



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112018016032-6 B1

(22) Data do Depósito: 03/02/2017

(45) Data de Concessão: 05/03/2024

(54) Título: COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS PARA MELHORAR UM DISTÚRBIO

(51) Int.Cl.: A61K 31/454; A61P 1/08; C07D 401/14.

(30) Prioridade Unionista: 04/02/2016 US 62/291,198.

(73) Titular(es): CINDOME PHARMA, INC..

(72) Inventor(es): CATHERINE PEARCE; JON ISAACSOHN; PIYUSH PATEL.

(86) Pedido PCT: PCT US2017016334 de 03/02/2017

(87) Publicação PCT: WO 2017/136617 de 10/08/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/08/2018

(57) Resumo: Composições, métodos e formulações de dosagem de domperidona fornecendo segurança benéfica e outros efeitos com a domperidona deuterada são divulgadas. Preparação de análogos de domperidona deuterada é divulgada.

“COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS MESMOS PARA MELHORAR UM DISTÚRPIO”

[0001] Este pedido reivindica prioridade do número de série US 62/291.198 Co pendente, depositado em 4 de fevereiro de 2016, que é expressamente incorporado por referência em sua totalidade.

[0002] Gastroparesia (GP) é uma condição na qual a motilidade do estômago não funciona ou não funciona adequadamente, o que impede o esvaziamento do estômago e interfere na digestão.

[0003] GP pode ser causada por danos no nervo vago, que regula os processos digestivos. Danos ao nervo vago podem ser causados por doenças, como diabetes tipo I ou tipo II, ou por cirurgia de estômago ou intestino delgado, e podem limitar a capacidade do sistema nervoso de enviar sinais para os músculos do estômago. Infecções virais, certos medicamentos, certos tratamentos para câncer, esclerodermia, distúrbios do sistema nervoso como doença de Parkinson ou esclerose múltipla, ou hipotireoidismo, também podem levar ou resultar em PG.

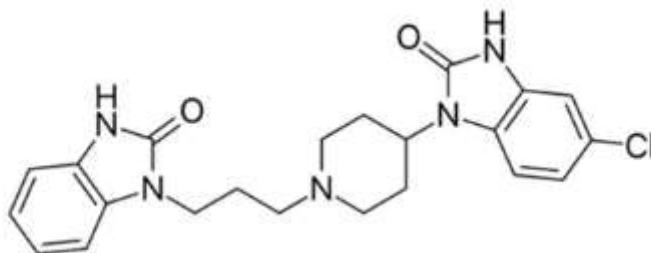
[0004] O diagnóstico de GP é tipicamente por endoscopia gastrointestinal (GI) superior, tomografia computadorizada (CT), enterografia, enterografia por ressonância magnética, série de GI superior (raios-x), estudo de esvaziamento gástrico e/ou teste respiratório. Os sintomas de GP incluem náuseas, vômitos, alterações da glicose no sangue, dor abdominal, inchaço, sensação de plenitude após apenas algumas mordidas, falta de apetite, perda de peso e desnutrição. A GP não tratada pode levar à desidratação severa, desnutrição, endurecimento de alimento não digerido no estômago (bezoar) e alterações irregulares na glicose no sangue que podem agravar diabetes.

[0005] O tratamento de GP envolve identificar e tratar a patologia subjacente. A GP que surge de diabetes pode ser tratada por alterações na dieta. A GP pode ser tratada com medicamentos para estimular os músculos do estômago, por exemplo, metoclopramida, eritromicina e cisaprida. A metoclopramida apresenta efeitos colaterais graves, como o desenvolvimento de

distúrbios do movimento ou interações adversas com outros medicamentos; a eritromicina é suscetível à perda de eficácia à medida que aumenta a tolerância a fármacos dos pacientes; e a cisapride tem acessibilidade limitada. Os medicamentos para controlar náuseas e vômitos incluem proclorperazina, tietilperazina, difenidramina e ondansetrona.

[0006] Os sintomas da PG podem ser tratados cirurgicamente, como a colocação do tubo de jejunostomia no intestino delgado ou a instalação do tubo de ventilação gástrico. Para casos graves, um tubo de alimentação pode ser inserido oralmente ou nasalmente para colocação direta no intestino delgado, ou administrado parentericamente.

