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

(21) BR 112020012417-6 A2

(22) Data do Depósito: 18/12/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 24/11/2020

(54) Título: FORMULAÇÕES EMBALADAS DE GAMA-HIDROXIBUTIRATO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA TENDO ESTABILIDADE MELHORADA

(51) Int. Cl.: A61K 9/50; A61K 31/19.

(30) Prioridade Unionista: 18/01/2018 US 62/618,832; 20/12/2017 US 62/607,937.

(71) Depositante(es): FLAMEL IRELAND LIMITED.

(72) Inventor(es): HERVÉ GUILLARD.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018060278 de 18/12/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/123269 de 27/06/2019

(85) Data da Fase Nacional: 18/06/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a formulações embaladas de gama-hidroxibutirato com melhor dissolução e estabilidade química, embalagem para suportar a referida estabilidade e usos terapêuticos das mesmas.

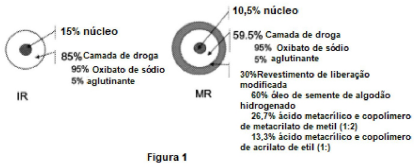


Figura 1

"FORMULAÇÕES EMBALADAS DE GAMA-HIDROXIBUTIRATO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA TENDO ESTABILIDADE MELHORADA".

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a formulações embaladas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato com dissolução e estabilidade química melhoradas, embalagens para suportar a referida estabilidade e usos terapêuticos das mesmas.

ANTECEDENTES

[002] A narcolepsia é uma condição devastadora e incapacitante. Os sintomas cardinais são sonolência diurna excessiva (EDS), cataplexia (uma perda repentina de tônus muscular desencadeada por emoções fortes, observada em aproximadamente 60% dos pacientes), alucinação hipnótica (HH), paralisia do sono (SP) e sono noturno perturbado (DNS). Além da EDS, o DNS é o sintoma mais comum entre os pacientes com narcolepsia.

[003] Um dos principais tratamentos para a narcolepsia é o gama-hidroxibutirato, também conhecido na sua forma de sódio como 4-hidroxibutanoato de sódio, oxibato de sódio, sal de sódio do ácido gama-hidroxibutírico ou NaGHB. O gama-hidroxibutirato ou GHB é um agente neuroativo com uma variedade de propriedades farmacológicas do sistema nervoso central (CNS). A espécie está presente endogenamente em muitos tecidos, onde atua como um neurotransmissor em um receptor gama-hidroxibutirato (GHB) (GHBR) e possui propriedades neuromodulatórias com efeitos significativos na dopamina e no ácido gama-aminobutírico (GABA).

[004] O gama-hidroxibutirato é comercializado nos Estados Unidos como XYREM®. Este produto é formulado como uma solução líquida de liberação imediata que é tomada uma vez imediatamente antes de dormir e uma segunda vez aproximadamente 2,5 a 4 horas depois, em

doses iguais. Para cada dose, uma quantidade medida da solução oral deve ser removida do recipiente primário e transferida para um recipiente separado, onde é diluída com água antes da administração. A segunda dose é preparada na hora de dormir e armazenada para administração no meio da noite. O início do sono pode ser dramático e rápido, e os pacientes são aconselhados a sentar na cama ao consumir a dose.

[005] Ao iniciar o tratamento com gama-hidroxibutirato, é essencial uma titulação cuidadosa até um nível adequado para obter resultados positivos e evitar efeitos adversos. A dose inicial recomendada é de 4,5 g dividida em 2 doses iguais de 2,25 g, a primeira tomada na hora de dormir e a segunda tomada 2,5 a 4 horas depois. A dosagem inicial pode ser reduzida para 3,0 g/dia ou aumentada para 9,0 g/dia em incrementos de 1,5 g/dia (0,75 g por dose). São recomendadas duas semanas entre os ajustes da dose para otimizar a redução dos sintomas diurnos e minimizar os efeitos colaterais. A dose ideal proporcionará oito horas efetivas de sono, mas, ao final de oito horas, muito pouco do medicamento permanecerá na corrente sanguínea do paciente, afetando a vigília do paciente.

[006] A exigência de tomar XYREM® duas vezes por noite é um inconveniente substancial para os pacientes com narcolepsia. O paciente normalmente deve definir um alarme para tomar a segunda dose, o que pode interromper o sono produtivo contínuo. Este regime é complicado e propenso a erros na preparação das doses individuais. Por estas razões, uma forma de dosagem unitária mais conveniente do fármaco seria clinicamente vantajosa.

[007] Vários esforços foram feitos para fornecer uma forma de dosagem de liberação modificada de gama-hidroxibutirato, uma vez à noite, mas nenhuma recebeu ainda aprovação da United States Food and Drug Administration (“FDA”) ou provou ser eficaz na clínica. Uma

das maiores desvantagens dessas formulações noturnas é a redução da biodisponibilidade que ocorre quando o gama-hidroxibutirato é formulado em uma forma de dosagem de liberação modificada, medida pela concentração de sangue/área de tempo sob a curva (“AUC”). A Publicação de Patente US 2012/0076865 e a Patente US 8.193.211 relatam biodisponibilidades relativas de suas formulações noturnas a uma fração da dose de liberação imediata. Devido à alta quantidade de dose diária, de até 9 g por dia, é necessária uma formulação diária de gama-hidroxibutirato que possa fornecer uma biodisponibilidade comparável aos tratamentos atuais, para que a dose diária total não precise ser aumentada.

[008] Formular formas de dosagem sólidas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato é desafiador, não apenas por causa da grande quantidade de fármaco necessária para obter uma resposta clínica adequada, mas também porque o gama-hidroxibutirato é altamente solúvel em água, higroscópico e fortemente alcalino. O gama-hidroxibutirato é propenso a atrair água do ambiente, o que, por sua vez, promove um pH local alto, a migração do gama-hidroxibutirato e as interações com os excipientes, que podem promover a formação de GBL (gama-butirolactona) como um degradante ou induzir a dissolução instabilidade. Essas propriedades dificultam a formulação de um produto que permaneça estável ao longo do tempo, principalmente em termos de dissolução durante o armazenamento e/ou estabilidade química. Assim, há uma necessidade de formulações sólidas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato que retenham seu perfil de dissolução ao longo do tempo, isto é, elas têm perfis de dissolução estáveis e são quimicamente estáveis ao longo do tempo, com produtos de degradação química reduzidos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[009] Entre os vários aspectos da presente invenção está o

fornecimento de formulações embaladas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato que possuem perfis de dissolução estáveis ao longo do tempo. As composições de gama-hidroxibutirato embaladas aqui divulgadas mantêm estabilidade química e de dissolução, particularmente quando mantidas dentro de uma faixa definida de valores de umidade relativa.

[0010] A presente invenção, portanto, fornece uma composição farmacêutica embalada compreendendo uma composição farmacêutica de gama-hidroxibutirato de liberação modificada dentro de uma embalagem. A composição farmacêutica compreende (a) um componente de liberação imediata compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (b) um componente de liberação modificada compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o pacote tem um volume interior com uma umidade relativa de 29% a 54% e a composição farmacêutica tem um perfil de dissolução estável ao longo do tempo.

[0011] Em alguns aspectos, a umidade relativa do pacote é de 29% a 54% por um período de pelo menos 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa. Em outros aspectos, a umidade relativa do pacote é superior a 29% em 1 semana e inferior a 54% em 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa. Ainda em outros aspectos, a umidade relativa do pacote é superior a 29% e inferior a 44% em uma semana e inferior a 54% em 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa. Em outros aspectos, a umidade relativa do pacote é de 35% a 39% após uma semana e de 39% a 48% após 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa.

[0012] Em outras iterações, a embalagem impede que não mais que 0,4% de gama-hidroxibutirato na composição farmacêutica seja

convertido em gama-butirolactona (GBL) quando armazenado dois meses a 40°C e 75% de umidade relativa. Em aspectos adicionais, o pacote possui uma taxa de transmissão de vapor de água inferior a 7 mg/dia/litro quando medida de acordo com a USP 38 <671>.

[0013] Em aspectos adicionais, a composição farmacêutica tem uma dissolução de gama-hidroxibutirato que difere em menos que 10% do que a dissolução de gama-hidroxibutirato antes do período de armazenamento, quando testada por pelo menos quatro períodos horários consecutivos em um aparelho de dissolução 2, de acordo com a USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37 ° C e uma velocidade de pá de 75 rpm quando a composição embalada é armazenada por dois meses a 40°C e 75% de umidade relativa. Em ainda outras iterações, a composição farmacêutica tem uma dissolução de gama-hidroxibutirato que difere em menos que 10% do que a dissolução de gama-hidroxibutirato antes do período de armazenamento, quando testada por pelo menos quatro períodos horários consecutivos em um aparelho de dissolução 2, de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm quando a composição embalada é armazenada por dois meses a 40°C e 75% de umidade relativa.

[0014] Em aspectos adicionais, o componente de liberação modificada compreende um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico. Em alguns aspectos, o composto hidrofóbico é o tristearato de gliceril ou o óleo vegetal hidrogenado, e a mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreende o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e o copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF. Em outros aspectos, o

revestimento compreende de 40 a 70 partes em peso do composto hidrofóbico e de 30 a 60 partes em peso da mistura de copolímeros de ácido metacrílico, e o revestimento é de 10% a 50% do peso do componente de liberação modificada. Em aspectos adicionais, o composto hidrofóbico tem um ponto de fusão igual ou superior a 40°C e a mistura de copolímeros de ácido metacrílico possui um gatilho de pH superior a 5,6. Em algumas modalidades, o componente de liberação imediata compreende partículas com um diâmetro médio de 95 a 600 micrômetros e/ou o componente de liberação modificada compreende partículas com um diâmetro médio de 200 a 800 micrômetros.

[0015] Em algum aspecto, a razão em peso de gama-hidroxibutirato nos componentes de liberação imediata e liberação modificada é de 10/90 a 65/35, ou de 40/60 a 60/40. Em certos aspectos, o pacote compreende de 0,5 grama a 12,0 gramas de sal de sódio de gama-hidroxibutirato, por exemplo, 3,0 4,5, 6,0, 7,5 ou 9,0 g de oxibato de sódio. Em aspectos específicos, o pacote é uma bolsa ou sachê, por exemplo, uma bolsa ou sachê de folha de alumínio com uma espessura de folha de alumínio de pelo menos 6 micrômetros.

[0016] Modalidades e submodalidades adicionais serão estabelecidas em parte na descrição que se segue e em parte serão óbvias a partir da descrição, ou podem ser aprendidas pela prática da invenção. As modalidades e vantagens da invenção serão realizadas e atingidas por meio dos elementos e combinações particularmente apontadas nas reivindicações anexas. Deve ser entendido que a descrição geral anterior e a descrição detalhada a seguir são exemplificativas e explicativas apenas e não são restritivas da invenção, como reivindicada.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0017] A Figura 1 representa a estrutura qualitativa e quantitativa das micropartículas de liberação imediata (IR) e de liberação modificada

(MR) de gama-hidroxibutirato do Exemplo 1 (primeira formulação).

[0018] A Figura 2 plota o perfil de dissolução de uma formulação embalada antes e após o armazenamento por um mês a 40 ºC e 75% de umidade relativa, ilustrando o cálculo do tempo de atraso de acordo com a presente invenção, como descrito no Exemplo 2.

[0019] A Figura 3 representa o perfil de dissolução de uma formulação ambalada surante seis meses a 40°C/75%RH em uma bolsa de alumínio de PET/ALU/PE (folha de alumínio de 9 µm) de Bischof & Klein (Lengerich Germany), como descrito no Exemplo 3.

[0020] A Figura 4 representa o perfil de dissolução de uma formulação embalada ao longo de seis meses a 40°C/75% RH em um bastão CONSTANTIA™ (PET/camada adesiva/ALU/copolímero com folha de alumínio de 12 µm), conforme descrito no Exemplo 3.

[0021] A Figura 5 representa o perfil de dissolução de uma formulação embalada por seis meses a 40°C/75% RH em um frasco de H2OO2 LOG™, como descrito no Exemplo 3.

[0022] A Figura 6 representa o perfil de dissolução de uma formulação embalada por cinco meses a 40°C/75% RH em um frasco de H2OO2 LOG™, como descrito no Exemplo 4

[0023] A Figura 7 representa o perfil de dissolução de uma formulação embalada por três meses a 40°C/75% RH em um frasco DUMA™ (30 ml) sem dessecante, como descrito no Exemplo 4.

[0024] A Figura 8 representa o perfil de dissolução de uma formulação embalada por um mês a 40°C/75% RH em um frasco DUMA™ (30 ml) com 2 g de dessecante de sílica gel, conforme descrito no Exemplo 4.

[0025] A Figura 9 representa o perfil de dissolução de uma formulação embalada por um mês a 40°C/75% RH em um frasco DUMA™ (30 ml) com 2 g de dessecante Intelisorb™, conforme descrito no Exemplo 4.

[0026] A Figura 10 representa a umidade relativa ao longo do tempo dentro de sachês com folha alumínio, frascos Duma, frascos Duma com dessecante de sílica gel, frascos Duma com dessecantes INTELLISORB™ e frascos de H2OO2 LOG™, quando mantidas em uma câmara climática a 40°C e 75% de umidade relativa, como descrito no Exemplo 4.

[0027] A Figura 11 é a Figura 10 com pontos sobrepostos para indicar valores de RH nos quais a formulação embalada foi considerada estável (círculos claros), instável devido a uma desaceleração do perfil de dissolução (círculos tracejados) ou instável devido a uma aceleração do perfil de dissolução (círculos pretos), conforme descrito nos Exemplos 3 e 4.

[0028] A Figura 12 representa o perfil de dissolução de uma formulação de liberação embalada durante três meses a 40°C/75%RH, em que as partículas de liberação modificada têm 40% de LUBRITAB™ no revestimento e a formulação é embalada em uma bolsa de alumínio de PET/ALU/PE (folha de alumínio de 9 µm) de Bischof & Klein (Lengerich Germany), como descrito no Exemplo 6.

[0029] A Figura 13 mostra o perfil de dissolução de uma formulação de liberação modificada embalada por dois meses a 40°C/75% de UR, em que as partículas de liberação modificada têm 40% de LUBRITAB™ no revestimento e a formulação é embalada em um frasco DUMA™ (30 ml) com 2 g de dessecante de sílica gel, como descrito no Exemplo 6.

[0030] A Figura 14 representa o perfil de dissolução de uma formulação embalada antes e após o armazenamento por 0 e 18 meses a 30ºC e 65% de umidade relativa em um frasco DUMA™ sem dessecante, conforme descrito no Exemplo 7.

[0031] A Figura 15 plota o perfil de dissolução de uma formulação embalada antes e após o armazenamento por 0 e 18 meses a 30 ºC e 65% de umidade relativa em um frasco DUMA™ com 2 g de dessecante

de sílica gel na tampa, conforme descrito no Exemplo 7.

[0032] A Figura 16 representa o perfil de dissolução de uma formulação embalada antes e após o armazenamento por 0 e 18 meses a 30ºC e 65% de umidade relativa em um frasco REXAM™ vedada a quente sem dessecante, conforme descrito no Exemplo 7.

[0033] A Figura 17 plota o perfil de dissolução de uma formulação embalada antes e após armazenamento por 0 e 18 meses a 30ºC e 65% de umidade relativa em um sachê de PET/ALU/PE Bischof & Klein com folha de ALU de 9µm, como descrito no Exemplo 7.

[0034] A Figura 18 representa graficamente as concentrações médias de gama-hidroxibutirato no plasma (desvio padrão) (micrograma/mL) versus o tempo para duas formulações diferentes de gama-hidroxibutirato testadas in vivo de acordo com os métodos do Exemplo 8. Os perfis de tempo são dados para uma dose de 4,5 g da segunda formulação do Exemplo 1 administrada uma vez (símbolos ●) (N = 26) e uma dose de 4,5 g de XYREM® administrada em duas doses divididas (símbolos -) (N = 15).

[0035] A Figura 19 mostra as concentrações médias + SD (desvio padrão) de gama-hidroxibutirato no plasma (micrograma/mL) versus tempo após uma administração oral única de 4,5 g (símbolos ●) e 6 g (símbolos ▲) da segunda formulação do Exemplo 1 nos mesmos 7 indivíduos testados in vivo de acordo com os métodos do Exemplo 8.

[0036] A Figura 20 mostra as concentrações médias de gama-hidroxibutirato no plasma + SD (desvio padrão) (micrograma/mL) versus o tempo de três doses separadas da segunda formulação preparada de acordo com o Exemplo 1 testado in vivo de acordo com os métodos do Exemplo 8. Os perfis de tempo médio são dados para uma única administração oral de doses de 4,5 g (N = 26) (●), 6,0 g (N = 19) (▲) ou 7,5 g (■) (N = 11).

[0037] A Figura 21 mostra as concentrações médias de gama-

hidroxibutirato no plasma (micrograma/mL) de uma dose única de 7,5 g (■) da segunda formulação preparada de acordo com o Exemplo 1, em comparação com 2 x 4,5 g de XYREM® pós-alimentado (fonte NDA 21-196 revisão).

[0038] As Figuras 22A e 22B representam uma vista plana da embalagem do tipo sachê para uso na presente invenção. A embalagem compreende duas folhas planas de igual dimensão vedadas uma à outra em torno de sua periferia na Figura 22A para definir um interior oco no qual o fármaco é embalada. Na Figura 22B, a embalagem é cortada em uma extremidade para que o fármaco possa ser dispensada.

[0039] A Figura 23 representa a mão esquerda de um indivíduo que mantém aberto o sachê representado na Figura 22B, com o conteúdo do fármaco exposto e pronto para ser derramado no copo de água que também é representado.

[0040] A Figura 24 representa um tipo alternativo de embalagem para o fármaco da presente invenção. A embalagem é um frasco construído com material resistente à umidade e possui uma tampa de rosca removida, expondo o produto de fármaco dentro do frasco.

[0041] A Figura 25 mostra o desenho do teste comparativo humano de uma formulação fabricada em duas escalas diferentes, conforme relatado no Exemplo 9.

[0042] A Figura 26 mostra curvas de concentração no tempo para as concentrações plasmáticas de gama-hidroxibutirato para formulações relatadas na Tabela 9b produzidas durante o teste comparativo humano relatado no Exemplo 9.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0043] A presente invenção pode ser entendida mais prontamente por referência à seguinte descrição detalhada de modalidades particulares não limitativas da invenção aqui descritas e aos Exemplos incluídos nela.

Definições e uso de termos

[0044] Sempre que for necessária uma análise ou teste para entender uma determinada propriedade ou característica aqui recitada, será entendido que a análise ou teste é realizada de acordo com as diretrizes aplicáveis, os projetos de diretrizes, os regulamentos e as monografias da United States Food and Drug Administration (“FDA”) e United State Pharcopoeia (“USP”)/National Formulary (“NF”) aplicável a produtos de fármaco nos Estados Unidos em vigor a partir de 1º de outubro de 2017, salvo indicação em contrário.

[0045] Quando é feita uma comparação farmacocinética entre uma formulação aqui descrita ou reivindicada e um produto de referência, deve ser entendido que a comparação é preferencialmente realizada em um ensaio cruzado adequado, embora também seja entendido que um ensaio cruzado não é necessário, a menos que especificamente indicado. Também será entendido que a comparação pode ser feita direta ou indiretamente. Por exemplo, mesmo que uma formulação não tenha sido testada diretamente contra uma formulação de referência, ela ainda pode satisfazer uma comparação com a formulação de referência se tiver sido testada com uma formulação diferente, e a comparação com a formulação de referência pode ser deduzida a partir dela.

[0046] Como usado neste relatório descritivo e nas reivindicações que seguem, as formas singulares “um”, “uma” e “o(a)” incluem os referentes plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a “um ingrediente” inclui misturas de ingredientes, a referência a “um agente farmacêutico ativo” inclui mais de um agente farmacêutico ativo e semelhantes.

[0047] Quando os intervalos são fornecidos especificando o limite inferior de um intervalo separadamente do limite superior, será entendido que o intervalo pode ser definido combinando-se

seletivamente qualquer uma das variáveis de limite inferior com qualquer uma das variáveis de limite superior que é matematicamente e fisicamente possível. Assim, por exemplo, se uma formulação puder conter de 1 a 10 partes em peso de um ingrediente específico, ou 2 a 8 partes de um ingrediente específico, será entendido que a formulação também pode conter de 2 a 10 partes do ingrediente. De maneira semelhante, se uma formulação puder conter mais de 1 ou 2 partes em peso de um ingrediente e até 10 ou 9 partes em peso do ingrediente, será entendido que a formulação pode conter de 1 a 10 partes em peso do ingrediente, 2-9 partes em peso do ingrediente, etc., salvo especificação em contrário, os limites do intervalo (extremidades inferior e superior da faixa) são incluídos na faixa reivindicada.

[0048] De maneira semelhante, quando várias submodalidades de uma modalidade principal são aqui descritas, será entendido que as submodalidades da modalidade principal podem ser combinadas para definir outra submodalidade. Assim, por exemplo, quando uma modalidade principal inclui as submodalidades 1, 2 e 3, deve ser entendido que a modalidade principal pode ser ainda mais limitada por qualquer uma das submodalidades 1, 2 e 3, ou qualquer combinação de submodalidades 1, 2 e 3 que são matematicamente e fisicamente possíveis. De maneira semelhante, será entendido que as principais modalidades descritas aqui podem ser combinadas de qualquer maneira que seja matematicamente e fisicamente possível, e que a invenção se estenda a essas combinações.

