna 1 = Cão 1

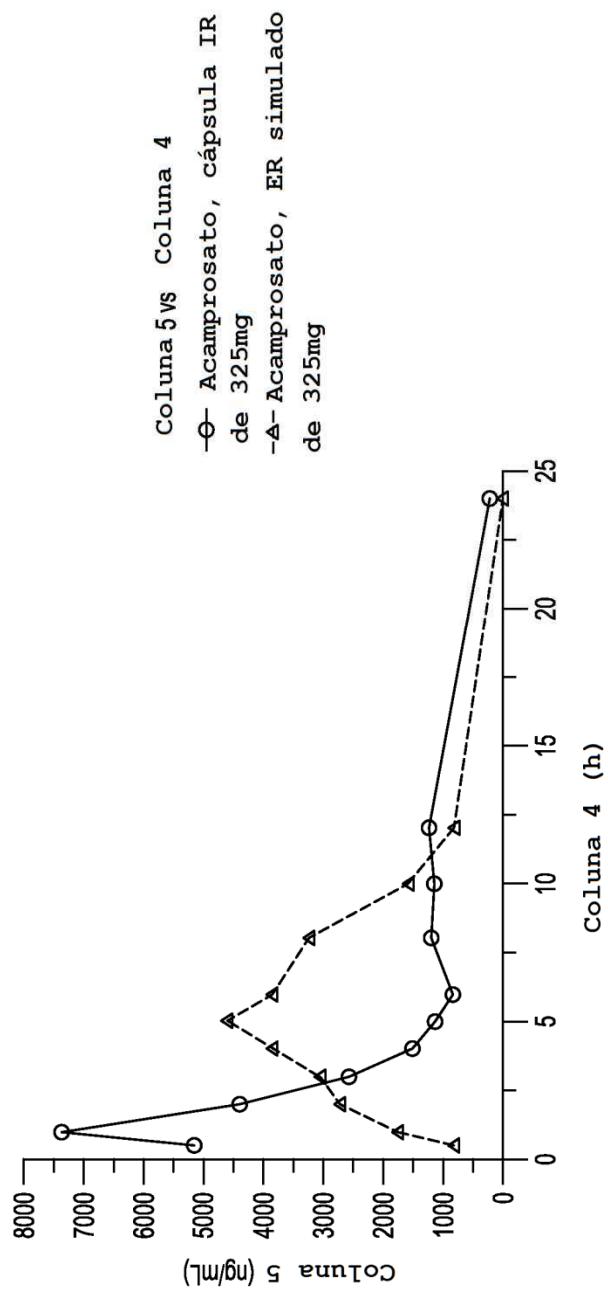


FIG. 1

Acamprosato PK em Cão: Cápsulas IR vs Formulação de Liberação Estendida Simulada

Coluna 1 = Cão 2

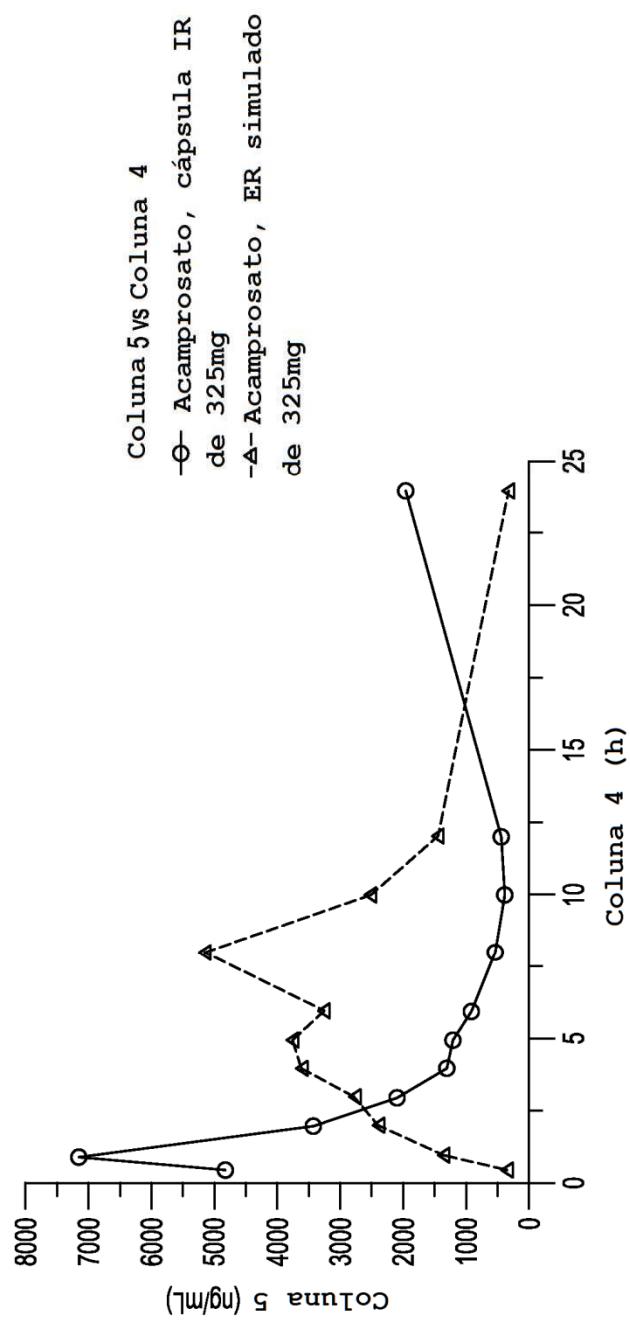


FIG. 2