[0007] Domperidona é 5-cloro-1- (1-[3-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil] piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, que tem a seguinte estrutura química:



Como usado aqui, a menos que expressamente indicado em contrário, qualquer referência a domperidona inclui sais, ésteres, hidratos, solvatos, formas de pró-fármaco e derivados farmacologicamente aceitáveis, que são amplamente definidos como compostos de domperidona que são modificados ou parcialmente substituídos, exemplos incluem, mas não são limitado a, adicionar um único átomo, adicionar um grupo reativo, adicionar um grupo funcional, formar um dímero ou multímero, conjugar com outra molécula tal como um anticorpo, etc.

[0008] A domperidona é um antagonista eficaz da dopamina que não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica; como tal, a domperidona exibe apenas efeitos colaterais extrapiramidais mínimos. A domperidona exibe

atividade gastrocinética e antiemética, e exerce sua ação gastrocinética, agindo nos receptores periféricos de dopamina no estômago. A domperidona atua como um antagonista periféricamente seletivo dos receptores D2 e D3 da dopamina, e atua no bloqueio dos receptores de dopamina que registram náusea. A domperidona pode bloquear os receptores de dopamina no antro pilórico e no duodeno para aumentar a motilidade nos tratos gastrointestinais (GI) superiores. A domperidona também pode bloquear os receptores de dopamina na glândula pituitária, o que pode aumentar a liberação de prolactina, levando ao aumento da lactação, por isso é usado para tratar a lactação insuficiente. A domperidona foi avaliada para uso no tratamento de náuseas e vômitos, gastroparesia, doença de Parkinson, dispepsia funcional, lactação insuficiente, refluxo pediátrico e outros distúrbios ou condições de mobilidade gastrointestinal.

Sumário

[0009] Uma modalidade é um método terapêutico para melhorar quaisquer dentre todas as gastroparesias, as náuseas como um distúrbio separado ou associado à gastroparesia, vômito como distúrbio separado ou associado à gastroparesia e/ou insuficiência da lactação, pela administração de domperidona deuterada com 4 deutérios no anel aromático não clorado (d4) ou 6 deutérios no grupo de ligação propila (d6). Em uma modalidade, a domperidona-d4 é administrada e é preferencial diante da domperidona-d6.

[0010] Uma modalidade é um método de produzir domperidona deuterada por reação de 1,2-diaminobenzene tendo 0-4 deutérios com uma espécie de carbonila reativa para produzir uma imida cíclica, reagindo a imida cíclica com um grupo protetor para produzir uma imida cíclica monoprottegida, reagindo a imida cíclica monoprottegida com um derivado de propila 1,3-bifuncional tendo 0-6 deutérios para produzir um intermediário, reagindo o intermediário com 5-cloro-1-(4-piperidinil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona e removendo o grupo protetor antes ou depois de reagir o intermediário com 5-cloro-1-(4-piperidinil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona.

Breve descrição das figuras

[0011] As FIGS. 1A-1B mostram um perfil plasmático de domperidona administrada oralmente e domperidona deuterada (FIG. 1A) e uma análise dos dados mostrados na FIG. 1A (FIG. 1B).

[0012] A FIG. 2 mostra um perfil de liberação de fármaco representativo para uma formulação de liberação imediata (IR) e uma formulação de liberação prolongada (XR).

[0013] A FIG. 3 é um perfil plasmático simulado de domperidona deuterada de uma porção de liberação imediata e uma porção de liberação prolongada.

[0014] A FIG. 4 mostra um comprimido de duas camadas com camadas de IR e ER.

[0015] A FIG. 5 mostra um comprimido de três camadas contendo IR, ER e uma camada de tampão.

[0016] A FIG. 6 mostra um comprimido com uma matriz de ER e um revestimento IR.

[0017] A FIG. 7 mostra uma cápsula contendo um comprimido de IR, um plugue e um comprimido de ER com um sistema osmótico.

[0018] A FIG. 8 mostra uma cápsula contendo microesferas de IR e ER.

[0019] A FIG. 9 mostra uma cápsula contendo minicomprimidos de IR e ER.

[0020] A FIG. 10 mostra uma cápsula contendo grânulos de IR e ER.

[0021] A FIG. 11 mostra uma cápsula contendo uma microesfera de ER revestida com uma camada de IR.

[0022] A FIG. 12 mostra um comprimido compactado contendo grânulos de IR e um comprimido de ER revestido embebido no comprimido compactado.