[0049] Quando utilizado neste documento, o termo “cerca de” ou “substancialmente” ou “aproximadamente” compensará a variabilidade permitida na indústria farmacêutica e inerente aos produtos farmacêuticos, como diferenças na força do produto devido à variação de fabricação e degradação do produto induzida pelo tempo. O termo permite qualquer variação que, na prática dos produtos farmacêuticos,

permitiria que o produto que está sendo avaliado seja considerado bioequivalente à força citada, conforme descrito em FDA's March 2003 Guidance for Industry on BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES FOR ORALLY ADMINISTERED DRUG PRODUCTS – GENERAL CONSIDERATIONS.

[0050] "Biodisponibilidade" significa a taxa e extensão em que o ingrediente ativo ou fração ativa é absorvido de um produto de fármaco e fica disponível no sítio de ação.

[0051] "Biodisponibilidade relativa" ou "Rel BA" ou "RBA" significa a porcentagem de AUC_{inf} média testado em relação à AUC_{inf}média do produto de referência. Salvo indicação em contrário, a biodisponibilidade relativa refere-se à porcentagem da AUC_{inf} média observada para uma dose completa do produto em teste em relação à AUC_{inf} média observada para duas doses e ½ de uma solução líquida de liberação imediata administrada com quatro horas de intervalo.

[0052] Em todos os testes farmacocinéticos aqui descritos, salvo indicação em contrário, a forma de dosagem, ou a forma de dosagem inicial, se o regime de dosagem exigir mais de uma administração, é administrada aproximadamente duas horas após o consumo de um jantar padronizado que consiste em 25,5% de gordura, 19,6% proteína e 54,9% de carboidratos.

[0053] O termo "quimicamente estável" significa que o GHB em uma formulação em consideração não exibe degradação química inaceitável durante o armazenamento. Assim, por exemplo, uma formulação seria considerada quimicamente estável se, após 6 meses de armazenamento a 40°C e 75% de umidade relativa, a formulação não contiver mais de 3% de produtos de degradação de GHB. Em uma modalidade específica, uma formulação embalada é quimicamente estável se o pacote impedir que não mais que 0,4% do gama-hidroxibutirato na composição se converta em gama-butirolactona

(GBL) quando armazenada dois meses a 40°C e 75% de umidade relativa.

[0054] “Estabilidade de dissolução” refere-se à capacidade de uma formulação manter seu perfil de estabilidade ao longo do tempo. Exemplos de maneiras de medir a estabilidade da dissolução e critérios que podem ser usados para avaliar a estabilidade da dissolução são dados no Exemplo 2 deste documento. Em uma modalidade, uma formulação é considerada como tendo um perfil de dissolução estável se, após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de umidade relativa, a composição exibir um tempo de latência inferior a 70, 60 ou 50 minutos diferente do tempo de atraso no início do período de armazenamento, em que o tempo de atraso é determinado a partir de testes em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm. Em outra modalidade, uma formulação é considerada como tendo um perfil de dissolução estável se a porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolver após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de umidade relativa em todos os momentos testados ou em 4, 6 ou 8 anos consecutivos de períodos horários for menos que 10% diferente da porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido antes do período de armazenamento nos mesmos momentos, quando testados em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

[0055] Quando utilizado neste documento, o termo “gama-hidroxibutirato” ou GHB, incluindo hidratos, solvatos, complexos e tautômeros. Os sais de ácido gama-hidroxibutírico podem ser selecionados do sal de sódio do ácido gama-hidroxibutírico (ou seja, oxibato de sódio), o sal de potássio do ácido gama-hidroxibutírico, o sal

de magnésio do ácido gama-hidroxibutírico, o sal de cálcio do ácido gama-hidroxibutírico, o sal de lítio de gama-hidroxibutírico, o sal de tetra-amônio do ácido gama-hidroxibutírico ou qualquer outra forma de sal farmaceuticamente aceitável.

[0056] “Tempo de atraso” refere-se ao período de latência para liberação de gama-hidroxibutirato a partir de uma dada formulação determinada de acordo com o método descrito no Exemplo 2 deste documento.

[0057] “Embalagem” ou “pacote” refere-se a qualquer material de embalagem adequado para embalar uma dose unitária de produtos farmacêuticos a granel. O termo inclui, assim, frascos (vidro e plástico), barris, bolsas, frascos, ampolas, embalagens blister, sachês, bastões e outros recipientes. O tamanho, tipo e características físicas da embalagem ou pacote são limitados apenas pela compatibilidade da embalagem com o produto farmacêutico nela contido e pelos requisitos de distribuição da embalagem.

[0058] “Farmaceuticamente aceitável” significa aquilo que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que geralmente é segura, não tóxica e nem biológica nem de outro modo indesejável, e inclui aquilo que é aceitável para uso veterinário, bem como uso farmacêutico humano. O termo “formulação” ou “composição” refere-se às características quantitativas e qualitativas de um produto de fármaco ou forma de dosagem preparada de acordo com a presente invenção.

[0059] Como utilizado neste documento, as doses e potências de gama-hidroxibutirato são expressas em pesos equivalentes em gramas (g) de oxibato de sódio, a menos que expressamente indicado em contrário. Assim, ao considerar uma dose de gama-hidroxibutirato diferente do sal de sódio de gama-hidroxibutirato, deve-se converter a dose ou a força recitada de oxibato de sódio em gama-hidroxibutirato sob avaliação. Assim, se se diz que uma modalidade fornece uma dose

de 4,5g de gama-hidroxibutirato, porque a forma de gama-hidroxibutirato não é especificada, será entendido que a dose abrange uma dose de 4,5g de oxibato de sódio, uma dose de 5,1g de gama-hidroxibutirato de potássio (assumindo 126,09 g/mol MW para oxibato de sódio e 142,20 g/mol MW para gama-hidroxibutirato potássico) e uma dose de 3,7 g da base livre (presumindo 126,09 g/mol MW para oxibato de sódio e 104,1 g/mol MW para a base livre de gama-hidroxibutirato) ou pelo peso de qualquer mistura de sais de ácido gama-hidroxibutírico que forneça a mesma quantidade de GHB que 4,5 g de oxibato de sódio.

[0060] Como utilizado neste documento, “micropartícula” significa qualquer partícula distinta de material sólido. A partícula pode ser feita de um único material ou ter uma estrutura complexa com núcleo e invólucros e ser composta de vários materiais. Os termos “micropartícula”, “partícula”, “microesferas” ou “pelete” são intercambiáveis e têm o mesmo significado. Salvo indicação em contrário, a micropartícula não possui tamanho ou diâmetro de partícula específico e não está limitada a partículas com diâmetro médio de volume D (4,3) abaixo de 1 mm.

[0061] Como utilizado neste documento, o “diâmetro médio do volume D(4,3)” é calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$D(4,3) = \Sigma(d^4_i.n_i)/\Sigma(d^3_i.n_i)$$

em que o diâmetro d de uma determinada partícula é o diâmetro de uma esfera dura com o mesmo volume que o volume dessa partícula.

[0062] Como utilizado neste documento, os termos “RH” e “umidade relativa” são usados de forma intercambiável.

[0063] Como utilizado neste documento, os termos “composição final”, “formulação final” ou “formulação” são intercambiáveis e designam a formulação de liberação modificada de gama-hidroxibutirato, de preferência compreendendo micropartículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato, micropartículas de

liberação imediata de gama-hidroxibutirato e quaisquer outros excipientes. Uma “composição” sempre pode ser uma “composição finalizada”.

[0064] Como utilizado neste documento e nas reivindicações a seguir, um “componente de liberação imediata (IR)” de uma formulação inclui porções fisicamente distintas de uma formulação, porções mecanicamente distintas de uma formulação e porções distintas de uma formulação que emprestam ou suportam uma característica de dissolução por IR definida. Assim, por exemplo, qualquer formulação que libere ingrediente ativo na taxa e extensão requerida do componente de liberação imediata das formulações da presente invenção inclui um “componente de liberação imediata”, mesmo se o componente de liberação imediata estiver fisicamente integrado no que de outra forma poderia ser considerada uma formulação de liberação prolongada. Assim, o componente IR pode ser estruturalmente distinto ou estruturalmente indistinto do (isto é, integrado ao) componente de MR. Em uma modalidade específica, o componente IR e o componente MR são fornecidos como partículas e, em uma submodalidade ainda mais particular, o componente IR e o componente MR são fornecidos como partículas distintas uma da outra.

[0065] Como utilizado neste documento, “formulação de liberação imediata” ou “componente de liberação imediata” refere-se a uma composição que libera pelo menos 80% de seu gama-hidroxibutirato em 1 hora quando testada em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em um meio de dissolução de HCl 0,1 N a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm.

[0066] Da mesma maneira, um “componente de liberação modificada (MR)” inclui a porção de uma formulação ou forma de dosagem que empresta ou suporta uma característica específica de MR, independentemente da formulação física na qual o componente de MR

está integrado. Os sistemas de distribuição de fármaco de liberação modificada são projetados para fornecer fármacos em um momento específico ou durante um período de tempo após a administração ou em um local específico no corpo. A USP define um sistema de liberação modificada como aquele em que o curso ou local da liberação do fármaco ou ambos são escolhidos para atingir objetivos de eficácia terapêutica ou conveniência não cumprida pelas formas de dosagem convencionais de IR. Mais especificamente, as formas farmacêuticas orais sólidas de MR incluem produtos de liberação prolongada (ER) e liberação retardada (DR). Um produto de DR é aquele que libera um fármaco de uma só vez e não imediatamente após a administração. Tipicamente, os revestimentos (por exemplo, revestimentos entéricos) são usados para retardar a liberação da substância do fármaco até que a forma de dosagem passe pelo meio ácido do estômago. Um produto de ER é formulado para disponibilizar o fármaco por um período prolongado após a ingestão, permitindo assim uma redução na frequência de dosagem em comparação com um fármaco apresentado como uma forma de dosagem convencional, por exemplo, uma solução ou uma forma de dosagem de liberação imediata. Para aplicações orais, o termo “liberação prolongada” geralmente é intercambiável com “liberação sustentada”, “liberação prolongada” ou “liberação controlada”.

[0067] Tradicionalmente, os sistemas de liberação prolongada forneciam liberação constante do fármaco para manter uma concentração constante do fármaco. Para alguns fármacos, no entanto, a distribuição por ordem zero pode não ser ideal e sistemas mais complexos e sofisticados foram desenvolvidos para fornecer distribuição em múltiplas fases. Pode-se distinguir entre quatro categorias de sistemas orais de distribuição de MR: (1) liberação retardada usando revestimentos entéricos, (2) liberação específica de

sítio ou temporizada (por exemplo, para distribuição colônica), (3) liberação prolongada (por exemplo, ordem zero), primeira ordem, liberação bifásica, etc.) e (4), liberação programada (por exemplo, pulsátil, liberação prolongada retardada, etc.) Consulte *Modified Oral Drug Delivery Systems* at page 34 in Gibaldi's DRUG DELIVERY SYSTEMS IN PHARMACEUTICAL CARE, AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2007 e *Rational Design of Oral Modified-release Drug Delivery Systems* at page 469 in DEVELOPING SOLID ORAL DOSAGE FORMS: PHARMACEUTICAL THEORY AND PRACTICE, Academic Press, Elsevier, 2009. Como utilizado neste documento, "formulação de liberação modificada" ou "componente de liberação modificada" em uma modalidade refere-se a uma composição que libera seu gama-hidroxibutirato de acordo com uma distribuição de múltiplas fases que é compreendida na quarta classe de produtos de MR, por exemplo, liberação prolongada retardada. Como tal, difere dos produtos de liberação retardada que são classificados na primeira classe de produtos de MR.

[0068] Como utilizados neste documento, os termos "revestimento", "camada de revestimento", "filme de revestimento", "revestimento de filme" e termos semelhantes são intercambiáveis e têm o mesmo significado. Os termos referem-se ao revestimento aplicado a uma partícula compreendendo gama-hidroxibutirato que controla a liberação modificada do gama-hidroxibutirato.

[0069] Narcolepsia tipo 1 (NT1) refere-se à narcolepsia caracterizada por sonolência diurna excessiva ("SDE") e cataplexia. Narcolepsia tipo 2 (NT2) refere-se à narcolepsia caracterizada por sonolência diurna excessiva sem cataplexia. Um diagnóstico de narcolepsia (com ou sem cataplexia) pode ser confirmado por um ou uma combinação de (i) um polissonógrafo noturno (PSG) e um Teste de Latência Múltipla do Sono (MSLT) realizado nos últimos 2 anos, (ii) uma

evidência documental completa confirmando o diagnóstico de PSG e MSLT de um laboratório do sono deve ser disponibilizada, (iii) sintomas atuais de narcolepsia, incluindo: queixa atual de EDS nos últimos 3 meses (Epworth Sleepiness Scale (ESS) maior que 10), (iv) Teste Médio de Manutenção da Vigília (MWT) inferior a 8 minutos, (v) número médio de eventos de cataplexia de 8 por semana no Diário de Sono/Cataplexia de base e/ou (vi) presença de cataplexia nos últimos 3 meses e 28 eventos por semana durante o período de triagem.

[0070] Salvo indicação em contrário, as porcentagens, razões e valores numéricos aqui mencionados são baseados no peso; médias e medianas são médias aritméticas.

[0071] Será entendido, ao definir uma composição por suas propriedades de dissolução, que a formulação pode, em alternativa, ser definida como “meios para” alcançar as propriedades de dissolução recitadas. Assim, uma formulação na qual o componente de liberação modificada libera menos que 20% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora pode ser definida como uma formulação que compreende “meios para” ou “meios de liberação modificados para” liberar menos que 20% de sua gama-hidroxibutirato a uma hora. Será ainda entendido que as estruturas preferidas para alcançar as propriedades de dissolução recitadas são as estruturas descritas nos exemplos deste documento que realizam as propriedades de dissolução recitadas.

Discussão das principais modalidades

[0072] A invenção pode ser descrita em termos de modalidades principais, que por sua vez podem ser recombinadas para fazer outras modalidades principais e limitadas por submodalidades para fazer outras modalidades principais.

[0073] Em uma modalidade principal, a invenção fornece uma composição farmacêutica embalada com um perfil de dissolução estável, em que a composição farmacêutica compreende componentes

de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0074] Em outra modalidade principal, a invenção fornece uma composição farmacêutica embalada compreendendo uma composição farmacêutica gama-hidroxibutirato de liberação modificada dentro de um pacote, em que a composição farmacêutica compreende componentes de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e o pacote tem um volume interno com uma umidade relativa de 29% a 54%. Em algumas iterações, a umidade relativa do pacote é de 29% a 54% por um período de pelo menos 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa. Em algumas iterações, a umidade relativa do pacote é superior a 29% em 1 semana e inferior a 54% em 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa. Em algumas iterações, a umidade relativa do pacote é de 35% a 39% após uma semana e de 39% a 48% após 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa. Em ainda outras iterações, não mais que 0,4% de gama-hidroxibutirato na composição farmacêutica é convertido em gama-butirolactona (GBL) quando armazenado dois meses a 40°C e 75% de umidade relativa. Em outras iterações, o pacote possui uma taxa de transmissão de vapor de água inferior a 7 mg/dia/litro quando medida de acordo com a USP 38 <671>. Em algumas iterações, após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de umidade relativa, a composição farmacêutica exibe um tempo de latência inferior a 70 minutos diferente do tempo de atraso no início do período de armazenamento, em que o tempo de atraso é determinado a partir de testes em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm. Em outras iterações, após um período de armazenamento de dois meses a

40°C/75% de umidade relativa, a composição farmacêutica tem uma dissolução de gama-hidroxibutirato que difere em menos que 10% do que a dissolução de gama-hidroxibutirato antes do período de armazenamento, quando testada por pelo menos quatro períodos horários consecutivos em um aparelho de dissolução 2, de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

[0075] Em ainda outra modalidade principal, a invenção fornece uma composição farmacêutica embalada com um perfil de dissolução estável, compreendendo uma composição farmacêutica dentro de uma embalagem, em que a composição farmacêutica compreende componentes de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e em que o componente de liberação modificada compreende um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico. Em algumas iterações, o composto hidrofóbico é o tristearato de gliceril ou o óleo vegetal hidrogenado, e a mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreende o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e o copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF. Em certas iterações, o revestimento compreende de 40 a 70 partes em peso do composto hidrofóbico e de 30 a 60 partes em peso da mistura de copolímeros de ácido metacrílico. Em outras iterações, a razão em peso do composto hidrofóbico para a mistura de copolímeros de ácido metacrílico é de cerca de 1,5:1. Em ainda outras iterações, o composto hidrofóbico e a mistura de polímeros metacrílicos são maiores que 90% do peso do revestimento. Em outras iterações ainda, o revestimento é de 10 a 50% do peso do componente de liberação modificada. Em outras iterações, a mistura de copolímeros de ácido

metacrílico é substancialmente ionizada a pH 7,5. Em iterações alternativas, o composto hidrofóbico compreende óleo vegetal hidrogenado. Em ainda outras iterações, o composto hidrofóbico tem um ponto de fusão igual ou superior a 40°C e a mistura de copolímeros de ácido metacrílico possui um gatilho de pH superior a 5,6. Em outras iterações, o componente de liberação modificada não contém uma camada de barreira entre o núcleo que contém o hidroxibutirato gama e o revestimento. Em modalidades particulares, e o componente de liberação modificada compreende partículas com um diâmetro médio de 200 a 800 mícrons. Em certas iterações, o componente de liberação imediata compreende partículas. Por exemplo, o componente de liberação imediata compreende partículas com um diâmetro médio de 95 a 600 mícrons. Em iterações adicionais, a composição farmacêutica pode ainda compreender um agente acidificante e um agente de suspensão ou viscosificante, conforme detalhado abaixo.

[0076] Em uma outra modalidade principal, a invenção fornece uma composição farmacêutica de particulados sólidos embalados com um perfil de dissolução estável ao longo do tempo, compreendendo componentes de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: (a) o componente de liberação modificada compreende: (i) um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (ii) um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico selecionado de triestearato de gliceril e óleo vegetal hidrogenado e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreendendo o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e copolímero NF e ácido metacrílico e copolímero de metacrilato de metil (1:2) NF; e (b) a umidade relativa do ar dentro da embalagem varia de 29% a 54% após uma semana a 40°C e 75% de umidade relativa e a embalagem mantém a umidade relativa dentro de

um intervalo de 29% a 54% por um período de pelo menos 2 meses, quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa.

[0077] Em outra modalidade principal, a invenção fornece uma composição farmacêutica de particulados sólidos embalados com um perfil de dissolução estável ao longo do tempo, compreendendo componentes de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: (a) o componente de liberação modificada compreende: (i) um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e (ii) um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico selecionado de triestearato de gliceril e óleo vegetal hidrogenado e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreendendo o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e copolímero NF e ácido metacrílico e copolímero de metacrilato de metil (1: 2) NF; e (b) após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de umidade relativa, a composição exibe um tempo de atraso inferior a 70, 60 ou 50 minutos diferente do tempo de atraso no início do período de armazenamento, em que o tempo de atraso é determinado a partir de testes em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm.

[0078] Em ainda outra modalidade principal, a invenção fornece uma composição farmacêutica de particulados sólidos embalados com um perfil de dissolução estável ao longo do tempo, compreendendo componentes de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: (a) o componente de liberação modificada compreende: (i) um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (ii) um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico selecionado de triestearato

de gliceril e óleo vegetal hidrogenado e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreendendo o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e copolímero NF e ácido metacrílico e copolímero de metacrilato de metil (1:2) NF; e (b) a porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de umidade relativa em todos os momentos testados, ou 4, 6 ou 8 períodos horários consecutivos, seja menos de 10% diferente da porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido antes do período de armazenamento nos mesmos 4, 6 ou 8 pontos horários consecutivos quando testada em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

[0079] Em ainda outra modalidade principal, a invenção fornece uma composição farmacêutica de particulados sólidos embalados com um perfil de dissolução estável ao longo do tempo, compreendendo componentes de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: (a) o componente de liberação modificada compreende: (i) um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (ii) um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico selecionado de triestearato de gliceril e óleo vegetal hidrogenado e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreendendo o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e copolímero NF e ácido metacrílico e copolímero de metacrilato de metil (1:2) NF; e (b) a embalagem tem uma taxa de transmissão de vapor de água inferior a 7 mg/dia/litro quando medida de acordo com a USP 38 <671>.

[0080] Em uma modalidade alternativa, a invenção fornece uma composição farmacêutica de particulados sólidos embalados com um perfil de dissolução estável ao longo do tempo, compreendendo

componentes de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: (a) o componente de liberação modificada compreende: (i) um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (ii) um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico selecionado de triestearato de gliceril e óleo vegetal hidrogenado e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreendendo o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e copolímero NF e ácido metacrílico e copolímero de metacrilato de metil (1:2) NF; (b) a embalagem tem uma taxa de transmissão de vapor de água inferior a 7 mg/dia/litro quando medida de acordo com a USP 38 <671>; e (c) a embalagem evita que não mais que 0,4% do gama-hidroxibutirato na composição se converta em gama-butirolactona (GBL) quando armazenado dois meses a 40°C e 75% de umidade relativa.