Acamprosato PK em Cão: Cápsulas IR vs Formulação de Liberação Estendida Simulada

Coluna 1 = Cão 3

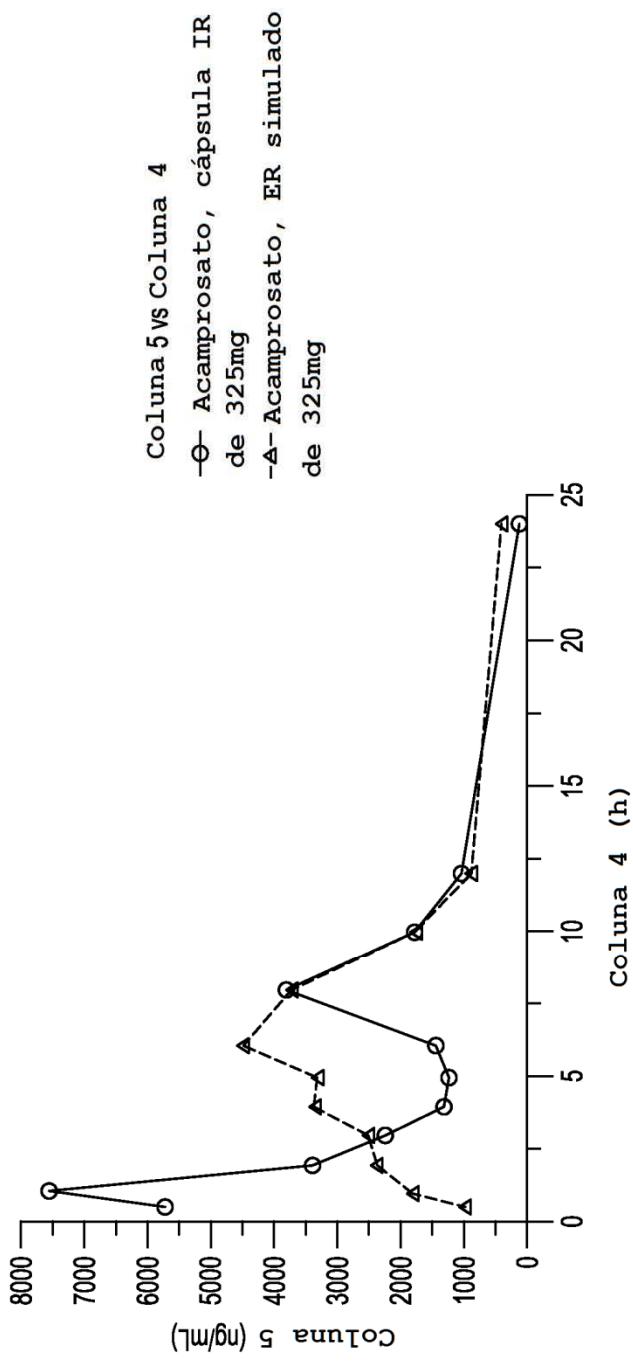


FIG. 3

Acamprosato PK em Cão: Cápsulas IR vs Formulação Extendida Simulada

Coluna 1 = Cão 4

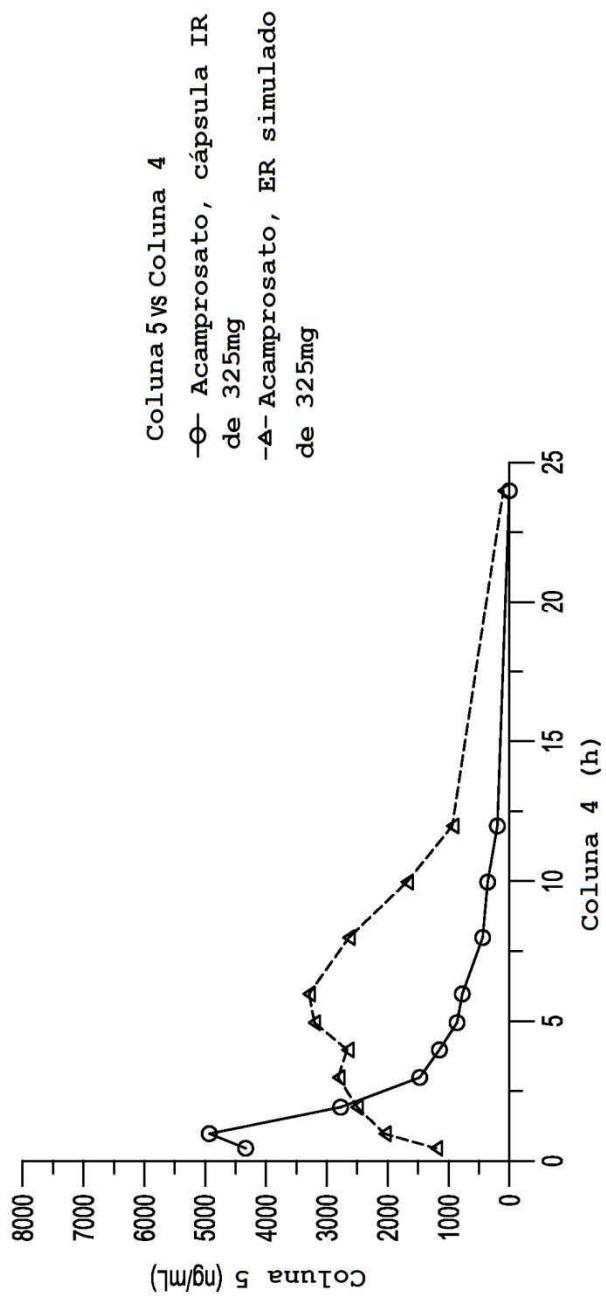


FIG. 4