[0023] A FIG. 13 mostra um comprimido de IR compactado comum comprimido de ER incorporado dentro do comprimido de IR.

[0024] A FIG. 14 mostra um comprimido de ER suspenso em um líquido de IR.

[0025] A FIG. 15 mostra um sachê contendo uma mistura de grânulos ou microesferas de IR e ER.

[0026] A FIG. 16 mostra um sachê contendo grânulos ou microesferas de IR efervescente e grânulos ou microesferas de ER revestidos

[0027] A FIG. 17 mostra um comprimido com camadas intermediárias separadas por bandas.

[0028] A FIG. 18 mostra um comprimido de desintegração oral contendo partículas de fármaco, microesferas ou grânulos de ER/liberação retardada; a inserção mostra um fármaco em uma matriz de polímero.

[0029] A FIG. 19 mostra uma cápsula contendo solução de fármaco e partículas, microesferas ou grânulos de fármaco de ER/ liberação retardada revestidas.

[0030] A FIG. 20 mostra uma solução de fármaco contendo um softgel e partículas, microesferas ou grânulos de fármaco de ER/liberação retardada revestidas.

[0031] A FIG. 21 mostra um veículo líquido contendo partículas, microesferas ou grânulos de fármaco de ER/liberação retardada revestidas.

[0032] Como todos os fármacos, a segurança da domperidona depende do seu metabolismo. Um metabolismo diminuído faz com que o fármaco tenha um tempo de permanência mais longo no corpo. Doses de domperidona necessárias para tratar a gastroparesia, isto é, 10 mg administradas três vezes ao dia para um total de 30 mg e até 60 mg, podem resultar em prolongamento do QT cardíaco, o qual é relacionado à dose. Devido a esse efeito, ele não é aprovado para essa indicação nos Estados Unidos, mas é aprovado na Europa e no Canadá.

[0033] A domperidona é extensamente metabolizada; suas principais vias metabólicas produzem uma forma 5-hidróxi, uma forma N-desalquilada e uma forma hidroxilada. Os métodos que reduzem o metabolismo da

domperidona permitiriam, assim, que uma dose mais baixa fosse administrada para atingir o mesmo grau de eficácia em um paciente, diminuindo ou eliminando o efeito cardíaco, e/ou diminuindo o número de doses necessárias para administração, e/ou fornecendo uma exposição mais consistente que poderia potencializar a tolerância ou eficácia do paciente.

[0034] Em geral, os níveis plasmáticos de pico de domperidona dependem da sua via de administração. A administração intramuscular (IM) e oral em um indivíduo em jejum resultou em níveis plasmáticos de pico a 10 min e 30 min após administração; a administração de supositórios resultou em níveis plasmáticos máximos a 1-2 horas após a administração. As concentrações plasmáticas foram menores duas horas após a administração oral versus administração IM, provavelmente devido à primeira passagem hepática e ao metabolismo da parede intestinal. A concentração plasmática de pico foi de 40 ng/ml após 10 mg de injeção intramuscular (IM), 20 ng/ml após ingestão oral de um comprimido de 10 mg e 70-100 ng/ml de ingestão oral de um comprimido ou gotas de 60 mg. A ligação às proteínas plasmáticas humanas de 10 e 100 ng/ml de domperidona tritiada foi de 91,7% e 93,0%, respectivamente. A biodisponibilidade foi relativamente alta em 90% após a injeção IM, e relativamente baixa em 13%-17% após a administração oral, ainda adicionalmente diminuída pelo uso de antiácidos devido ao aumento do pH do estômago. RxMed: Pharmaceutical Information - MOTILIUM®, Janssen-Ortho, Maleato de Domperidona.

[0035] Em comparação com a espiperona tritiada, o ligante clássico usado nos modelos do sistema nervoso central (CNS), a domperidona liga-se seletiva e especificamente aos receptores de dopamina do estriado. Contudo, a administração intravenosa (IV) de domperidona, mesmo em doses elevadas, não desloca a espiperona marcada em modelos de cérebro de animal devido à sua fraca penetração da barreira hematoencefálica (Reddymasu et al., Am. J. Gastroenterology). A domperidona também tem uma afinidade para o tecido GI; altas concentrações são encontradas no esôfago, estômago e intestino delgado.