[0081] Em uma modalidade adicional, a invenção fornece uma composição farmacêutica de particulados sólidos com um perfil de dissolução estável ao longo do tempo, compreendendo componentes de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o componente de liberação modificada compreende: (a) um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (b) um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico selecionado de triestearato de gliceril e óleo vegetal hidrogenado e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreendendo o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e copolímero NF e ácido metacrílico e copolímero de metacrilato de metil (1:2) NF.

[0082] Em ainda outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica de particulado sólido com um perfil de dissolução estável ao longo do tempo, compreendendo componentes

de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: (a) o componente de liberação modificada compreende: (i) um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; e (ii) um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico selecionado de triestearato de gliceril e óleo vegetal hidrogenado e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreendendo o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e copolímero NF e ácido metacrílico e copolímero de metacrilato de metil (1: 2) NF; e (b) após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de umidade relativa, a composição exibe um tempo de atraso inferior a 70, 60 ou 50 minutos diferente do tempo de atraso no início do período de armazenamento, em que o tempo de atraso é determinado a partir de testes em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm.

[0083] Em ainda outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica de particulado sólido com um perfil de dissolução estável ao longo do tempo, compreendendo componentes de liberação imediata e liberação modificada de gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: (a) o componente de liberação modificada compreende: (i) um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e (ii) um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico selecionado de triestearato de gliceril e óleo vegetal hidrogenado e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreendendo o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e copolímero NF e ácido metacrílico e copolímero de metacrilato de metil (1:2) NF; e (b) a porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de

umidade relativa em 4, 6 ou 8 períodos horários consecutivos, seja menos de 10% diferente da porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido antes do período de armazenamento nos mesmos 4, 6 ou 8 pontos horários consecutivos quando testada em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

[0084] Ainda em outras modalidades, a invenção fornece métodos de uso da composição farmacêutica embalada para tratar a narcolepsia Tipo 1 ou Tipo 2. A composição também é eficaz para induzir o sono por seis a oito, mais preferencialmente oito horas consecutivas. Os métodos compreendem administrar composição farmacêutica a um indivíduo em necessidade do mesmo. Em geral, os métodos compreendem abrir o pacote que compreende a composição gama-hidroxibutirato, misturar (por exemplo, sacudindo, mexendo ou agitando) a composição farmacêutica sólida com líquido (por exemplo, água) para formar uma mistura e administração oral da mistura para o indivíduo.

Submodalidades

[0085] Conforme mencionado na seção de definições deste documento, cada uma das submodalidades pode ser usada para caracterizar e limitar ainda mais cada uma das modalidades principais anteriores. Além disso, mais de uma das seguintes submodalidades pode ser combinada e usada para caracterizar e limitar ainda mais cada uma das principais modalidades anteriores, de qualquer maneira que seja matematicamente e fisicamente possível.

[0086] Em várias submodalidades, a composição é definida com base em sua estabilidade de dissolução. Assim, em algumas submodalidades, após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de umidade relativa, a composição exibe um tempo de

latência inferior a 70, 60 ou 50 minutos diferente do tempo de atraso exibido no início do período de armazenamento, em que o tempo de atraso é determinado a partir de testes em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

[0087] Em outras submodalidades, a quantidade de gama-hidroxibutirato dissolvido após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de umidade relativa é menos que 10% diferente da quantidade de gama-hidroxibutirato dissolvido antes do período de armazenamento quando testada em um aparelho de dissolução 2 de acordo com a USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm em 4, 6 ou 8 períodos horários consecutivos.

[0088] Em outras submodalidades, a composição embalada é definida com base na sua estabilidade química. Assim, em outra submodalidade, o pacote impede que não mais que 0,4% do gama-hidroxibutirato se converta em gama-butirolactona (GBL) quando armazenado dois meses a 40°C e 75% de umidade relativa.

Embalagem

[0089] Em uma submodalidade particular, aplicável a qualquer uma das principais modalidades, a composição é alojada dentro do volume interior de um pacote. A atmosfera dentro do volume interno é preferencialmente definida em termos de umidade ou umidade ao longo do tempo. Em uma submodalidade, a atmosfera dentro do volume interno tem uma umidade relativa no intervalo de 29% a 54% e o pacote mantém a umidade relativa no intervalo por um período de pelo menos 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa. Em outra submodalidade, o volume interno tem uma umidade relativa superior a 29% em 1 semana e inferior a 54% em 2 meses quando armazenado a 40°C e 75% de umidade relativa. Em outra

submodalidade, o volume interno tem uma umidade relativa superior a 29% e inferior a 44% em uma semana e inferior a 54% em 2 meses, quando armazenado a 40°C e 75% de umidade relativa. Em ainda outra submodalidade, o volume interno tem uma umidade relativa de 35 a 39% após uma semana e de 39 a 48% após 2 meses quando armazenado a 40°C e 75% de umidade relativa.

[0090] Em uma submodalidade, o perfil de dissolução é instável e a embalagem não é adequada se:

- após uma semana a 40°C/75% RH, a RH é inferior a 29%; ou
- antes de 2 dois meses a 40°C/75% RH, a RH é superior a 54%

[0091] O pacote pode ainda ser definido com base em sua taxa de transmissão de vapor de água. Em várias submodalidades, a embalagem tem uma taxa de transmissão de vapor de água inferior a 7, 3,5 ou 1 mg/dia/litro quando medida de acordo com a USP 38 <671>. Os materiais de embalagem específicos incluem uma bolsa ou sachê ou bastão de folha de alumínio, bem como frascos de HDPE modificados com permeabilidade à água reduzida, como o frasco de H2OO2™ fabricado pela LOG Pharma Packaging (Israel).

[0092] Quando é utilizada uma bolsa, sachê ou bastão de folha de alumínio, outras submodalidades podem ser definidas com base na espessura do filme de alumínio. Isso, em várias outras submodalidades, o filme de alumínio usado na embalagem tem uma espessura igual ou superior a 6 μm, 9 μm ou 12 μm.

[0093] A formulação de liberação modificada de gama-hidroxibutirato é tipicamente fornecida em sachês ou bastões, compreendendo uma formulação particulada. Os sachês ou bastões estão geralmente disponíveis em várias doses diferentes, incluindo gama-hidroxibutirato em quantidades equivalentes a 0,5 g, 1,0 g, 1,5 g,

3,0 g, 4,5 g, 6,0 g, 7,5 g, 9,0 g, 10,5 g e/ou 12 g de oxibato de sódio. Dependendo da dose requerida, um ou mais desses sachês ou bastões podem ser abertos e seu conteúdo misturado com água potável ou da torneira para fornecer a dose noturna de gama-hidroxibutirato.

[0094] Voltando às Figuras 22-24, pode-se ver várias modalidades de embalagens exemplificativas da presente invenção e usos da embalagem. As Figuras 22A e 22B representam uma vista plana da embalagem do tipo sachê para uso na presente invenção. A embalagem compreende duas folhas planas de igual dimensão (1) vedadas uma à outra em torno de sua periferia (2) na Figura 22A para definir um interior oco (3) no qual o fármaco é embalada. Na Figura 22B, a embalagem é cortada em uma extremidade (4) para que o fármaco possa ser dispensada.

[0095] A Figura 23 mostra a mão esquerda de um indivíduo (5) segurando o sachê mostrado na Figura 22B, com o conteúdo do fármaco (6) no interior oco (3) exposto e pronto para ser derramado em um copo (7) de água (8) que também é representado. Após o conteúdo do fármaco (6) ser derramado no copo (7) e misturado com água (8), a tampa (9) é enroscada no topo do copo (7), de modo que o conteúdo possa ser agitado em uma suspensão homogênea.

[0096] A Figura 24 representa um tipo alternativo de embalagem para o fármaco da presente invenção. A embalagem é um frasco (10) construído de material resistente à umidade e possui uma tampa de rosca (11) removida, expondo assim o produto de fármaco (6) dentro do frasco.

Submodalidades da composição

[0097] A composição de gama-hidroxibutirato da presente invenção pode ser fornecida em qualquer forma de dosagem que seja adequada para administração oral, incluindo comprimidos, cápsulas, líquidos, comprimidos para dissolução oral, e semelhantes, mas eles geralmente

são fornecidos como formulações de partículas secas (isto é, grânulos, pós, partículas revestidas, micropartículas, peletes, microesferas, etc.), em sachês ou outras unidades de embalagem distintas adequadas. Uma formulação particulada preferida será misturada com água logo antes da administração, preferencialmente 50 mL.

[0098] Em várias submodalidades, quando a composição é uma formulação particulada, a formulação incluirá excipientes para melhorar a viscosidade e a capacidade de vazamento da mistura da formulação particulada com água. Como tal, a formulação particulada compreende, além de partículas de liberação imediata e partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato, um ou mais agentes de suspensão ou viscosificantes ou lubrificantes.

[0099] Agentes de suspensão ou visocisficantes particulares são escolhidos do grupo que consiste em goma xantana, carboximetil celulose de sódio de viscosidade média, misturas de celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio, misturas de celulose microcristalina e goma de guar, mistura de hidroxietil celulose de viscosidade média, ágar, alginato de sódio, misturas de alginato de sódio e alginato de cálcio, goma de gel, goma de carragenina grau iota, capa ou lambda e hidroxipropilmetil celulose de viscosidade média.

[00100] A carboximetil celulose de sódio de viscosidade média corresponde ao grau de carboximetil celulose de sódio cuja viscosidade, para uma solução a 2% em água a 25°C, é superior a 200 mPa·s e inferior a 3.100 mPa·s.

[00101] A hidroxietil celulose de viscosidade média corresponde a um grau de hidroxietil celulose cuja viscosidade, para uma solução a 2% em água a 25°C, é superior a 250 mPa·s e inferior a 6.500 mPa·s. A hidroxipropilmetil celulose de viscosidade média corresponde a um grau de hidroxipropilmetil celulose cuja viscosidade, para uma solução a 2% em água a 20°C, é superior a 80 mPa·s. e inferior a 3.800 mPa·s.

[00102] Agentes de suspensão ou viscosificantes particulares são goma xantana, especialmente Xantural 75™ da Kelco, hidroxietilcelulose, especialmente Natrosol 250M™ da Ashland, goma de carragenina Kappa, especialmente Gelcarin PH812™ da FMC Biopolymer, e goma lambda carragenina, especialmente Viscarin PH209™ da FMC Biopolymer.

[00103] Em uma modalidade específica, a formulação de gama-hidroxibutirato compreende de 1 a 15% de agentes viscosificantes ou de suspensão, tipicamente de 2 a 10%, mais tipicamente de 2 a 5% e mais preferencialmente de 2 a 3% da formulação.

[00104] Em uma modalidade específica, a formulação de gama-hidroxibutirato está na forma de um pó que se destina a ser disperso em água antes da administração e compreende ainda de 1 a 15% de um agente de suspensão ou viscosificante selecionado de uma mistura de goma xantana, goma de carragenina e hidroxietilcelulose ou goma xantana e goma de carragenina.

[00105] Em uma modalidade particular, a formulação de gama-hidroxibutirato está na forma de um pó que se pretende dispersar na água antes da administração e compreende ainda: de 1,2 a 15% de um agente acidificante selecionado de ácido málico e ácido tartárico; e de 1 a 15% de um agente de suspensão ou viscosificante selecionado de uma mistura de goma xantana, goma carragena e hidroxietilcelulose ou goma xantana e goma carragena.

[00106] Em uma modalidade mais preferida, a formulação de gama-hidroxibutirato compreende cerca de 1% de goma lambda carragenina ou Viscarin PH209™, cerca de 1% de grau de viscosidade média de hidroxietil celulose ou Natrosol 250M™, e cerca de 0,7% de goma xantana ou Xantural 75™. Para uma unidade de dose de 4,5 g, essas porcentagens normalmente equivalem a cerca de 50 mg de goma xantana (Xantural 75™), cerca de 75mg de goma carragena (Viscarin

PH209™), e cerca de 75mg hidroxietilcelulose (Natrasol 250M™).

[00107] Pacotes alternativos de agentes viscosificantes ou de suspensão, para uma dose de 4,5 g, incluem cerca de 50 mg de goma xantana (Xantural 75™) e cerca de 100 mg de goma carragena ((Gelcarin PH812™), ou cerca de 50 mg de goma xantana (Xantural 75™), cerca de 75 mg de hidroxietilcelulose (Natrasol 250M™), e cerca de 75 mg de goma carragena (Viscarin PH109™).

[00108] Em uma modalidade particular, a formulação de gama-hidroxibutirato compreende ainda um lubrificante ou um deslizante, além da liberação imediata e partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato. Lubrificantes e deslizantes específicos são escolhidos do grupo que consiste em sais de ácido esteárico, em particular estearato de magnésio, estearato de cálcio ou estearato de zinco, ésteres de ácido esteárico, em particular monoestearato de gliceril ou palmitostearato de gliceril, ácido esteárico, be-enato de glicerol, estearil fumarato de sódio, talco e dióxido de silício coloidal. O lubrificante ou deslizante preferido é o estearato de magnésio.

[00109] O lubrificante ou deslizante pode ser usado na formulação de particulado em uma quantidade de 0,1 a 5%. A quantidade preferida é de cerca de 0,5%. Mais preferencialmente, a formulação de liberação modificada de gama-hidroxibutirato compreende cerca de 0,5% de estearato de magnésio.

[00110] Uma formulação particular de gama-hidroxibutirato compreende ainda um agente acidificante. O agente acidificante ajuda a garantir que o perfil de dissolução da formulação em 0,1 N HCl permaneça substancialmente inalterado por pelo menos 15 minutos após a mistura, até 30 minutos após a mistura, que é aproximadamente o período máximo de tempo que um paciente pode precisar antes de consumir o produto após a mistura da formulação com água da torneira.

[00111] Em uma modalidade específica, a formulação é um pó e

compreende ainda um agente acidificante e um agente de suspensão ou viscosificante, tipicamente nas porcentagens em peso aqui citadas.

[00112] Os agentes acidificantes particulares são escolhidos do grupo que consiste em ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido bórico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido ascórbico, ácido oleico, ácido cáprico, ácido caprílico e ácido benzoico. Em uma modalidade particular, o agente acidificante está tipicamente presente na formulação de 1,2 a 15%, de 1,2 a 10% ou de 1,2 a 5%. Os agentes acidificantes preferidos são o ácido tartárico e o ácido málico, sendo o ácido málico o mais preferido.

[00113] Quando o ácido tartárico é usado, ele é tipicamente usado em uma quantidade de 1 a 10%, de 2,5 a 7,5%, ou cerca de 5%. Em uma modalidade mais preferida, a quantidade de ácido málico na formulação de liberação modificada de gama-hidroxibutirato é de 1,2 a 15%, tipicamente de 1,2 a 10%, tipicamente de 1,2 a 5%, e mais preferencialmente 1,6% ou 3,2%.

[00114] Em uma concretização mais particular, a quantidade de ácido málico na formulação de libertação modificada de gama-hidroxibutirato é de cerca de 1,6%.

[00115] A razão molar de gama-hidroxibutirato nos componentes de liberação imediata e liberação modificada varia tipicamente de 0,11:1 a 1,86:1, de 0,17:1 a 1,5:1, de 0,25:1 a 1,22:1, de 0,33:1 a 1,22:1, de 0,42:1 a 1,22:1, de 0,53:1 a 1,22:1, de 0,66:1 a 1,22:1, de 0,66:1 a 1,5:1, de 0,8:1 a 1,22:1, e de preferência é de cerca de 1:1. A porcentagem molar de gama-hidroxibutirato no componente de liberação imediata em relação ao total de gama-hidroxibutirato na formulação varia tipicamente de 10% a 65%, de 15 a 60%, de 20 a 55%, de 25 a 55%, de 30 a 55%, de 35 a 55%, de 40 a 55%, de 40 a 60% ou de 45 a 55%, preferencialmente de 40% a 60%. Em uma modalidade particular, a porcentagem molar de gama-hidroxibutirato no componente de

liberação imediata em relação ao total de gama-hidroxibutirato na formulação é de cerca de 50%. A porcentagem molar de gama-hidroxibutirato no componente de liberação modificada em relação ao total de gama-hidroxibutirato na formulação varia tipicamente de 90% a 35%, de 85 a 40%, de 80 a 45%, de 75 a 45%, de 70 a 45%, de 65 a 45%, de 60 a 45%, de 60 a 40%, ou de 55 a 45%, preferencialmente de 60% a 40%. Em uma modalidade particular, a razão molar do gama-hidroxibutirato no componente de liberação modificada em relação ao total de gama-hidroxibutirato na formulação é de cerca de 50%. A porcentagem em peso de micropartículas de IR em relação ao peso total de micropartículas de IR e micropartículas de MR varia tipicamente de 7,2% a 58,2%, de 11,0% a 52,9%, de 14,9% a 47,8%, de 18,9% a 47,8%, de 23,1% a 47,8%, de 27,4% a 47,8%, de 31,8% a 47,8%, de 31,8% a 52,9% ou de 36,4% a 47,8%. Em outras modalidades, a porcentagem em peso de micropartículas de IR em relação ao peso total de micropartículas de IR e micropartículas de MR varia tipicamente de 5,9% a 63,2%, de 9,1% a 58,1%, de 12,4% a 53,1%, de 19,9% a 53,1%, de 19,6% a 53,1%, de 23,4% a 53,1%, de 27,4% a 53,1% de 27,4% a 58,1%, preferencialmente de 31,7% a 53,1%.

[00116] Em uma modalidade específica, a formulação final compreende 50% de seu teor de oxibato de sódio em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% p/p de oxibato de sódio, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um volume diâmetro médio de cerca de 95 mícrons a 450 mícrons e 50% de seu teor de oxibato de sódio em partículas de liberação modificada consistindo em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um volume médio de diâmetro de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 18%

p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00117] Em uma modalidade específica, a formulação final compreende 50% de seu teor de oxibato de sódio em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% p/p de oxibato de sódio, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um volume diâmetro médio de cerca de 95 mícrons a 170 mícrons e 50% de seu teor de oxibato de sódio em partículas de liberação modificada consistindo em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um volume médio de diâmetro de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00118] Em uma modalidade específica, a formulação final compreende 50% de seu teor de oxibato de sódio em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% p/p de oxibato de sódio, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um volume diâmetro médio de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons e 50% de seu teor de oxibato de sódio em partículas de liberação modificada consistindo em 11,3% p/p de esferas de celulose microcristalina com um volume médio de diâmetro de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons, em camadas com 53,2% p/p de oxibato de sódio misturado com 15% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 18%

p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 0,75% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 9,25% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00119] Em uma modalidade específica, a formulação final compreende 50% de seu teor de oxibato de sódio em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% p/p de oxibato de sódio, 4,25% p/p de Povidona™ K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um volume diâmetro médio de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons e 50% de seu teor de oxibato de sódio em partículas de liberação modificada consistindo em 11,3% p/p de esferas de celulose microcristalina com um volume médio de diâmetro de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons, em camadas com 60,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3,2% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 15% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 0,75% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 9,25% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00120] Em uma modalidade específica, a formulação final compreende 50% de seu teor de gama-hidroxibutirato em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% p/p de sal de potássio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons e 50% de seu teor em gama-hidroxibutirato em partículas de liberação modificada consistindo em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um volume médio de diâmetro de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de

revestimento que consiste em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00121] Em uma modalidade específica, a formulação final compreende 50% de seu teor de gama-hidroxibutirato em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% p/p de sal de potássio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons e 50% de seu teor em gama-hidroxibutirato em partículas de liberação modificada consistindo em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um volume médio de diâmetro de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00122] Em uma modalidade específica, a formulação final compreende 16,7% de seu teor de gama-hidroxibutirato em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% p/p de sal de potássio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons, 16,7% de seu teor de gama-hidroxibutirato em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% (m/m) de sal de magnésio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons e 50% de seu teor em gama-

hidroxibutirato em partículas de liberação modificada consistindo em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um volume médio de diâmetro de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00123] Em uma modalidade específica, a formulação final compreende 16,7% de seu teor de gama-hidroxibutirato em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% p/p de sal de potássio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons, 16,7% de seu teor de gama-hidroxibutirato em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% (m/m) de sal de magnésio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons e 50% de seu teor em gama-hidroxibutirato em partículas de liberação modificada consistindo em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um volume médio de diâmetro de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00124] Em uma modalidade específica, a formulação final

compreende 50% de seu teor de gama-hidroxibutirato em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% p/p de sal de potássio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons e 50% de seu teor em gama-hidroxibutirato em partículas de liberação modificada consistindo em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um volume médio de diâmetro de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de sal de cálcio do ácido gama-hidroxibutírico misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00125] Em uma modalidade específica, a formulação final compreende 50% de seu teor de gama-hidroxibutirato em partículas de liberação imediata que consistem em 80,75% p/p de sal de potássio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons e 50% de seu teor em gama-hidroxibutirato em partículas de liberação modificada consistindo em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um volume médio de diâmetro de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de sal de cálcio do ácido gama-hidroxibutírico misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de

metil (1:2) NF).

Outras características do componente de liberação imediata

[00126] O componente de liberação imediata da formulação pode assumir qualquer forma capaz de alcançar uma liberação imediata do gama-hidroxibutirato quando ingerido. Por exemplo, quando a formulação é uma formulação particulada, a formulação pode incluir gama-hidroxibutirato “bruto” não modificado, grânulos de gama-hidroxibutirato de dissolução rápida, partículas ou micropartículas compostas por um núcleo coberto por uma camada carregada por gama-hidroxibutirato contendo um aglutinante como povidona.

[00127] Os grânulos ou partículas IR de gama-hidroxibutirato podem ser produzidos usando qualquer processo de fabricação adequado para produzir as partículas necessárias, incluindo:

- aglomeração do gama-hidroxibutirato pulverizado tipicamente no estado fundido, como a técnica Glatt ProCell™
- extrusão e esferonização do gama-hidroxibutirato, opcionalmente com um ou mais excipientes fisiologicamente aceitáveis,
- granulação úmida do gama-hidroxibutirato, opcionalmente com um ou mais excipientes fisiologicamente aceitáveis,
- compactação do gama-hidroxibutirato, opcionalmente com um ou mais excipientes fisiologicamente aceitáveis,
- granulação e esferonização do gama-hidroxibutirato, opcionalmente com um ou mais excipientes fisiologicamente aceitáveis, a esferonização sendo realizada, por exemplo, em um aparelho de leito fluidizado equipado com um rotor, em particular usando a técnica Glatt CPS™,
- pulverização do gama-hidroxibutirato, opcionalmente com um ou mais excipientes fisiologicamente aceitáveis, por exemplo, em um aparelho do tipo leito fluidizado equipado com filtro em zigue-zague, em particular usando a técnica Glatt MicroPx™, ou

- pulverizar, por exemplo, em um aparelho de leito fluidizado opcionalmente equipado com um tubo de partição ou tubo Wurster, o gama-hidroxibutirato, opcionalmente com um ou mais excipientes fisiologicamente aceitáveis, em dispersão ou em solução em um solvente aquoso ou orgânico em um núcleo.

[00128] Tipicamente, o componente de liberação imediata da formulação está na forma de micropartículas compreendendo gama-hidroxibutirato de liberação imediata e excipientes farmaceuticamente aceitáveis opcionais. Em uma modalidade particular, as micropartículas de liberação imediata de gama-hidroxibutirato têm um diâmetro médio de volume D (4,3) de 10 a 1000 mícrons, tipicamente de 95 a 600 mícrons, mais tipicamente de 150 a 400 mícrons. Mais preferencialmente, o seu diâmetro médio em volume é de cerca de 270 mícrons.

[00129] As partículas preferidas de liberação imediata de gama-hidroxibutirato da presente invenção compreendem um núcleo e uma camada depositada no núcleo que contém o gama-hidroxibutirato. O núcleo pode ser qualquer partícula escolhida do grupo que consiste em:

- cristais ou esferas de lactose, sacarose (como Compressuc™ PS da Tereos), celulose microcristalina (como Avicel™ da FMC Biopolymer, Cellet™ da Pharmatrans or Celphere™ de Asahi Kasei), cloreto de sódio, carbonato de cálcio (como Omyapure™ 35 from Omya), hidrogenocarbonato de sódio, fosfato dicálcico (como Dicafos™ AC 92-12 da Budenheim) ou fosfato tricálcico (como Tricafos™ SC93-15 da Budenheim);
- esferas ou grânulos compostos, por exemplo, esferas de açúcar compreendendo sacarose e amido (como Suglets™ da NP Pharm), esferas de carbonato de cálcio e amido (como Destab™ 90 S Ultra 250da Particle Dynamics) ou esferas de carbonato de cálcio e maltodextrina (como Hubercal™ CCG4100 da Huber).

[00130]O núcleo também pode compreender outras partículas de excipientes farmaceuticamente aceitáveis, como partículas de hidroxipropilcelulose (como Klucel™ da Aqualon Hercules), partículas de goma guar (como Grinsted™ Guar da Danisco), partículas de xantana (como Xantural™ 180 da CP Kelco).

[00131] De acordo com uma modalidade específica da invenção, os núcleos são esferas de açúcar ou esferas de celulose microcristalina, como Cellets™90, Cellets™100 ou Cellets™127 comercializados pela Pharmatrans, ou também Celphere™ CP 203, Celphere™ CP305, Celphere™ SCP 100. Tipicamente, o núcleo é uma esfera de celulose microcristalina. Mais preferencialmente, o núcleo é um Cellets™127 da Pharmatrans.

[00132] O núcleo tem tipicamente um diâmetro de volume médio de cerca de 95 a cerca de 450 mícrons, mais tipicamente cerca de 95 a cerca de 170 mícrons, mais preferencialmente cerca de 140 mícrons.

[00133] A camada depositada no núcleo compreende o gama-hidroxibutirato de liberação imediata. Normalmente, a camada também compreende um aglutinante, que pode ser escolhido do grupo que consiste em:

- hidroxipropilcelulose de baixo peso molecular (como Klucel™EF de Aqualon-Hercules), hidroxipropil metilcelulose de baixo peso molecular (ou hipromelose) (como Methocel™E3 ou E5 from Dow), ou metilcelulose de baixo peso molecular (como Methocel™A15 da Dow);
- polivinil pirrolidona de baixo peso molecular (ou povidona) (como Plasdone™ K29/32 da ISP ou Kollidon™30 da BASF), pirrolidona de vinil e copolímero de acetato de vinil (ou copovidona) (como Plasdone™: S630 da ISP ou Kollidon™VA 64 da BASF);
- dextrose, amido pré-gelatinizado, maltodextrina; e misturas dos mesmos.

[00134] A hidroxipropil celulose de baixo peso molecular corresponde a graus de hidroxipropil celulose com um peso molecular inferior a 800.000 g/mol, tipicamente menor ou igual a 400.000 g/mol e, em particular, menor ou igual a 100.000 g/mol. A hidroxipropil metilcelulose (ou hipromelose) de baixo peso molecular corresponde a graus de hidroxipropil metilcelulose cuja viscosidade da solução, para uma solução a 2% em água e a 20 C, é menor ou igual a 1.000 mPa·s, tipicamente menor ou igual a 100 mPa·s e especialmente menor ou igual a 15 mPa·s. Polivinilpirrolidona de baixo peso molecular (ou povidona) corresponde a graus de polivinilpirrolidona com um peso molecular menor ou igual a 1.000.000 g/mol, geralmente menor ou igual a 800.000 g/mol e, em particular, menor ou igual a 100.000 g/mol.

[00135] Normalmente, o agente de ligação é escolhido entre polivinilpirrolidona ou povidona de baixo peso molecular (por exemplo, Plasdone™ K29/32 da ISP), hidroxipropilcelulose de baixo peso molecular (por exemplo, Klucel™EF da Aqualon-Hercules), hidroxipropil metilcelulose ou hipromelose de baixo peso molecular (por exemplo, Methocel™E3 ou E5 da Dow) e misturas dos mesmos.

[00136] O aglutinante preferido é a povidona K30 ou K29/32, especialmente Plasdone™ K29/32 da ISP. O aglutinante pode estar presente em uma quantidade de 0 a 80%, 0 a 70%, 0 a 60%, 0 a 50%, 0 a 40%, 0 a 30%, 0 a 25%, 0 a 20%, 0 a 15%, 0 a 10%, ou de 1 a 9%, mais preferencialmente 5% de aglutinante com base no peso total do revestimento de liberação imediata.

[00137] A quantidade preferida de aglutinante é de 5% do aglutinante sobre a massa total de gama-hidroxibutirato e aglutinante.

[00138] A camada depositada no núcleo pode representar pelo menos 10% em peso, e ainda maior que 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 ou 90% em peso do peso total da partícula de liberação imediata de gama-hidroxibutirato. Mais preferencialmente, a

camada depositada no núcleo representa cerca de 85% do peso da partícula de liberação imediata de gama-hidroxibutirato.

[00139] De acordo com uma modalidade particular, as partículas de liberação imediata compreendem 80,75% p/p de gama-hidroxibutirato, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina.

[00140] De acordo com uma modalidade específica, as partículas de liberação imediata compreendem 80,75% p/p de gama-hidroxibutirato, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons.

[00141] De acordo com uma modalidade específica, as partículas de liberação imediata compreendem 80,75% p/p de gama-hidroxibutirato, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons.

[00142] De acordo com uma modalidade particular, as partículas de liberação imediata compreendem 80,75% p/p de oxibato de sódio, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina.

[00143] De acordo com uma outra modalidade particular, as partículas de liberação imediata compreendem 80,75% p/p de sal de potássio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina.

[00144] De acordo com uma outra modalidade particular, as partículas de liberação imediata compreendem 80,75% p/p de sal de cálcio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina.

[00145] De acordo com uma outra modalidade particular, as partículas de liberação imediata compreendem 80,75% p/p de sal de

magnésio do ácido gama-hidroxibutírico, 4,25% p/p de Povidona K30 e 15% de esferas de celulose microcristalina.

[00146] De acordo com outra modalidade, as partículas de liberação imediata são fabricadas dissolvendo o gama-hidroxibutirato e a Povidona K30 em uma mistura de água/etanol 40/60 p/p e pulverizando a solução resultante na superfície das esferas de celulose microcristalina.

Outras características do componente de liberação modificada

[00147] O componente de liberação modificada é tipicamente composto de partículas de liberação modificada obtidas por revestimento de partículas de liberação imediata de gama-hidroxibutirato com um revestimento (ou filme de revestimento) que inibe a liberação imediata do gama-hidroxibutirato. Em uma submodalidade particular, não há revestimento de barreira entre o gama-hidroxibutirato e o revestimento de liberação modificada. Em uma submodalidade, o componente de liberação modificada compreende partículas compreendendo: (a) um núcleo inerte; (b) um revestimento; e (c) uma camada compreendendo o gama-hidroxibutirato interposto entre o núcleo e o revestimento.

[00148] Em uma modalidade específica, o componente de liberação modificada compreende um mecanismo de liberação dependente do tempo e um mecanismo de liberação dependente do pH, tipicamente compreendendo um composto hidrofóbico selecionado de óleo vegetal hidrogenado e triestearato de gliceril e misturas dos mesmos e a mistura de copolímeros de ácido metacrílico. A mistura de copolímeros de ácido metacrílico é de preferência substancialmente ionizada a pH 7,5. O composto hidrofóbico tem tipicamente um ponto de fusão igual ou superior a 40°C. O composto hidrofóbico e a mistura de polímeros metacrílicos constituem tipicamente mais que 80%, 90%, 95% ou todo o peso do revestimento.

[00149] Um revestimento particularmente adequado é composto por uma mistura de óleo vegetal hidrogenado e a mistura de copolímeros de ácido metacrílico. A estrutura exata e a quantidade de cada componente, e a quantidade de revestimento aplicado à partícula, controla a taxa de liberação e os gatilhos de liberação. Os copolímeros de ácido metacrílico Eudragit™, nomeadamente os copolímeros de ácido metacrílico - metilmetacrilato e os copolímeros de ácido metacrílico - acrilato de etila, têm uma solubilidade dependente do pH: tipicamente, o pH que desencadeia a liberação do ingrediente ativo das micropartículas é definido pela escolha e mistura dos polímeros Eudragit™ adequado. No caso de micropartículas de liberação modificada com gama-hidroxibutirato, o pH teórico que desencadeia a liberação é tipicamente de 5,6 a 6,97 ou 6,9, mais preferencialmente de 6,5 a 6,9. Por “gatilho de pH” entende-se o pH mínimo acima do qual ocorre a dissolução do polímero.

[00150] Em uma submodalidade particular, a razão em peso do composto hidrofóbico para a mistura de copolímeros de ácido metacrílico é de 0,67 a 2,33; mais preferencialmente cerca de 1,5.

[00151] Um revestimento particularmente adequado é composto por uma mistura de óleo vegetal hidrogenado e copolímeros de ácido metacrílico com um pH teórico que desencadeia a liberação de 6,5 a 6,97 em uma razão em peso de 0,67 a 2,33, mais preferencialmente de cerca de 1,5.

[00152] As partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato têm tipicamente um diâmetro médio volumétrico de 100 a 1200 mícrons, de 100 a 500 mícrons, de 200 a 800 mícrons, e preferencialmente de cerca de 320 mícrons.

[00153] O revestimento pode tipicamente representar 10 a 50%, 15 a 45%, 20 a 40% ou 25 a 35% em peso do peso total das partículas de liberação modificada revestidas. De preferência, o revestimento

representa 25-30% em peso do peso total das partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato.

[00154] Em uma modalidade específica, a camada de revestimento das partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato é obtida por pulverização, em particular em um aparelho de leito fluidizado, uma solução, suspensão ou dispersão compreendendo a composição de revestimento conforme definido anteriormente nas partículas de liberação imediata de gama-hidroxibutirato, em particular as partículas de liberação imediata de gama-hidroxibutirato como descrito anteriormente. Tipicamente, o revestimento é formado por pulverização em um leito fluidizado equipado com um Wurster ou tubo de partição e, de acordo com uma orientação de pulverização para cima ou pulverização de fundo, uma solução dos excipientes de revestimento em álcool isopropílico quente.

[00155] De acordo com uma modalidade específica, as partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato consistem em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de gama-hidroxibutirato misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF), todas as porcentagens expressas com base no peso total das partículas finais de liberação modificada de gama-hidroxibutirato.

[00156] De acordo com uma modalidade específica, as partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato consistem em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons, em camadas

com 56,5% p/p de gama-hidroxibutirato misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento consistindo em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF), todas as porcentagens expressas com base no peso total das partículas de liberação modificada final de gama-hidroxibutirato.

[00157] De acordo com uma modalidade específica, as partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato consistem em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento consistindo em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF), todas as porcentagens expressas com base no peso total das partículas de liberação modificada final de oxibato de sódio

[00158] De acordo com uma modalidade específica, as partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato consistem em 10,5% p/p de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons, em camadas com 56,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento consistindo em 18% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 4% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 8% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF), todas as

porcentagens expressas com base no peso total das partículas de liberação modificada final de oxibato de sódio.

[00159] De acordo com uma outra modalidade específica, as partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato consistem em 11,3% p/p de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons, em camadas com 60,5% p/p de gama-hidroxibutirato misturado com 3,2% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 15% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 0,75% de EudragitTM L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 9,25% de EudragitTM S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00160] De acordo com uma outra modalidade específica, as partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato consistem em 11,3% p/p de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons, em camadas com 60,5% p/p de gama-hidroxibutirato misturado com 3,2% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento consistindo em 15% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 0,75% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 9,25% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00161] De acordo com uma outra modalidade específica, as partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato consistem em 11,3% p/p de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 450 mícrons, em camadas com 60,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3,2% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento que consiste em 15% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 0,75% de Eudragit™ L100-55 (copolímero

de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 9,25% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

[00162] De acordo com uma outra modalidade específica, as partículas de liberação modificada de gama-hidroxibutirato consistem em 11,3% p/p de esferas de celulose microcristalina com um diâmetro médio de volume de cerca de 95 mícrons a cerca de 170 mícrons, em camadas com 60,5% p/p de oxibato de sódio misturado com 3,2% p/p de Povidona™ K30 e finalmente revestido com uma composição de revestimento consistindo em 15% p/p de óleo vegetal hidrogenado (Lubritab™ ou equivalente), 0,75% de Eudragit™ L100-55 (copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila NF) e 9,25% de Eudragit™ S100 (copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF).

Submodalidades de dissolução

[00163] Submodalidades adicionais são definidas com base nas propriedades de dissolução da formulação. Assim, em uma submodalidade (a), a composição libera pelo menos 80% de seu gama-hidroxibutirato às 3 horas quando testada em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm, (b) a composição libera de 10% a 65% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora e três horas quando testada em um aparelho de dissolução 2 de acordo com a USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, e (c) o componente de liberação modificada libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato às 3 horas em um teste de dissolução iniciado em 750 mL de ácido clorídrico 0,1 N por 2 horas e depois modificado para 950 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M ajustado para pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm.

[00164] Em uma outra submodalidade (a), o componente de

liberação imediata libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm; (b) o componente de liberação modificada libera menos que 20% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm; (c) o componente de liberação modificada libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato às três horas quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com a USP 38 <711> em 900 mL de tampão fosfato de potássio monobásico 0,05M pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm; e (d) o componente de liberação modificada libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato às 3 horas em um teste de dissolução iniciado em 750 mL de ácido clorídrico 0,1N por 2 horas e depois modificado para 950 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M ajustado para pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm.

[00165] Em uma outra submodalidade, o componente de liberação modificada libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

[00166] Em uma modalidade preferida, a formulação de gama-hidroxibutirato de acordo com a invenção atinge um perfil de dissolução in vitro:

(a) medido em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, caracterizada pela

porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido:

(i) de 40% a 65% em 1 hora,

(ii) de 40% a 65% em 3 horas,

(iii) de 47% a 85% em 8 horas,

(iv) maior ou igual a 60% em 10 horas,

(v) maior ou igual a 80% às 16 horas, e

(b) medido em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05 M, pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, caracterizada pela porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido:

(i) de 43% a 94% às 0,25 hora,

(ii) maior ou igual a 65% em 0,5 hora, e

(iii) maior ou igual a 88% em 1 hora.

[00167] Em uma modalidade preferida, a formulação de gama-hidroxibutirato de acordo com a invenção atinge um perfil de dissolução in vitro:

(a) medido em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, caracterizada pela porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido:

(i) de 40% a 65% em 1 hora,

(ii) de 40% a 65% em 3 horas,

(iii) maior ou igual a 47% em 8 horas,

(iv) maior ou igual a 60% em 10 horas,

(v) maior ou igual a 80% às 16 horas, e

(b) medido em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05 M, pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, caracterizada pela porcentagem de gama-hidroxibutirato

dissolvido:

(i) de 43% a 94% às 0,25 hora,

(ii) maior ou igual a 65% em 0,5 hora e (iii) maior ou igual a 88% em 1 hora.

[00168] Em uma outra modalidade preferida, a formulação de gama-hidroxibutirato de acordo com a invenção atinge um perfil de dissolução in vitro:

(a) medido em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, caracterizada pela porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido:

(i) de 40% a 65% em 1 hora,

(ii) de 40% a 65% em 3 horas,

(iii) de 47% a 85% em 8 horas,

(iv) maior ou igual a 60% em 10 horas,

(v) maior ou igual a 80% às 16 horas, e

(b) medido em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05 M, pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, caracterizada pela porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido:

(i) de 45% a 67% em 1 hora, e

(ii) maior ou igual a 65% em 3 horas.

[00169] Em uma outra modalidade preferida, a formulação de gama-hidroxibutirato de acordo com a invenção atinge um perfil de dissolução in vitro:

(a) medido em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, caracterizada pela porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido:

(i) de 40% a 65% em 1 hora,

(ii) de 40% a 65% em 3 horas,

(iii) maior ou igual a 47% em 8 horas,

(iv) maior ou igual a 60% em 10 horas,

(v) maior ou igual a 80% às 16 horas, e

(b) medido em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05 M, pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, caracterizada pela porcentagem de gama-hidroxibutirato dissolvido:

(i) de 45% a 67% em 1 hora, e

(ii) maior ou igual a 65% em 3 horas.

[00170] Em ainda outra submodalidade (a), o componente de liberação modificada libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato às 3 horas em um teste de dissolução iniciado em 750 mL de ácido clorídrico 0,1N por 2 horas e depois modificado para 950 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M ajustado para pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm; e (b) o componente de liberação imediata libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

[00171] Em ainda outra submodalidade, a (a) uma dose de 7,5 g da composição demonstrou atingir uma AUC_{inf} média superior a 340 h•micrograma/mL e uma C_{8h} média que é inferior a 200% (opcionalmente de 50% a 130%) da C_{8h} média fornecida por uma dose igual de uma solução líquida de oxibato de sódio de liberação imediata administrada em t_0 e t_{4h} em doses igualmente divididas aproximadamente duas horas após uma refeição noturna padronizada;

e (b) a composição libera (i) pelo menos 80 % de seu gama-hidroxibutirato às 3 horas quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de tampão fosfato de potássio monobásico 0,05M pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, e (ii) de 10% a 65% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora e três horas quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm e (c) o componente de liberação modificada libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato às 3 horas em um teste de dissolução iniciado em 750 mL de ácido clorídrico 0,1 N por 2 horas e depois modificado para 950 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M ajustado para pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

[00172] Em ainda outra submodalidade, a composição compreende componentes de liberação imediata e liberação modificada, em que (a), o referido componente de liberação imediata libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm; (b) o referido componente de liberação modificada libera menos que 20% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm; (c) o referido componente de liberação modificada libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato às três horas quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com a USP 38 <711> em 900 mL de tampão fosfato de potássio monobásico 0,05M pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm; e (d) o referido componente de liberação modificada libera mais que 80% de

seu gama-hidroxibutirato às 3 horas em um teste de dissolução iniciado em 750 mL de ácido clorídrico 0,1N por 2 horas e depois modificado para 950 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M ajustado para pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm.

[00173] Em ainda outra submodalidade, a composição libera (a) pelo menos 80% de seu gama-hidroxibutirato às três horas quando testada em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm e (b) de 10% a 65% de seu gama-hidroxibutirato a uma hora e três horas quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

[00174] Em uma outra submodalidade, a composição compreende componentes de liberação imediata e liberação modificada, em que: (a), a composição libera pelo menos 80% de seu gama-hidroxibutirato às 3 horas quando testada em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm, (b) a composição libera 10% a 65% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora e às três horas quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, (c) a composição libera mais que 60% de seu gama-hidroxibutirato a 10 horas quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm, e (d) o componente de liberação modificada libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato às 3 horas em um teste de dissolução

iniciado em 750 mL de ácido clorídrico 0,1 N por 2 horas e depois modificado para 950 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M ajustado para pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm.

Modalidades e submodalidades farmacocinéticas

[00175] As composições da presente invenção também podem ser definidas em termos de farmacocinética, opcionalmente em combinação com qualquer uma das características de dissolução ou estruturais anteriores. Assim, em uma modalidade ou submodalidade farmacocinética, a invenção fornece uma composição de gama-hidroxibutirato, em que uma dose de 7,5 g da formulação demonstrou alcançar uma AUC_{inf} média superior a 340 h•micrograma/mL e uma C_{8h} média que é menor que 200% da C_{8h} média fornecida por uma dose igual de solução líquida de oxibato de sódio de liberação imediata administrada a t_0 e t_{4h} em doses igualmente divididas aproximadamente duas horas após uma refeição noturna padronizada.

[00176] Em outra modalidade ou submodalidade farmacocinética, a invenção fornece uma composição de gama-hidroxibutirato, compreendendo porções de liberação imediata e liberação modificada, em que (a) uma dose de 7,5 g da formulação demonstrou atingir uma AUC_{inf} média superior a 340 h•micrograma/mL e uma C_{8h} média que é inferior a 200% da C_{8h} média fornecida por uma dose igual de uma solução líquida de oxibato de sódio de liberação imediata administrada em t_0 e t_{4h} em doses igualmente divididas aproximadamente duas horas após uma refeição noturna padronizada; e (b) a formulação libera (i) pelo menos 80 % de seu gama-hidroxibutirato às 3 horas quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de tampão fosfato de potássio monobásico 0,05M pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e a uma velocidade de pá de 75 rpm, e (ii) de 10% a 65% de seu gama-hidroxibutirato em uma hora e três horas

quando testado em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm e (c) a porção de liberação modificada libera mais que 80% de seu gama-hidroxibutirato às 3 horas em um teste de dissolução iniciado em 750 mL de ácido clorídrico 0,1 N por 2 horas e depois modificado para 950 mL de tampão de fosfato de potássio monobásico 0,05M ajustado para pH 6,8 a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

[00177] Em qualquer uma das modalidades da invenção, uma dose de 7,5 g da formulação demonstrou atingir uma C_{8h} média inferior a 100%, 75%, 50% ou 45% da C_{8h} média fornecida por uma dose igual de uma solução líquida de oxibato de sódio de liberação imediata administrada emt_0 e t_{4h} em doses igualmente divididas aproximadamente duas horas após uma refeição noturna padronizada. Alternativamente ou além disso, uma dose de 4,5 g, 6 g, 7,5 g ou 9 g da formulação demonstrou atingir uma biodisponibilidade relativa (RBA) superior a 80% quando comparada a uma dose igual de uma solução líquida de sódio de liberação imediata de oxibato de sódio administrada em t_0 e t_{4h} em doses igualmente divididas, quando administrado aproximadamente duas horas após uma refeição noturna padronizada.

[00178] Em uma outra modalidade ou submodalidade farmacocinética, uma dose de 7,5 g da composição demonstrou alcançar uma AUC_{inf} média superior a 340 h•micrograma/mL. Ainda em outra modalidade ou submodalidade farmacocinética, uma dose de 7,5 g da composição demonstrou atingir uma AUC_{inf} média superior a 340 h•micrograma/mL, e uma C_{8h} média inferior a 130% da C8h C_{8h} média fornecida por uma dose igual de solução líquida de oxibato de sódio de liberação imediata administrada em t_0 e t_{4h} em doses igualmente divididas aproximadamente duas horas após uma refeição noturna padronizada. Ainda em outra modalidade ou submodalidade

farmacocinética, uma dose de 4,5g e 9g da composição demonstrou alcançar uma biodisponibilidade relativa (RBA) superior a 80% quando comparada a uma dose igual de uma solução líquida de liberação imediata de oxibato de sódio administrada em t_0 and t_{4h} em doses igualmente divididas, quando administrado aproximadamente duas horas após uma refeição noturna padronizada.

Métodos de tratamento

[00179] A invenção fornece ainda um método de tratamento de um distúrbio tratável com gama-hidroxibutirato em um sujeito humano em necessidade do mesmo, compreendendo a administração oral de uma dose diária única na hora de dormir às referidas quantidades humanas de gama-hidroxibutirato equivalente a 3,0 a 12,0 g de oxibato de sódio na formulação da presente invenção. A invenção fornece ainda métodos de tratamento de narcolepsia, tipos 1 e/ou 2, administrando oralmente na hora de dormir uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação de gama-hidroxibutirato caracterizada pelas novas propriedades de dissolução de gama-hidroxibutirato da presente invenção. A formulação da presente invenção é eficaz no tratamento da narcolepsia tipo 1 ou tipo 2, em que o referido tratamento da narcolepsia é definido como reduzindo a sonolência diurna excessiva ou reduzindo a frequência de ataques cataplético s. A quantidade terapeuticamente eficaz compreende tipicamente equivalentes de 3,0 a 12,0 g de oxibato de sódio, mais preferencialmente de até 9,0 g de oxibato de sódio e mais preferencialmente 4,5, 6,0, 7,5 ou 9,0 g de oxibato de sódio.

[00180] Em geral, o método compreende abrir a composição sólida embalada, contatar a composição sólida com um líquido adequado, misturar a composição sólida e o líquido para formar uma mistura (por exemplo, uma suspensão) e administrar a mistura por via oral a um indivíduo em necessidade do mesmo. A composição sólida pode ser adicionada a um vidro ou outro recipiente contendo o líquido, a

composição sólida pode ser adicionada a um vidro ou outro recipiente e, em seguida, o líquido pode ser adicionado ao vidro ou a outro recipiente, ou o líquido pode ser adicionado ao pacote compreendendo a composição sólida. A composição sólida e o líquido são então misturados para formar uma mistura, em que a mistura compreende mexer, sacudir, agitar, misturar, inverter ou outros meios adequados para misturar os componentes. O líquido normalmente é a água (isto é, água da torneira ou água potável, que pode ser sem gás ou com gás, com sabor ou sem sabor), mas outros líquidos (por exemplo, suco de frutas, refrigerantes com gás, etc.) podem ser usados. A quantidade de líquido misturado com a composição sólida pode variar. Por exemplo, a quantidade de líquido pode variar de cerca de 30 mL a cerca de 100 mL, ou, por exemplo, cerca de 50 mL.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Método de fabricação de formulações usadas nos exemplos seguintes.

[00181] As duas formulações usadas nos exemplos seguintes e seus processos de fabricação são fornecidas abaixo. Os resultados dos testes destas duas formulações diferentes eram praticamente indistinguíveis.

Primeira Formulação

[00182] As Tabelas 1a-1d fornecem as composições qualitativas e quantitativas de micropartículas de oxibato de sódio IR, micropartículas de MR e misturas de micropartículas de IR e MR, da primeira formulação. A estrutura física das micropartículas mostrando a composição qualitativa e quantitativa das micropartículas de IR e RM é representada na Figura 1.

[00183] Sumariamente, micropartículas de liberação imediata (IV) de oxibato de sódio foram preparadas da seguinte forma: 1615,0 g de oxibato de sódio e 85,0 g de polivinilpirrolidona (Povidona K30 -

Plasdone™ K29/32 da ISP) foram solubilizadas em 1894,3 g de álcool etílico absoluto e 1262,9 g de água. A solução foi inteiramente pulverizada sobre 300 g de esferas de celulose microcristalina (Cellets™ 127) em um aparelho de revestimento por pulverização de leito fluido. Foram obtidas micropartículas de IR com diâmetro médio de volume de cerca de 270 mícrons.

[00184] As micropartículas de liberação modificada por oxibato de sódio (MR) foram preparadas da seguinte forma: 22,8 g de Eudragit™ L100-55, 45,8 g de Eudragit™ S100, 102,9 g de óleo de semente de algodão hidrogenado (Lubritab™), foram dissolvidos em 1542,9 g de isopropanol a 78°C. A solução foi pulverizada inteiramente sobre 400,0 g das micropartículas de oxibato de sódio IR descritas acima em um aparelho de revestimento por pulverização de leito fluido com uma temperatura de entrada de 48°C, taxa de pulverização em torno de 11 g por minuto e pressão de atomização de 1,3 bar. As micropartículas de MR foram secas por duas horas com temperatura de entrada ajustada para 56°C. Foram obtidas micropartículas de MR com diâmetro médio de volume de cerca de 320 mícrons.

[00185] A composição final, que contém uma mistura 50:50 de micropartículas de MR e IR calculada sobre o seu teor de oxibato de sódio, foi preparada da seguinte forma: 353,36 g das micropartículas de IR acima, 504,80 g das micropartículas de MR acima, 14,27 g de ácido málico (D/L ácido málico), 6,34 g de goma xantana (Xantural™ 75 from Kelco), 9.51 g of carrageenan gum (Viscarin™ PH209 da FMC Biopolymer), 9,51 g de hidroxietilcelulose (Natrosol™ 250M de Ashland) e 4,51 g de estearato de magnésio foram misturados. Foram pesadas amostras individuais de 7,11 g (correspondendo a uma dose de 4,5 g de oxibato de sódio com metade da dose como fração de liberação imediata e metade da dose como fração de liberação modificada).

Tabela 1a: Composição de micropartículas de IR

Componente	Função	Quantidade por dose de 2,25 g (g)
Oxibato de sódio	Princípio ativo	2,25
Esferas de celulose microcristalina	Núcleo	0,418
Povidona K30	Aglutinante e excipiente no revestimento por difusão	0,118
Álcool etílico	Solvente	Eliminado durante o processamento
Água purificada	Solvente	Eliminado durante o processamento
Total		2,786

Tabela 1b: Composição das micropartículas de MR

Componente	Função	Quantidade Por dose de 4,5 g (g)
Micropartículas de IR	Núcleo de micropartículas de MR	2,786
Óleo Vegetal Hidrogenado	Excipiente de revestimento	0,716
Eudragit™ L100-55	Excipiente de revestimento	0,159
Eudragit™ S100	Excipiente de revestimento	0,318
Álcool Isopropílico	Solvente	Eliminado durante o processamento
Total		3,981

Tabela 1c: Composição Qualitativa Acabada

Componente	Função	Quantidade Por dose de 4,5 g (g)
Micropartículas de MR	Fração de liberação modificada de oxibato de sódio	3,981
Micropartículas de IR	Fração de liberação imediata de oxibato de sódio	2,786
Ácido málico	Agente acidificante	0,113
Goma xantana	Agente de suspensão	0,050
Hidroxietilcelulose	Agente de suspensão	0,075
Goma carragena	Agente de suspensão	0,075
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,036
Total		7,116

Tabela 1d: Composição Quantitativa Acabada

Componente	Função	Quantidade Por dose de 4,5 g (g)
Oxibato de sódio	Princípio ativo	4,5
Esferas de celulose microcristalina	Núcleo	0,836
Povidona K30	Aglutinante	0,237
Óleo Vegetal Hidrogenado	Excipiente de revestimento	0,716
Eudragit™ L100-55	Excipiente de revestimento	0,159
Eudragit™ S100	Excipiente de revestimento	0,318
Ácido málico	Agente acidificante	0,113
Goma xantana	Agente de suspensão	0,050
Hidroxietilcelulose	Agente de suspensão	0,075
Goma carragena	Agente de suspensão	0,075
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,036
Total		7,116

Segunda Formulação

[00186] A segunda formulação e seu processo de fabricação são descritos a seguir. Resumidamente, as micropartículas de liberação imediata (IR) de oxibato de sódio foram preparadas revestindo as micropartículas de IR do primeiro processo com uma camada de revestimento superior. As micropartículas foram preparadas da seguinte forma: 170,0 de hidroxipropilcelulose (Klucel™ EF Pharm da Hercules) foram solubilizadas em 4080,0 g de acetona. A solução foi inteiramente pulverizada sobre 1530,0 g das micropartículas de IR do primeiro processo em um aparelho de revestimento por pulverização de leito fluido. Foram obtidas micropartículas de IR com diâmetro médio de volume de cerca de 298 mícrons (ver Tabela 1e).

[00187] As micropartículas de liberação modificada (MR) de oxibato de sódio foram preparadas como descrito no primeiro processo (ver Tabela 1b).

[00188] A composição final, que contém uma mistura 50:50 de

micropartículas de MR e IR com base no seu teor de oxibato de sódio, foi preparada da seguinte forma: 412,22 g das micropartículas de IR acima, 530,00 g das micropartículas de MR acima, 29,96 g de ácido málico (D/L ácido málico), 4,96 g de goma xantana (Xantural^{TM} 75 da Kelco), 4,96g de dióxido de silício coloidal (Aerosil^{TM} 200 da Degussa) e 9,92g de estearato de magnésio foram misturados. Foram pesadas amostras individuais de 7,45 g (correspondendo a uma dose de 4,5 g de oxibato de sódio com metade da dose em uma fração de liberação imediata e metade da dose em uma fração de liberação modificada) (ver Tabelas 1f e 1e).

Tabela 1e: Composição de micropartículas de IR

Componente	Função	Quantidade Por dose de 2,25 g (g)
Oxibato de sódio	Princípio ativo	2,25
Esferas de celulose microcristalina	Núcleo	0,418
Povidona K30	Aglutinante e excipiente no revestimento por difusão	0,118
Hidroxipropil celulose	Revestimento superior	0,310
Álcool etílico	Solvente	Eliminado durante o processamento
Água purificada	Solvente	Eliminado durante o processamento
Acetona	Solvente	Eliminado durante o processamento
Total		3,096

Tabela 1f: Composição Qualitativa Acabada

Componente	Função	Quantidade Por dose de 4,5 g (g)
Micropartículas de MR	Fração de liberação modificada de oxibato de sódio	3,981
Micropartículas de IR	Fração de liberação imediata de oxibato de sódio	3,096

Ácido málico	Agente acidificante	0,225
Goma xantana	Agente de suspensão	0,037
Dióxido de silício coloidal	Agente deslizante	0,037
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,075
Total		7,451

Tabela 1g: Composição Quantitativa Acabada

Componente	Função	Quantidade Por dose de 4,5 g (g)
Oxibato de sódio	Princípio ativo	4,5
Esferas de celulose microcristalina	Núcleo	0,836
Povidona K30	Aglutinante	0,237
Hidroxipropil celulose	Revestimento superior	0,310
Óleo Vegetal Hidrogenado	Excipiente de revestimento	0,716
Eudragit™ L100-55	Excipiente de revestimento	0,159
Eudragit™ S100	Excipiente de revestimento	0,318
Ácido málico	Agente acidificante	0,225
Goma xantana	Agente de suspensão	0,037
Dióxido de silício coloidal	Agente deslizante	0,037
Estearato de magnésio	Lubrificante	0,075
Total		7,451

Comparada à primeira formulação, a segunda formulação possui as seguintes características: as mesmas micropartículas de MR, as mesmas micropartículas de IR, mas com um revestimento superior, quantidade aumentada de ácido málico, apenas um agente de suspensão (goma xantana) e presença de um deslizante.

Exemplo 2: Método de avaliação da estabilidade de dissolução de formulações exemplificativas.

[00189] Uma análise foi realizada para avaliar a estabilidade de dissolução de formulações embaladas contendo 50% da dose de oxibato de sódio em partículas de liberação imediata e 50% da dose de oxibato de sódio em partículas de liberação modificada, correspondendo à segunda formulação no exemplo 1. A formulação foi embalada em frascos DUMA™ com 2 g de dessecante de sílica gel. A formulação foi testada em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm. As unidades de dose única foram vertidas para um recipiente contendo 50 mL de água da torneira e agitadas para formar uma suspensão. Após 5 minutos, a suspensão foi vertida sobre um recipiente de dissolução contendo 840 mL de meio de dissolução 0,1 N HCl. 10 mL de água foram então usados para enxaguar o recipiente e subsequentemente adicionados ao recipiente de dissolução. Uma amostra da formulação foi testada logo após ser preparada no mês 0 e subsequentemente testada um mês depois após armazenamento a 40 ºC e 75% de umidade relativa. A porcentagem dissolvida em vários momentos é relatada nas Tabelas 2A (mês 0) e 2B (um mês) e representada na Figura 2.

Tabela 2A

Tempo (h)	% dissolvidos em HCl 0,1 N a t0
0,0	0
0,3	50
0,5	51
1,0	51
1,5	52
2,0	52
3,0	52
4,0	53
6,0	55

Tempo (h)	% dissolvidos em HCl 0,1 N a t0
8,0	69
10,0	88
12,0	95
16,0	97

Tabela 2B

Tempo (h)	% dissolvida em HCl 0,1 N após um mês a 40°C/75% RH
0,0	0
0,3	51
0,5	51
1,0	52
1,5	52
2,0	52
3,0	53
4,0	54
6,0	54
8,0	59
10,0	75
12,0	89
16,0	97

[00190] Para esse e para os exemplos seguintes, a formulação foi considerada estável no teste de dissolução se o valor absoluto($t' - t_0$) fosse menor que 0,83 h (= 50 min) e/ou a diferença de API dissolvida em todos os tempos de amostragem de dissolução fosse menor que 10%. t_0 foi determinado traçando uma linha horizontal através do eixo y a 50% dissolvido, correspondendo à porcentagem de dose de oxibato de sódio presente na fração de liberação imediata. Uma primeira tangente foi então desenhada no perfil de liberação do mês 0, entre dois pontos de tempo e duas horas de intervalo, correspondente à taxa de

maior liberação. A interseção entre a primeira tangente e a horizontal foi atribuída a t_0. Uma segunda tangente foi então desenhada no perfil de liberação do mês 1 entre os dois (2) pontos de tempo separados por duas horas, correspondendo à taxa de maior liberação no perfil de liberação do mês 1. A interseção entre a segunda tangente e a linha horizontal foi atribuída a t'.

[00191] Neste exemplo, após apenas um mês, t' - t_0 era igual a 0,9h, maior que o critério pré-especificado de 0,83h (= 50min). Além disso, a diferença na API dissolvida em t_{8h} e t_{10h} era maior que 10%. Como consequência, a formulação nesta embalagem foi considerada instável no teste de dissolução.

[00192] Enquanto esta formulação mostrou instabilidade após apenas um mês, mais tipicamente, a evolução do comportamento de dissolução após dois meses será mais provável da estabilidade a longo prazo da formulação. Como consequência, uma formulação também pode ser definida como estável se, após pelo menos 2 meses a 40°C/75% RH: o valor absoluto (t' – t_0) for menor que 0,83 h (= 50 min) e/ou a diferença no ingrediente ativo dissolvido a qualquer tempo de amostragem de dissolução for inferior a 10%.

[00193] Mais preferencialmente, no entanto, a formulação será avaliada durante todo o seu prazo de validade em condições de armazenamento no mundo real. Assim, uma formulação é preferencialmente definida como estável se, após pelo menos 18 ou 24 meses a 25°C/60% RH ou 30°C/65% RH: o valor absoluto (t' – t_0) for menor que 0,83h (= 50 min) e/ou a diferença no ingrediente ativo dissolvido a qualquer tempo de amostragem de dissolução for inferior a 10%.

Exemplo 3: Avaliação do efeito do tipo de embalagem na estabilidade da dissolução.

[00194] A fim de determinar o efeito do tipo de embalagem na

estabilidade de dissolução das formulações da presente invenção, uma formulação fabricada de acordo com o Exemplo 1 (primeira formulação) foi embalada em vários recipientes e avaliada por meio de teste de dissolução de acordo com o método descrito no Exemplo 2. Os resultados dos testes são relatados na Tabela 3:

Tabela 3

Fornecedor (tipo de embalagem)	Referências de embalagem	$t'-t_0$ como descrito no exemplo 2	Máximo de Δ (% API dissolvido) conforme descrito no exemplo 2*
Bischof & Klein (sachês)	PET/ALU/PE com folha de ALU de 9µm	0,24 h (dados de dissolução de 3 meses considerados)	2 (dados de dissolução de 3 meses considerados)
Constantia (bastão)	PET/camada adesiva/ALU/copolímero com folha de ALU de 12µm	0,1 h (dados de dissolução de 3 meses considerados)	4 (dados de dissolução de 3 meses considerados)
LOG™	Frasco: H2OO2: 40ml Frasco branco 33/400 MBF 20 Tampa: Tampa CR branca de 33 mm + forro IHS	0,54 h (dados de dissolução de 3 meses considerados)	4 (dados de dissolução de 3 meses considerados)
Gerresheimer/ DUMA™ sem dessecante (frascos)	Frasco: 035030-3000 Frasco com 30 mL Tampa: 02827D-3000	-2,02h (dados de dissolução de 2 meses considerados)	17 (dados de dissolução de 2 meses considerados)
Gerresheimer/ DUMA™ com 2 g de dessecante (frascos)	Frasco: 035030-3000 Frasco com 30 mL Tampa (sem dessecante): 02827D-3000 Dessecante: 2*1g de sílica gel Minipax OU Tampa (com dessecante inserido): 02827T-300T	0,9h (dados de dissolução de 1 mês considerados)	12 (dados de dissolução de 1 mês considerados)

Fornecedor (tipo de embalagem)	Referências de embalagem	$t'-t_0$ como descrito no exemplo 2	Máximo de Δ (% API dissolvido) conforme descrito no exemplo 2*
Gerresheimer/ DUMA™ com 2x1 g de Minipax Intelisorb™	Frasco: 035030-3000 Frasco com 30 mL Tampa: 02827D-3000 Dessecante: Intelisorb - 1,0 g de IntelliSorb® MR-20	0,88 (dados de dissolução de 1 mês considerados)	11 (dados de dissolução de 1 mês)

*corresponde à diferença máxima de API dissolvida (em %) em um determinado tempo de amostragem de dissolução no mês 0 e durante a estabilidade.

[00195] Os perfis de dissolução das composições embaladas dos sachês Bischof & Klein (Lengerich Alemanha), bastões Constantia e frascos LOG são ilustrados respectivamente nas Figuras 3, 4 e 5. De acordo com os critérios de dissolução expressos no exemplo 2 e os dados listados na tabela 3, as três composições embaladas são estáveis. Os perfis de dissolução de composições embaladas compreendendo frascos Gerresheimer Duma com e sem dessecante são ilustrados com base em experiências adicionais no Exemplo 4.

Exemplo 4: Determinação da faixa de umidade de estabilização.

[00196] Com base em estudos iniciais indicando que a absorção de água pela formulação impactou a estabilidade do perfil de dissolução da formulação, foi realizado um estudo para determinar se a umidade na qual a formulação foi embalada influenciaria a estabilidade da dissolução. As unidades de fármaco foram embaladas em sachês, vedando as unidades de fármaco em diferentes condições de umidade relativa, de seco a úmido. Independentemente da umidade relativa do ar no momento da vedação, nenhuma modificação do perfil de dissolução foi observada após 2 meses a 40°C/75% RH.

[00197] Com base nesses resultados, determinou-se que a umidade no interior da embalagem, incluindo qualquer entrada ou saída de umidade durante o armazenamento, determina a estabilidade do perfil de dissolução, e foram realizados testes para quantificar o efeito da umidade no interior da embalagem sobre a estabilidade do perfil de dissolução. Pequenas sondas de temperatura e umidade (Tomprobe™ da BioMerieux™) foram usadas para avaliar a umidade relativa dentro dos diferentes tipos de embalagem.

[00198] Cinco estudos de estabilidade foram lançados a 40°C/75% RH para fornecer dados de RH nos diferentes tipos de embalagem já investigados:

- sachê de alumínio vedado (PET/Al/PE) da BK (Bischof + Klein)
- Frasco LOG™ H2OO2 (com uma camada de barreira para baixa permeabilidade ao vapor de água) fechada com um frasco fechado com tampa à prova de crianças
- DUMA™ frasco fechado com tampa à prova de crianças
- DUMA™ frasco com 2 g de dessecante (gel de sílica)
- e frasco fechado DUMA™ com 2 g de dessecante INTELISORB™

[00199] Paralelamente, os perfis de dissolução foram determinados durante o estudo de estabilidade para fornecer dados de dissolução adicionais e complementares aos dados contidos no Exemplo 3.

Resultados do teste do perfil de dissolução

[00200] O teste de dissolução foi avaliado de acordo com o método descrito no Exemplo 2. Os resultados dos testes são relatados na Tabela 4.

Frasco LOG™ H2OO2

[00201] Como um perfil de dissolução inalterado foi observado anteriormente para esta embalagem após 3 meses a 40°C/75% de RH e uma aceleração do perfil de dissolução foi observada após 6 meses

(Figura 5), decidiu-se determinar o perfil de dissolução e medir a RH em 3, 4, 5 e 6 meses para determinar o limiar superior de RH. Como mostrado na Figura 6, uma aceleração do perfil de dissolução é inesperadamente observada após 3 meses a 40°C/75% RH. O comportamento após 3 meses a 40°C/75% RH é, portanto, irregular e concluiu-se que a RH aos 3 meses era muito alta para garantir a estabilidade da formulação de maneira reprodutível.

Frasco DUMA™ sem dessecante.

[00202] O perfil de dissolução nesta embalagem é estável após um mês a 40°C/75% RH e instável após 2 meses (aceleração do perfil de dissolução), conforme ilustrado na Figura 7. Uma comparação da umidade relativa da embalagem após um mês e 2 meses ajudará a determinar um limite superior para a RH.

Frasco DUMA™ (30 ml) com 2 g de sílica gel

[00203] Como mostrado na Figura 8, uma desaceleração do perfil de dissolução foi observada nesta embalagem após uma semana, sem evolução adicional do perfil de dissolução por até um mês. O perfil de dissolução foi considerado instável com base nos critérios do Exemplo 2 após uma semana.

Frasco DUMA™ (30 ml) com 2 g de Intelisorb

[00204] Como mostrado na Figura 9, uma desaceleração do perfil de dissolução foi observada nesta embalagem após uma semana, sem evolução adicional do perfil de dissolução por até um mês. O perfil de dissolução foi considerado instável com base nos critérios do Exemplo 2 após uma semana.

Tabela 4

Fornecedor (tipo de embalagem)	Referências de embalagem	$t'-t_0$ como descrito no exemplo 2	Máximo de Δ (% API dissolvido) conforme descrito no exemplo 2
LOG™	Frasco: H2OO2: 40ml Frasco branco 33/400 MBF 20 Tampa: Tampa CR branca de 33 mm + forro IHS	-2,60h (dados de 3 meses considerados)	22 (3 meses considerados)
Gerresheimer/ DUMA™ sem dessecante (frascos)	Frasco: 035030-3000 Frasco com 30 mL Tampa: 02827D-3000	-2,02h (dados de dissolução de 2 meses considerados)	17 (dados de dissolução de 2 meses considerados)
Gerresheimer/ DUMA™ com 2 g de dessecante (frascos)	Frasco: 035030-3000 Frasco com 30 mL Tampa (sem dessecante): 02827D-3000 Dessecante: 2*1g de sílica gel Minipax OU Tampa (com dessecante inserido): 02827T-300T	1,06h (dados de dissolução de 1 semana considerados)	12 (dados de dissolução de 1 semana considerados)
Gerresheimer/ DUMA™ com 2x1 g de Minipax Intelisorb™	Frasco: 035030-3000 Frasco com 30 mL Tampa: 02827D-3000 Dessecante: Intelisorb - 1,0 g de IntelliSorb® MR-20	1,04h (dados de dissolução de 1 semana considerados)	12 (dados de dissolução de 1 semana)

Medição de RH por sondas T/RH

[00205] Conforme mostrada na Figura 10:

- A umidade relativa a 40°C/75% de RH diminui rapidamente em frascos com dessecante de sílica gel para apenas alguns %, com

um pequeno aumento ao longo de um mês.

- Em frascos com dessecantes Intellisorb™, a umidade relativa é muito maior e aumenta um pouco ao longo do tempo.
- Nos sachês, a umidade relativa equilibra-se a um valor próximo a 40% ao longo de 6 meses.
- Em frascos sem dessecante, há um aumento progressivo da umidade relativa ao longo do tempo.

Correlação entre umidade relativa e estabilidade do perfil de dissolução

[00206] As conclusões sobre a estabilidade do perfil de dissolução são plotadas nos valores de umidade relativa da Figura 10 na Figura 11.

- Círculos claros indicam pontos no tempo em que o perfil de dissolução do fármaco é considerado estável, usando os critérios do Exemplo 2.
- Círculos tracejados indicam pontos no tempo em que o perfil de dissolução do fármaco é considerado instável devido a uma desaceleração do perfil de dissolução.
- Círculos pretos preenchidos indicam pontos no tempo em que o perfil de dissolução do fármaco é instável devido a uma aceleração do perfil de dissolução.

Para os frascos LOG, enquanto uma aceleração do perfil de dissolução ocorreu após 3 meses (Figura 6), essa aceleração não foi observada durante o primeiro estudo de estabilidade (Figura 5).

[00207] Com base nessa análise, pode-se concluir, nas condições testadas, que o perfil de dissolução é instável e a embalagem não é adequada se:

- após uma semana a 40°C/75% RH, a RH é inferior a 29%; ou
- antes de 2 dois meses a 40°C/75% RH, a RH é superior a 54%

Exemplo 5: Correlação entre permeabilidade ao vapor de água da

embalagem e estabilidade do perfil de dissolução.

[00208] Com base em estudos anteriores, demonstrando a estabilidade do perfil de dissolução em algumas embalagens e instabilidade em outras, foi tomada uma decisão para investigar a permeabilidade ao vapor de água desses tipos de embalagem e correlacionar a permeabilidade ao vapor de água com a estabilidade do perfil de dissolução do fármaco. Confirmamos que:

- Se a embalagem for impermeável o suficiente, o perfil de dissolução permanece estável e não é necessário dessecante. Por outro lado,
- Se a taxa de transmissão de vapor de água for muito alta, ocorrerá alguma entrada de água, levando a uma aceleração do perfil de dissolução (na ausência de dessecante).

[00209] A Tabela 5 resume as taxas de transmissão de vapor de água dos diferentes tipos de embalagens investigadas e a estabilidade do perfil de dissolução nessas embalagens, conforme relatado no Exemplo 4. Os dados são baseados em uma mistura de informações do fabricante e testes de candidatos, além de algumas suposições limitadas baseadas na comparabilidade dos tipos de embalagem. Os resultados dos testes são baseados nos testes da USP 38 <671> ou espera-se que sejam produzidos por testes da USP 38 <671>.

Tabela 5

Fornecedor	Item	Taxa de transmissão de vapor de água	Estabilidade* do perfil de dissolução
Gerresheimer/ DUMA™ sem dessecante	Frasco: 035030-3000 Frasco com 30 mL Tampa: 02827D-3000	6,0-8,9 mg/dia/l média = 7,0 mg/d/l	Instável

Fornecedor	Item	Taxa de transmissão de vapor de água	Estabilidade* do perfil de dissolução
Log™	Frasco: H2OO2: 40ml Frasco branco 33/400 MBF 20 Tampa: Tampa CR branca de 33 mm + forro IHS	média = 1 mg/d/l	Estável
Bischof & Klein (sachês)	PET/ALU/PE com folha de ALU de 9µm	média = 0,6 mg/d/l	Estável
Constantia (bastão)	PET/camada adesiva/ALU/copolímero com folha de ALU de 12µm	média = 0,3 mg/d/l	Estável

* Uma formulação embalada foi considerada estável se, após 2 meses a 40°C/75% RH, o valor absoluto ($t' - t_0$) fosse inferior a 0,83 h (= 50 min) e/ou a diferença no ingrediente ativo dissolvido em todos os tempos de amostragem de dissolução fossem inferiores a 10%, conforme explicado no Exemplo 2.

Exemplo 6: Relação entre composição de revestimento, embalagem/RH e estabilidade do perfil de dissolução.

[00210] A estabilidade de formulações alternativas também foi investigada a 40°C/75% RH, usando o método relatado no Exemplo 2:

- em frascos Gerresheimer DUMA™ com dessecante (Frasco: 035030-3000 frascos/Tampa de 30 ml (com dessecante de 2 g de sílica gel inserido): 02827T-300T durante 2 meses para determinar se ocorre uma desaceleração do perfil de dissolução; e
- nos sachês Bischof & Klein para verificar a estabilidade do perfil de dissolução ao longo de 3 meses.

[00211] Os perfis de dissolução foram avaliados para:

- Formulações de oxibato de IR/MR com composição de MR compreendendo polímeros dependentes de pH Eudragit™ L100-

55/Eudragit™ S100, mas com uma razão diferente em comparação com as formulações descritas no Exemplo 1

- Formulações de oxibato de IR/MR com composição de MR compreendendo uma quantidade de a Lubritab™ no revestimento diferente de 60% de Lubritab™;
- Formulações de oxibato de IR/MR com uma quantidade de oxibato de IR inferior a 50% da dose.

[00212] A Tabela 6 mostra os resultados dos testes anteriores:

Tabela 6

Diferenças na composição da formulação em comparação com as formulações descritas no Exemplo 1	Embalagem	$t'-t_0$ como descrito no Exemplo 2	Máximo de Δ (% API dissolvido) conforme descrito no Exemplo 2
Formulação de referência: segunda formulação no Ex 1			
Composição de revestimento MR: 60% Lubritab/40% [Eudragit L100-55/S100 1:14] O revestimento MR representa 25% em peso do peso total das partículas de MR de gama-hidroxibutirato	Frasco com dessecante	1,5h (dados de dissolução de 1 mês considerados)	13% (dados de dissolução de um mês considerados)
Formulação de referência: primeira formulação no Ex 1			
Composição de revestimento MR: 60% Lubritab/40% [Eudragit L100-55/S100 1:14] O revestimento MR representa 25% em peso do peso total das partículas de MR de gama-hidroxibutirato	Sachê	-0,05h (dados de dissolução de três meses considerados)	3% (dados de dissolução de 3 meses considerados)
	Frasco com dessecante	0,59h (dados de dissolução de 1 mês considerados)	14% (dados de dissolução de 1 mês considerados)

Diferenças na composição da formulação em comparação com as formulações descritas no Exemplo 1	Embalagem	$t'-t_0$ como descrito no Exemplo 2	Máximo de Δ (% API dissolvido) conforme descrito no Exemplo 2
Composição de revestimento MR: 60% Lubritab/40% [Eudragit L100-55/S100 1:0,2]	Sachê	0,20h (dados de dissolução de três meses considerados)	3% (dados de dissolução de 3 meses considerados)
	Frasco com dessecante	1,40h (dados de dissolução de 1 mês considerados)	14% (dados de dissolução de 1 mês considerados)
Composição de revestimento MR: 60% Lubritab/40% [Eudragit L100-55/S100 1:1,14] As micropartículas de MR representam 70% da dose	Sachê	0,15h (dados de dissolução de três meses considerados)	6% (dados de dissolução de 3 meses considerados)
	Frasco com dessecante	1,10h (dados de dissolução de 1 mês considerados)	20% (dados de dissolução de 1 mês considerados)
Composição de revestimento MR: 40% Lubritab/60% [Eudragit L100-55/S100 1:2] O revestimento MR representa 40% em peso do peso total das partículas de MR de gama-hidroxibutirato	Sachê	-0,55h (dados de dissolução de três meses considerados)	7% (dados de dissolução de 3 meses considerados)
	Frasco com dessecante	2,57h (dados de dissolução de 1 mês considerados)	34% (dados de dissolução de 1 mês considerados)

Diferenças na composição da formulação em comparação com as formulações descritas no Exemplo 1	Embalagem	$t'-t_0$ como descrito no Exemplo 2	Máximo de Δ (% API dissolvido) conforme descrito no Exemplo 2
Composição de revestimento MR: 70% Lubritab/30% [Eudragit L100-55/S100 1:2] O revestimento MR representa 25% em peso do peso total das partículas de MR de gama-hidroxibutirato	Sachê	-0,13h (dados de dissolução de três meses considerados)	5% (dados de dissolução de 3 meses considerados)
	Frasco com dessecante	1,30h (dados de dissolução de três meses considerados)	12% (dados de dissolução de 3 meses considerados)

Os perfis de dissolução da composição compreendendo micropartículas revestidas de MR com 40% de Lubritab no revestimento são ilustrados respectivamente nas Figuras 12 e 13 para a composição embalada em sachês e frascos com dessecante. Todas as composições embaladas em sachês eram estáveis quando avaliadas pelos critérios do Exemplo 2, enquanto que nenhuma era estável em frascos com dessecante.

Exemplo 7: Estabilidade do perfil químico e de dissolução com base no tipo de embalagem.

[00213] A estabilidade química e a estabilidade do perfil de dissolução para a primeira formulação do exemplo 1 foram investigadas usando vários tipos de embalagem durante três estudos de estabilidade conduzidos a 30°C/65% RH:

- Frasco DUMA™ sem dessecante.
- Frasco DUMA™ com 2g de dessecante de sílica gel na tampa
- Frasco REXAM™ vedado a quente sem dessecante (REXAM 30410 HDPE Blanc 60ml/Tampa: REXAM 28/400 FG PP

BLANC Word FS M-1 Liner)

[00214] Cada uma das experiências avaliou a estabilidade de uma dose de 4,50 g da formulação. O teor de água da formulação inicial foi de 1,2%. Os degradantes iniciais foram inferiores a 0,05%. Os resultados dos testes de estabilidade química são apresentados na Tabela 7a para a condição 30°C/65% RH:

Tabela 7A

	T_0			$T_{12meses}$			$T_{18meses}$		
	Dose	Deg%	%água	Dose	Deg %	% água	Dose	Deg %	% água
Frasco DUMA™ sem dessecante.	4,52g	<0,05	1,2	4,11 g	0,94	2,5	4,27g	1,17	3,8
Frasco DUMA™ com 2g de dessecante de sílica gel na tampa				4,49 g	<0,05	0,9	4,49g	<0,05	0,9
Frasco REXAM™ vedado a quente sem dessecante				4,19 g	0,79	2,5	4,15g	1,04	3,9

Como pode ser visto, a única formulação embalada que permaneceu quimicamente estável nessas experiências foi a formulação em frascos com dessecante, quando a umidade relativa do interior do frasco foi mantida mais baixa.

[00215] Os resultados do teste de dissolução estão representados nas Figuras 14, 15 e 16, onde é possível observar:

- Uma aceleração do perfil de dissolução no frasco DUMA™ sem dessecante (Figura 14);
- Uma desaceleração do perfil de dissolução do frasco DUMA™ com o dessecante na tampa (Figura 15); e
- Uma aceleração do perfil de dissolução para o frasco REXAM™ vedado a quente sem dessecante (Figura 16).

[00216] Nenhuma das três composições embaladas tem um perfil de dissolução estável após 18 meses a 30°C/65% RH de acordo com os critérios de estabilidade de dissolução descritos no exemplo 2, como ilustrado na Tabela 7b.

Tabela 7b

Fornecedor (tipo de embalagem)	Referências de embalagem	$t'-t_0$ como descrito no exemplo 2	Máximo de Δ (% API dissolvido) conforme descrito no exemplo 2
Gerresheimer/DUMA™ sem dessecante (frascos)	Frasco: 035030-3000 Frasco com 30 mL Tampa: 02827D-3000	-2,1h	14
Gerresheimer/DUMA™ com 2 g de dessecante (frascos)	Frasco: 035030-3000 Frasco com 30 mL Tampa (com dessecante inserido): 02827T-300T	1,13h	16
Frasco Rexam/REXAM™ vedado a quente sem dessecante	Frasco: 30410 HDPE Blanc 60ml/Tampa: 28/400 FG PP BLANC Word FS M-1 Liner)	-1,8h	12

A estabilidade da primeira formulação do exemplo 1 foi investigada anteriormente durante dois estudos de estabilidade conduzidos a 40°C/75% RH em 2 das 3 embalagens descritas acima:

- Frasco DUMA™ sem dessecante.
- Frasco DUMA™ com dessecante na tampa A estabilidade do perfil de dissolução das 2 composições embaladas já foi discutida no exemplo 4 (consulte a Figura 7 para o frasco DUMA™ sem dessecante e a Figura 8 frasco DUMA™ com dessecante na tampa). Nenhuma das duas composições embaladas tem um perfil de dissolução estável após 2 meses a 40°C/75% RH.

[00217] Paralelamente à avaliação do perfil de dissolução, também foi avaliada a estabilidade química das formulações embaladas. No frasco DUMA™ sem dessecante, a quantidade de degradante formada após 2 meses a 40°C/75% UR foi de 0,4%. No frasco DUMA™ com dessecante na tampa, a quantidade de degradante formada após 2 meses a 40°C/75% UR foi menor que 0,05%.

[00218] A estabilidade química e a estabilidade de perfil de dissolução para a primeira formulação do exemplo 1 também foram investigadas em sachês de PET/ALU/PE Bischof & Klein com folha de alumínio de 9 µm para uma dose de 4,50 g da formulação. O teor de água da formulação inicial foi de 1,0%. Os degradantes iniciais foram inferiores a 0,05%. Após 18 meses a 30°C/65% RH, o teor de água da formulação é igual a 0,8% e a quantidade de produtos de degradação é de 0,1%.

[00219] Os resultados do teste de dissolução estão representados na Figura 17, onde se pode observar que a composição embalada tem um perfil de dissolução estável após 18 meses a 30°C/65% RH, de acordo com os critérios de dissolução descritos no Exemplo 2.

Tabela 7c

Fornecedor (tipo de embalagem)	Referências de embalagem	$t'-t_0$ como descrito no Exemplo 2	Máximo de Δ (% API dissolvido) conforme descrito no exemplo E*
Bischof & Klein (sachês)	PET/ALU/PE com folha de ALU de 9µm	0,65h	4

Exemplo 8. Estudo farmacocinético in vivo da segunda formulação de acordo com o exemplo 1

[00220] Os testes farmacocinéticos foram realizados in vivo em voluntários humanos saudáveis, de acordo com os princípios descritos em FDA's March 2003 Guidance for Industry on BIOAVAILABILITY AND

BIOEQUIVALENCE STUDIES FOR ORALLY ADMINISTERED DRUG PRODUCTS – GENERAL CONSIDERATIONS. Todos os testes foram realizados em sujeitos duas horas após o jantar padronizado. As doses de XYREM® foram administradas em duas doses equipotentes com quatro horas de intervalo. Todas as outras doses testadas foram fabricadas como descrito na segunda formulação do Exemplo 1. O jantar padronizado consistiu em 25,5% de gordura, 19,6% de proteína e 54,9% de carboidratos.

[00221] A segunda formulação do Exemplo 1 dada como uma dose diária de 4,5 g, em vez de uma dose padrão de XYREM®, duas vezes (2 x 2,25 g) à noite, com quatro horas de intervalo, produziu um perfil farmacocinético dramaticamente diferente do XYREM®, como mostrado na Figura 18. Como resumido abaixo (Tabelas 8a e 8b), doses noturnas de 4,5 g da composição final da invenção equivalentes a doses duas vezes à noite de XYREM® (2 x 2,25 g) forneceram exposição um pouco menos total ao oxibato de sódio com uma T_{max} mediana posterior do que a dose inicial de XYREM®. A biodisponibilidade relativa foi de cerca de 88%. A composição de acordo com a invenção evita a alta concentração de pico de segunda dose de XYREM® e, portanto, não exibe flutuações substanciais na concentração entre doses, enquanto alcança uma C_{8h} média comparável.

Tabela 8a. Parâmetros farmacocinéticos da composição final da segunda formulação vs. XYREM®

	Cmax média (µg/mL) (% CV)	AUCinf média (h*µg/mL)	Tmáx mediana (hora) (min-max)
Segunda formulação 4,5 g	44,35 (38)	188,88 (44)	1,5 (0,5-4)
XYREM® 2 x 2,25 g	1a dose: 33,41 (41) 2a dose: 65,91 (40)	214,32 (48)	1a dose: 1,00 (0,5-2) 2a dose: 4,50 (4,33-6,5)

Tabela 8b. Concentração plasmática média de gama-

hidroxibutirato (micrograma/mL) versus tempo da segunda formulação e XYREM®

Tempo (hora)	Segunda formulação 4,5g (2 h após a refeição) média agrupada (N = 26)	Segunda formulação 6,0g (2 h após a refeição) média combinada (N = 19)	Segunda formulação 7,5g (2 h após a refeição) (N = 11)	XYREM® (2x2,25g) parte I (N = 15)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	29,31	36,44	43,19	27,44
1	34,93	49,97	63,32	28,97
1,5	36,63	54,66	73,40	26,12
2	36,78	54,82	67,96	21,11
2,5	33,35	53,05	66,59	NA
3	30,28	50,25	62,13	13,93
3,5	27,30	47,22	59,45	10,25
4	23,66	43,06	57,40	6,92
4,5	19,89	39,13	50,85	57,33
5	16,55	34,28	45,09	52,27
5,5	13,62	32,11	44,94	43,55
6	12,40	25,84	42,36	35,20
6,5	11,25	22,36	41,02	27,44
7	11,27	18,07	40,76	19,36
7,5	9,65	15,41	35,83	13,88
8	6,86	12,80	30,94	9,24
10	1,08	2,38	7,99	2,64
12	NC	0,52	1,47	NC

NC: Não calculado

[00222] O perfil farmacocinético de uma dose única de 6 g da segunda formulação também foi testado e constatou-se que tinha um perfil farmacocinético semelhante ao da dose de 4,5 g. A Figura 19 fornece uma comparação do perfil farmacocinético de uma dose única de 4,5 g ou 6 g da segunda formulação nos mesmos 7 sujeitos. O perfil farmacocinético para uma dose de 7,5 g da segunda formulação também foi obtido. A Figura 20 e a Tabela 8c fornecem dados sobre uma dose única de 4,5 g, 6 ge 7,5 g, mostrando efeitos sobre T_{max}, C_{max}, C_{8h}, AUC_{8h} and AUC_{inf} relacionados à força da dose. A dose de 7,5g

alcançou uma C_{8h} média igual a cerca de 31 microgramas/mL, o que representa aproximadamente 128,5% da C_{8h} obtida para XYREM® doseada 2 x 3,75g, que foi extrapolada para ser aproximadamente 24,07 microgramas/mL a partir dos dados publicados. A dose de 7,5 g alcançou uma razão de AUC_{8h} a AUC_{inf} de cerca de 0,89, enquanto a razão foi de 0,83 e 0,93 para as doses de 4,5g e 6g, respectivamente.

Tabela 8c. Parâmetros farmacocinéticos de 4,5g, 6g e 7,5g da segunda formulação

Segunda Formulação	Cmax média	AUCinf média	AUC8h média	Tmax mediana	C8h média
4,5 g	44,35 (38)	188,88 (47)	174,68 (48)	1,5 (0,5-4)	6,86 (84)
6 g	65,46 (35)	307,34 (48)	290,97 (47)	3 (0,5-5,5)	12,8 (82)
7,5 g	88,21 (30)	454,99 (34)	404,88 (31)	2 (0,5-6)	30,94 (34)

[00223] A Figura 21 e a tabela 8d comparam os parâmetros farmacocinéticos de AUC_{inf} e C_{8h} obtidos para 7,5 g da segunda formulação com os mesmos parâmetros calculados para 2 x 4,5 g, isto é, 9 g da dose total de XYREM®. Os dados mostram que uma dose de 7,5 g de uma formulação de acordo com a invenção, dada uma vez à noite, exibe um perfil PK semelhante a 9 g de XYREM®, administrado em duas doses iguais separadas.

Tabela 8d. Parâmetros farmacocinéticos de 7,5 g da segunda formulação em comparação com 2 x 4,5 g de XYREM®

	C_{8h} média (µg/mL)	AUCinf média (µg/mL*h)	Razão (%) de composição AUC_{inf} para AUC_{inf} Xyrem®	Razão (%) de composição de C8h para C8h Xyrem®
XYREM® 2 x 4,5 g	28,9	518	NA	NA
Segunda Formulação 7,5 g	30,9	455	88%	107%

Exemplo 9. Comparação in vivo de dois tamanhos de lotes diferentes da primeira formulação de acordo com o exemplo 1

[00224] Foi realizado um estudo cruzado comparativo, aberto, randomizado, de dose única, para avaliar 2 tamanhos de lotes diferentes (escala 1 e escala 2) da primeira formulação fabricada conforme descrito no Exemplo 1, na dose de 4,5 g administrada duas horas após a refeição da noite em voluntários saudáveis. 22 sujeitos foram randomizados para uma sequência de tratamento na razão de 1:1 e foram alocados para uma das seguintes sequências de tratamento, conforme ilustrado na Figura 25:

- 4,5 g da escala de lotes 1 do FT218 (período 1), seguidos de 4,5g da escala de lotes 2 do FT218 (período 2) ou

- 4,5 g da escala de lotes 2 do FT218 (período 1), seguidos de 4,5g da escala de lotes 1 do FT218 (período 2)

[00225] Houve uma lavagem de pelo menos 3 dias entre as administrações de fármaco. 22 e 21 voluntários saudáveis receberam lotes das escalas 1 e 2, respectivamente (um sujeito interrompeu o estudo após o 1º período e recebeu apenas a escala 1 do FT218). Amostras de sangue para farmacocinética do oxibato de sódio no plasma foram coletadas a cada período na pré-dose, 10 e 20 minutos pós-dose, e os parâmetros farmacocinéticos pós-dose 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 10, 12 e 14 horas foram calculados usando análise não compartimental a partir dos dados de concentração-tempo no plasma para oxibato de sódio.

[00226] Os dados mostrados abaixo nas Tabelas 9a e 9b (parâmetros médios de PK e concentração plasmática), bem como na Figura 26, demonstram que as formulações das escalas 1 e 2 de acordo com a invenção exibem um perfil PK similar.

Tabela 9a. Parâmetros PK medianos

FT218	C_{max} mediana (µg/mL) (% CV)	AUC_{inf} média (µg/mL*h) (% CV)	AUC_{0-8h} média (µg/mL*h) (% CV)	T_{max} mediana (hora) (min-máx)	C_{8h} média (µg/mL) (% CV)
4,5g escala 1	47,9 (37)	200 (45)	194 (44)	1,5 (0,33-3,5)	5,1 (140)
4,5g escala 2	52,5 (32)	219 (44)	215 (42)	1,5 (0,33-4,5)	3,7 (186)

Tabela 9b.Concentrações plasmáticas médias (micrograma/mL)

Tempo (horas)	escala 1 4,5g (2 h após a refeição) (N = 22)	escala 2 4,5g (2 h após a refeição) (N = 21)
0	0	0
0,17	22,9	24,6
0,33	36,3	38,3
0,5	36,7	39,8
1	41,7	44,0
1,5	44,5	47,2
2	43,0	46,6
2,5	38,9	41,9
3	32,9	36,6
3,5	28,7	34,0
4	23,9	28,8
4,5	20,7	24,8
5	16,9	20,6
5,5	14,0	17,9
6	11,5	14,4
7	8,5	8,2
8	5,1	3,7
10	1,6	NC
12	NC	NC
14	NC	NC

NC: Não calculado.

* * * * * * *

[00227] Em todo este pedido, é feita referência a várias publicações. As divulgações dessas publicações em suas totalidades estão, por meio deste, incorporadas por referência neste pedido a fim de descrever mais completamente o estado da técnica ao qual pertence esta invenção. Será evidente para os versados na técnica que podem ser feitas várias modificações e variações na presente matéria sem se afastar do escopo ou espírito da divulgação. Outras modalidades da invenção serão evidentes para aqueles versados na técnica a partir da consideração do relatório descritivo e prática da invenção aqui divulgada. Pretende-se que o relatório descritivo e os exemplos sejam considerados apenas exemplificativos, com um verdadeiro escopo e o espírito da divulgação sendo indicado pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica embalada compreendendo uma composição farmacêutica dentro de um pacote, caracterizada pelo fato de que compreende:

a. um componente de liberação imediata compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

b. um componente de liberação modificada compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que o pacote tem um volume interior com uma umidade relativa de 29% a 54% e a composição farmacêutica tem um perfil de dissolução estável ao longo do tempo.

2. Composição farmacêutica embalada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a umidade relativa do pacote é de 29% a 54% por um período de pelo menos 2 meses quando armazenada a 40 ° C e 75% de umidade relativa.

3. Composição farmacêutica embalada, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a umidade relativa do pacote é maior que 29% em 1 semana e menor que 54% em 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa.

4. Composição farmacêutica embalada, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a umidade relativa do pacote é superior a 29% e inferior a 44% em uma semana e inferior a 54% em 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa.

5. Composição farmacêutica embalada, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a umidade relativa do pacote é de 35% a 39% após uma semana e de 39% a 48% após 2 meses quando armazenada a 40°C e 75% de umidade relativa.

6. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que não mais que 0,4% de gama-hidroxibutirato na composição farmacêutica é convertido em gama-butirolactona (GBL) quando armazenado dois meses a 40°C e 75% de umidade relativa.

7. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que a embalagem tem uma taxa de transmissão de vapor de água inferior a 7 mg/dia/litro quando medida de acordo com a USP 38 <671>.

8. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de umidade relativa, a composição farmacêutica exibe um tempo de latência inferior a 70 minutos diferente do tempo de atraso no início do período de armazenamento, em que o tempo de atraso é determinado a partir de testes em um aparelho de dissolução 2 de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

9. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que após um período de armazenamento de dois meses a 40°C/75% de umidade relativa, a composição farmacêutica tem uma dissolução de gama-hidroxibutirato que difere em menos que 10% do que a dissolução de gama-hidroxibutirato antes do período de armazenamento, quando testada por pelo menos quatro períodos horários consecutivos em um aparelho de dissolução 2, de acordo com USP 38 <711> em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a uma temperatura de 37°C e uma velocidade de pá de 75 rpm.

10. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que

o componente de liberação modificada compreende um núcleo compreendendo gama-hidroxibutirato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um revestimento compreendendo um composto hidrofóbico e uma mistura de copolímeros de ácido metacrílico.

11. Composição farmacêutica embalada, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o composto hidrofóbico é o tristearato de gliceril ou o óleo vegetal hidrogenado, e a mistura de copolímeros de ácido metacrílico compreende o copolímero NF de ácido metacrílico e acrilato de etila e o copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil (1:2) NF.

12. Composição farmacêutica embalada, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende de 40 a 70 partes em peso do composto hidrofóbico e de 30 a 60 partes em peso da mistura de copolímeros de ácido metacrílico.

13. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizada pelo fato de que o revestimento é de 10% a 50% do peso do componente de liberação modificada.

14. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizada pelo fato de que o composto hidrofóbico tem um ponto de fusão igual ou superior a 40°C e a mistura de copolímeros de ácido metacrílico possui um gatilho de pH superior a 5,6.

15. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15, caracterizada pelo fato de que o componente de liberação modificada é desprovido de um revestimento de barreira entre o núcleo e o revestimento.

16. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que o componente de liberação modificada compreende partículas com um

diâmetro médio de 200 a 800 micrômetros.

17. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende ainda um agente acidificante e um agente de suspensão ou viscosificante.

18. Composição farmacêutica embalada, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o agente acidificante é escolhido entre ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido bórico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido ascórbico, ácido oleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido benzoico, ou misturas dos mesmos; e o agente de suspensão ou viscosificante é escolhido entre goma xantana, carboximetil celulose de sódio de viscosidade média, misturas de celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio, misturas de celulose microcristalina e goma de guar, hidroxietil celulose de viscosidade média, ágar, alginato de sódio, misturas de alginato de sódio e alginato de cálcio, goma de gel, goma carragena grau iota, capa ou lambda, hidroxipropilmetil celulose de viscosidade média ou misturas dos mesmos.

19. Composição farmacêutica embalada, de acordo com as reivindicações 17 ou 18, caracterizada pelo fato de que o agente acidificante é ácido málico ou ácido tartárico e está presente em uma quantidade de 1,2% a 15% em peso; e o agente de suspensão ou viscosificante é uma mistura de goma xantana, goma carragena e hidroxietilcelulose ou uma mistura de goma xantana e goma carragena e está presente em uma quantidade de 1% a 15% em peso.

20. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que gama-hidroxibutirato está presente em uma razão de peso de 10/90 a 65/35 nos componentes de liberação imediata e nos componentes de liberação modificada.

21. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelo fato de que a embalagem compreende de 0,5 grama a 12,0 gramas de sal de sódio de gama-hidroxibutirato.

22. Composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de que o pacote é uma bolsa ou sachê de folha de alumínio com uma espessura de folha de alumínio de pelo menos 6 micrômetros.

23. Uso da composição farmacêutica embalada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, para o tratamento de narcolepsia tipo 1 ou tipo 2, caracterizado pelo fato de que o uso compreende abrir o pacote, misturar a composição farmacêutica com um líquido para formar uma mistura e administrar a mistura por via oral a um indivíduo em necessidade do mesmo.

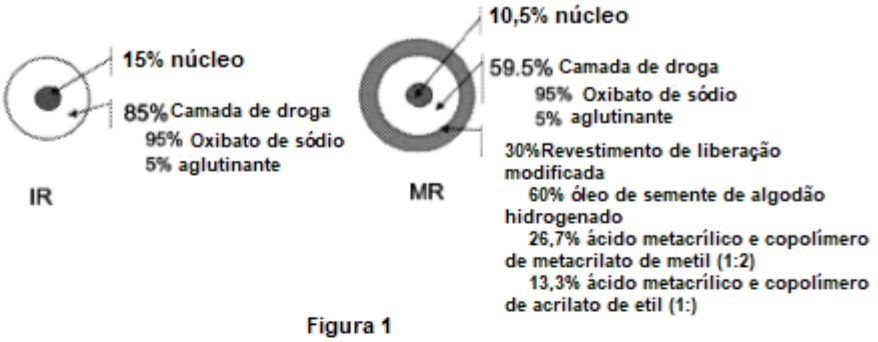


Figura 1

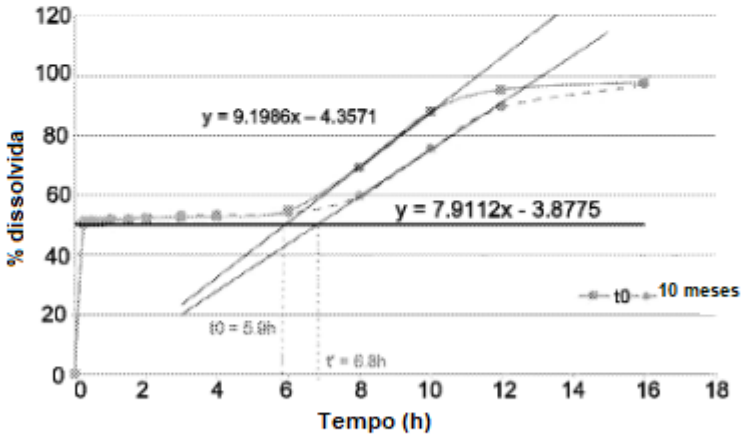


Figura 2

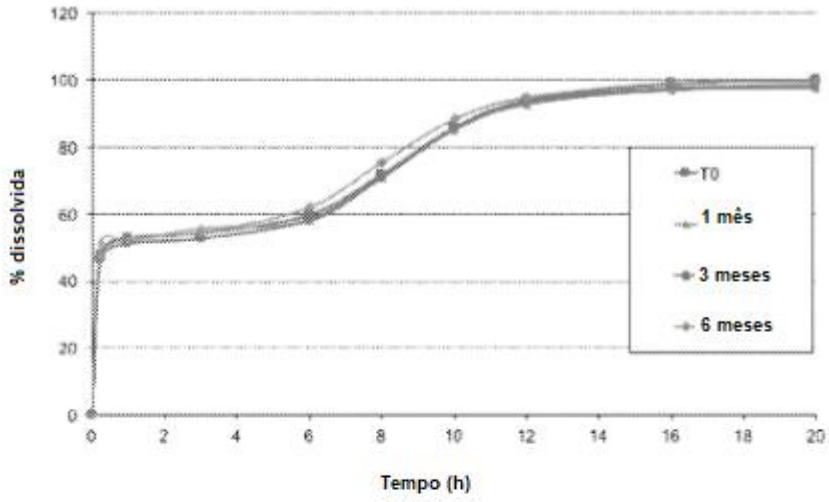


Figura 3

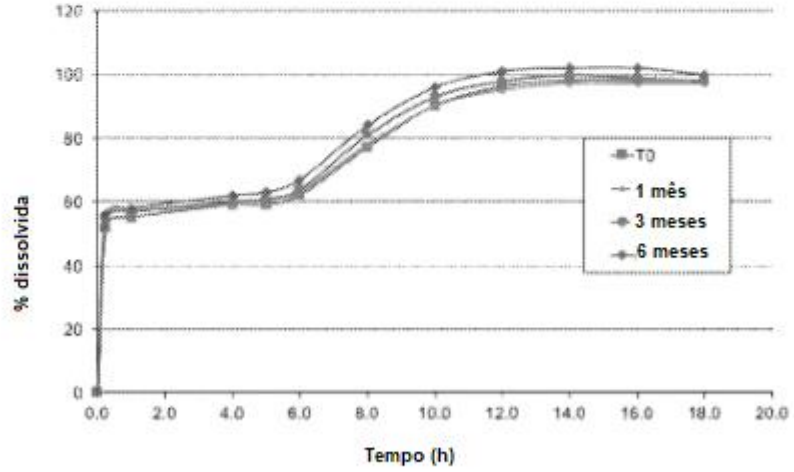


Figura 4

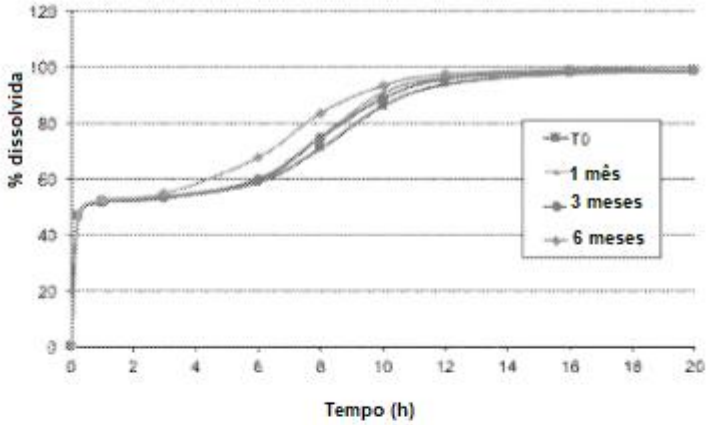


Figura 5

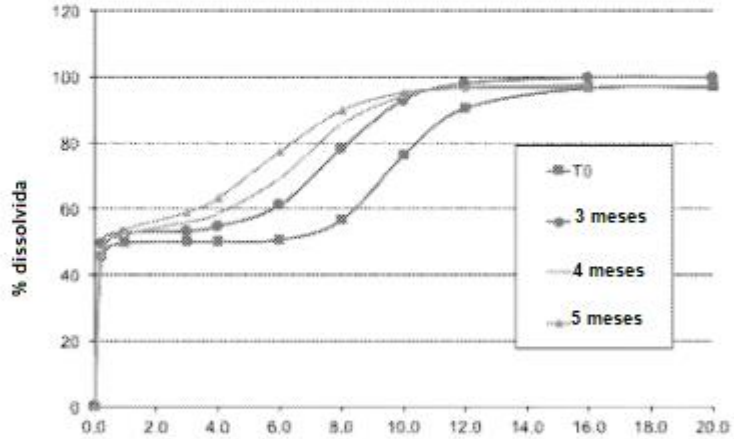


Figura 6

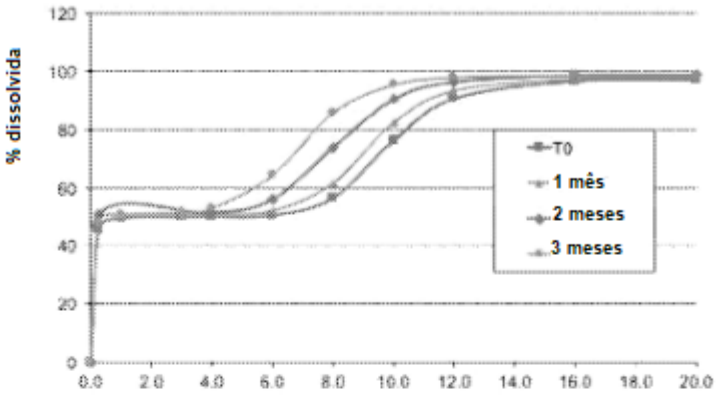


Figura 7

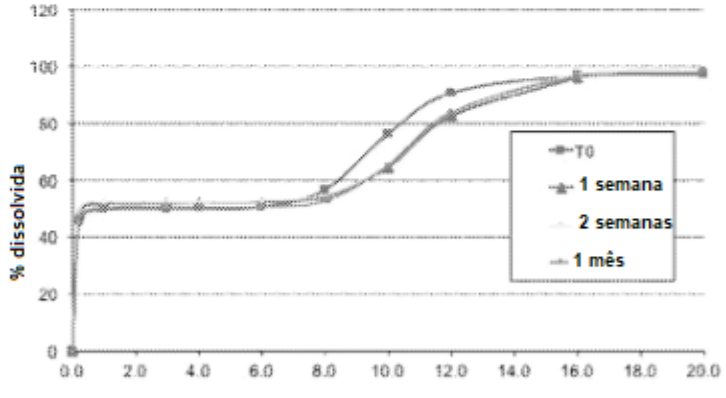


Figura 8

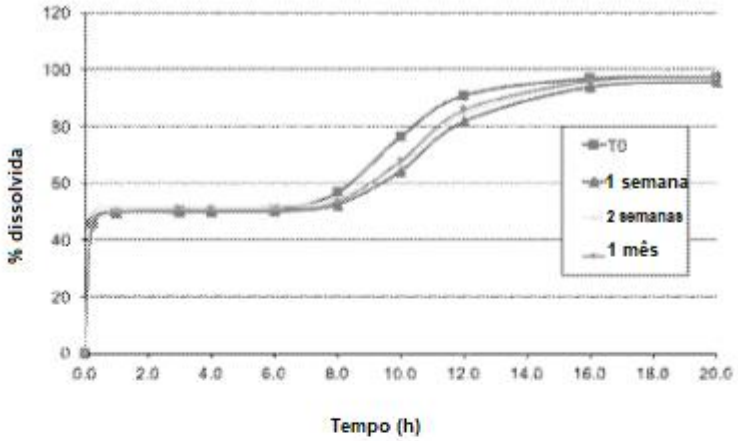


Figura 9

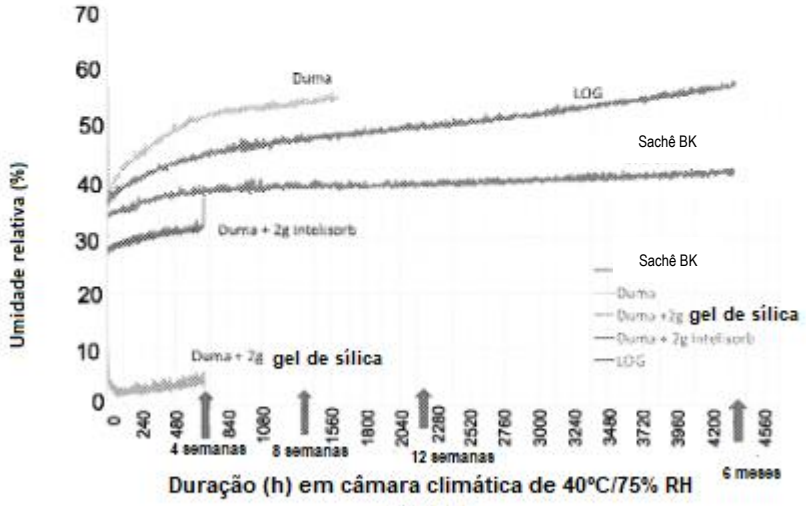


Figura 10

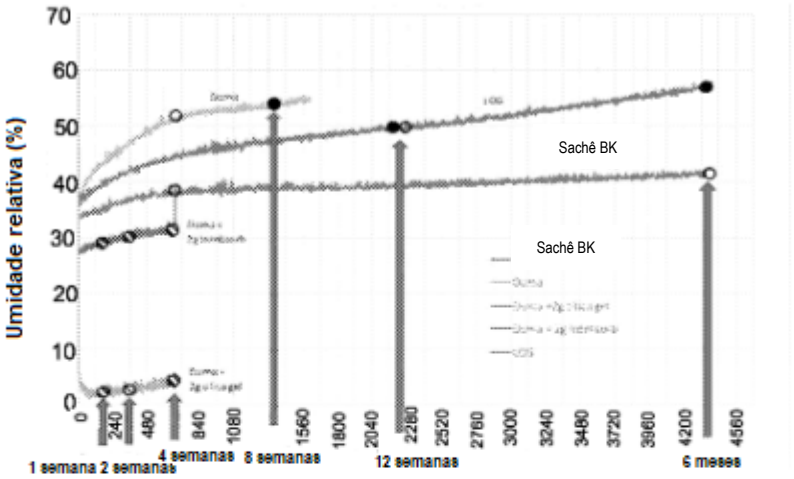


Figura 11

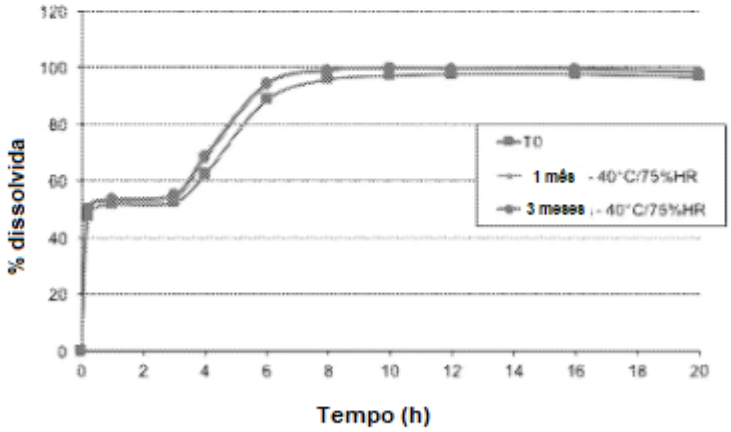


Figura 12

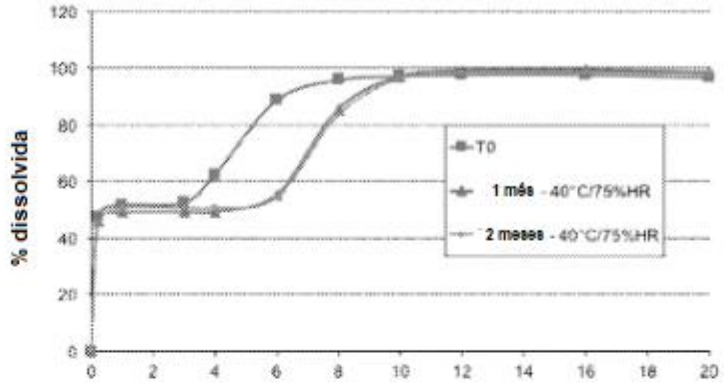


Figura 13

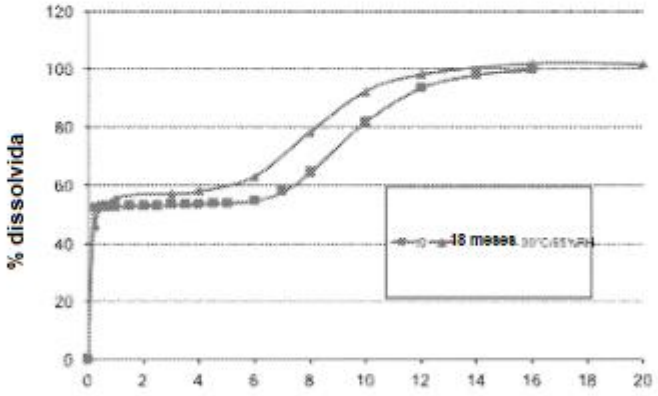


Figura 14

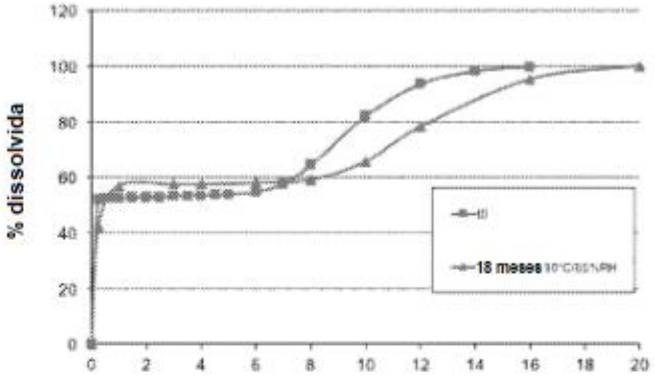


Figura 15

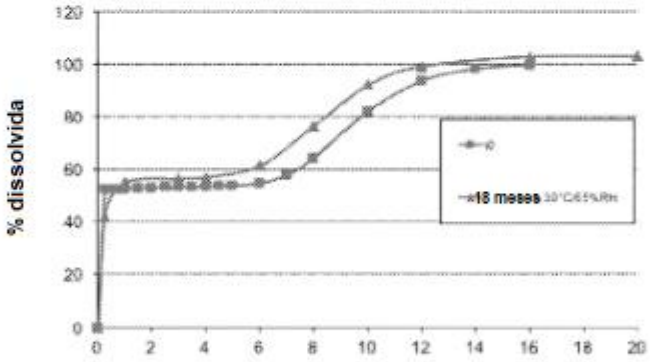


Figura 16

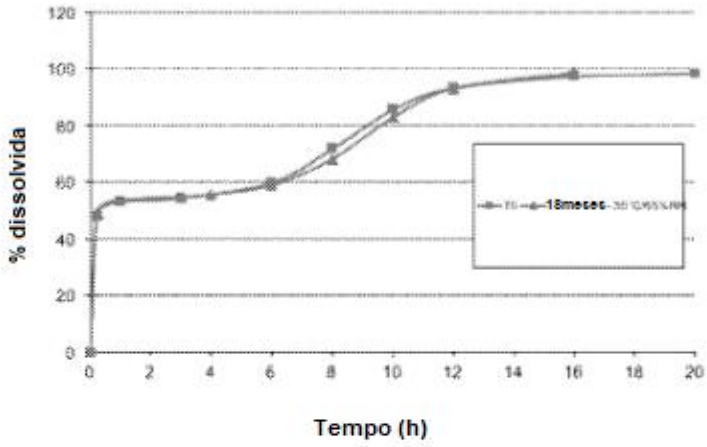

120
100
80
60
40
20
0
% dissolvida
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Tempo (h)
18meses

Figura 17

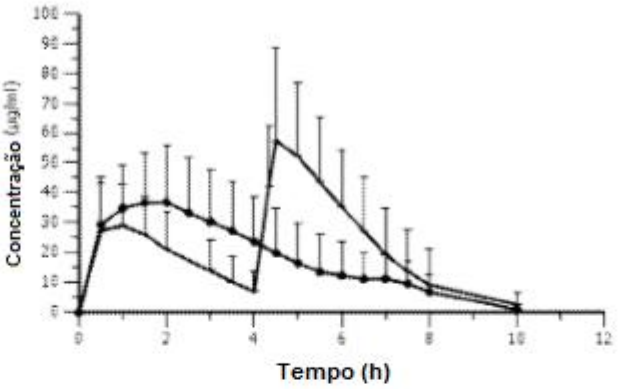


Figura 18

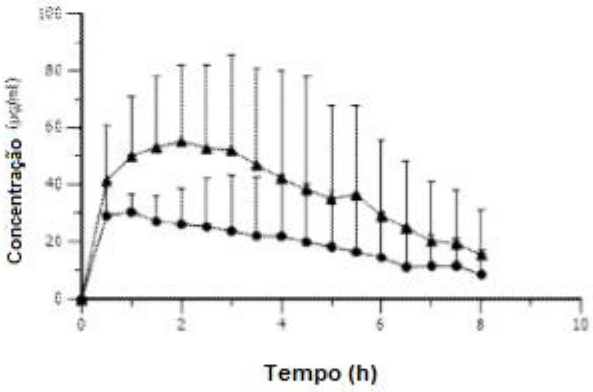


Figura 19

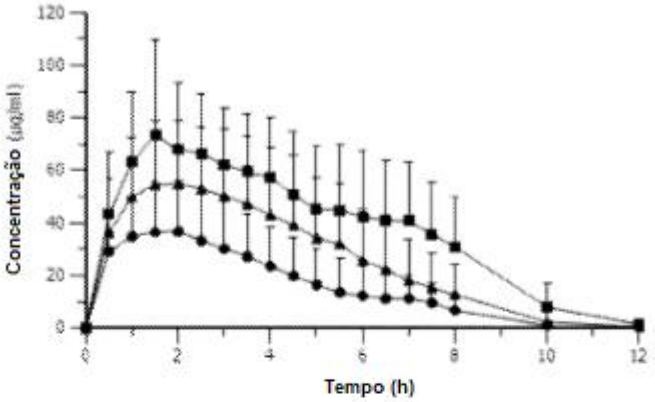


Figura 20

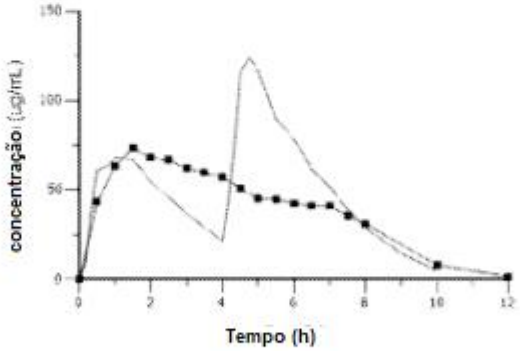


Figura 21

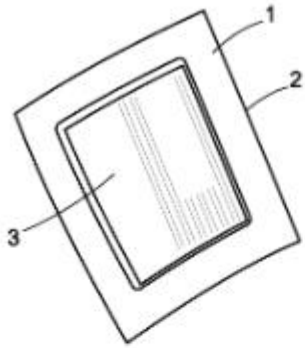


FIG. 22A

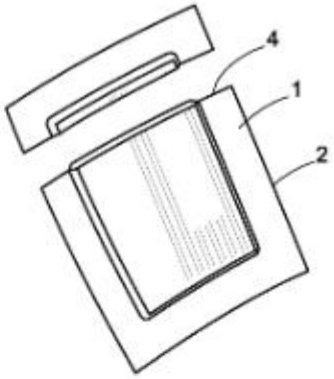


FIG. 22B

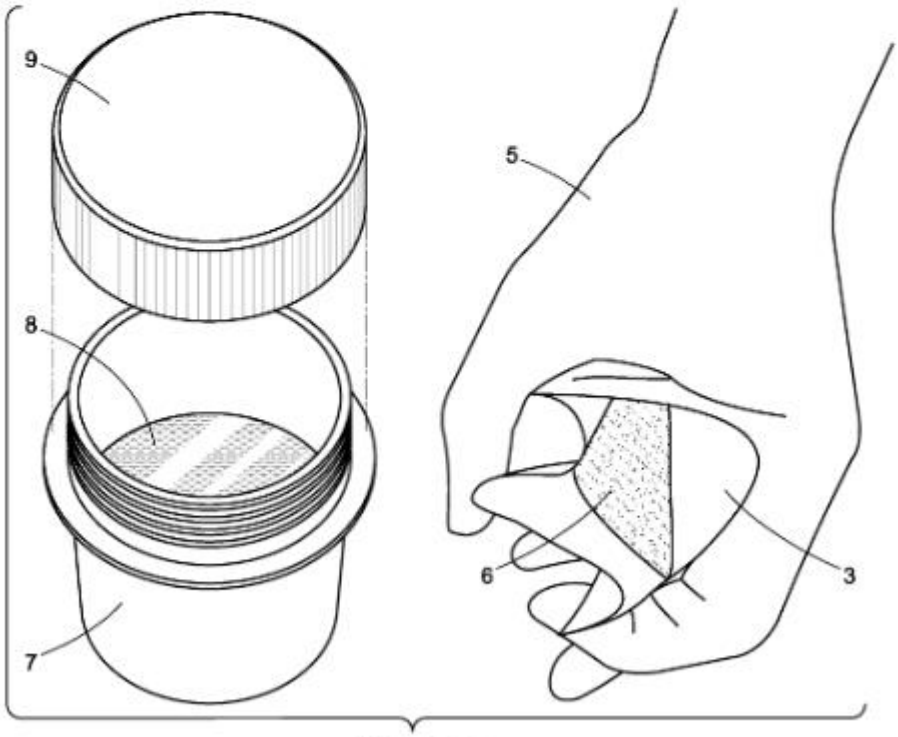


FIG. 23

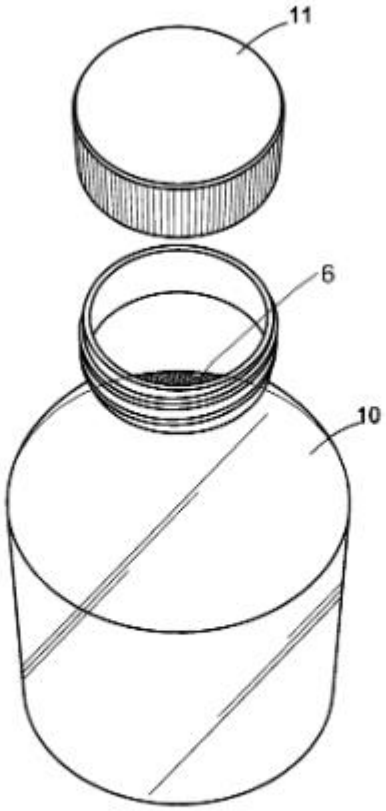


FIG. 24

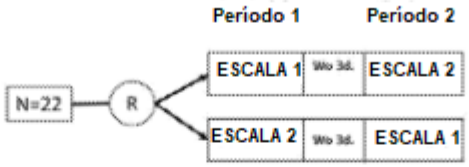


Figura 25

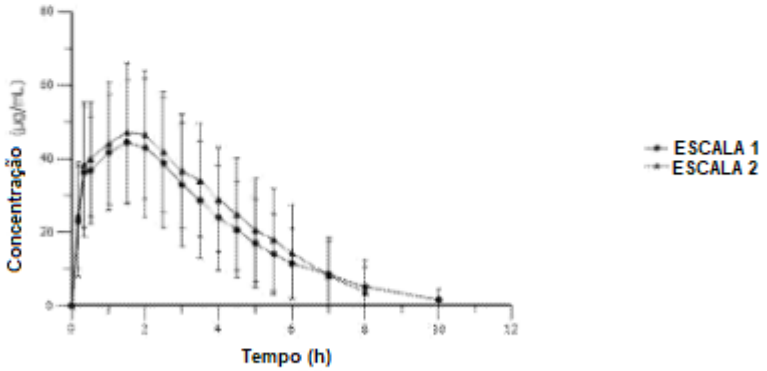


Figura 26

RESUMO

"FORMULAÇÕES EMBALADAS DE GAMA-HIDROXIBUTIRATO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA TENDO ESTABILIDADE MELHORADA".

A presente invenção refere-se a formulações embaladas de gama-hidroxibutirato com melhor dissolução e estabilidade química, embalagem para suportar a referida estabilidade e usos terapêuticos das mesmas.