A domperidona bloqueia a inibição dopaminérgica do trânsito gastrointestinal. É rapidamente metabolizada pelo fígado; após administração oral, 32% são excretados na urina e 66% são excretados nas fezes. A meia vida de eliminação é de 7,5 horas em indivíduos saudáveis e cerca de três vezes mais em indivíduos com disfunção renal.

[0036] A eficácia da domperidona se baseia na sua capacidade de aumentar a amplitude da função motora do esôfago, aumentar as contrações antro-duodenais e coordenar melhor o peristaltismo ao longo do piloro com subsequente aceleração do esvaziamento gástrico. A domperidona tem atividade antiemética eficaz na zona desencadeadora de quimiorreceptores (CTZ) no quarto ventrículo do cérebro, mas fora da barreira hematoencefálica. Não tem atividade colinérgica e não é inibida pela atropina.

[0037] A domperidona modula o esvaziamento gástrico de sólidos e líquidos, e não altera a secreção de ácido gástrico, o volume secretório, o pH intragástrico ou a concentração sérica de gastrina.

[0038] Em doses variando de 10 mg a 30 mg por via oral, quatro vezes ao dia, meia hora antes das refeições e na hora de dormir, a domperidona reduziu significativamente os sintomas gastrointestinais e hospitalizações por gastroparesia, teve um efeito positivo no controle central do vômito e náusea, e esvaziamento acelerado de uma refeição sólida (*Buckels et al., Medscape General Medicine. 2003; 5 (4) www.medscape.com*).

[0039] Um método para diminuir o metabolismo da domperidona é administrar uma forma deuterada de domperidona. A domperidona é extensamente metabolizada. A deuteração retarda o metabolismo em sítios-chave e vias de metabolismo, produzindo maior eficácia com uma dose menor. Uma forma deuterada de uma molécula pequena aumenta a sua retenção e, assim, diminui o seu metabolismo, permitindo administrar uma dose mais baixa, conseguindo ao mesmo tempo a mesma eficácia que a dose mais elevada, sem sintomas cardíacos.

[0040] A domperidona deuterada pode ser sintetizada ou preparada por várias vias. Em geral, qualquer hidrogênio na estrutura química da domperidona pode ser hidrogênio ou deutério. De forma benéfica, os sítios do metabolismo da domperidona, isto é, todos os sítios não substituídos nos anéis aromáticos, podem ser bloqueados pela adição de um haleto deuterado comercialmente disponível, e o metabólito pode ser bloqueado pela adição de um haleto de alquila deuterado disponível comercialmente para o ligante de propila. Isso pode diminuir consideravelmente o metabolismo da domperidona e melhorar sua biodisponibilidade.

[0041] A deuteração de um fármaco aumenta a vida útil do fármaco, permitindo uma dosagem menos frequente, bem como farmacocinética melhorada, isto é, absorção, distribuição e metabolismo. O efeito isotópico cinético (KIE) e o efeito do isotópico cinético de deutério (DKIE) são usados para incorporar deutério em fármacos. Gant, J. Med. Chem. (2014) 57, 3595-3611.

[0042] O deutério forma ligações mais estáveis com carbono do que com hidrogênio. Em alguns casos, a substituição de deutério pode fornecer metabolismo alterado do medicamento. O metabolismo alterado do fármaco pode assumir muitas formas, por exemplo, estabilidade metabólica melhorada, formação reduzida de metabólitos tóxicos e/ou aumento da formação de metabólitos ativos. Os compostos deuterados podem ter uma meia vida aumentada e uma exposição sistêmica aumentada em comparação com as formas não deuteradas correspondentes. A meia vida aumentada e o metabolismo diminuído podem fornecer eficácia, tolerância, segurança e conveniência melhoradas, de forma que doses mais baixas da forma deuterada podem produzir resultados semelhantes às doses mais altas da forma não deuterada. Os compostos deuterados geralmente retêm a potência bioquímica e a seletividade como as formas não deuteradas correspondentes. Quaisquer efeitos da substituição de deutério nos parâmetros metabólicos são altamente dependentes das posições moleculares específicas nas quais o deutério é substituído pelo hidrogênio.

[0043] Os efeitos metabólicos da substituição de deutério não são óbvios ou previsíveis, mesmo em compostos com estruturas químicas similares. Por exemplo, a publicação US 2009/0076010 divulga a lamotrigina enriquecida com deutério, um anticonvulsivo. A deuteriação é de 14% a 100%, dependendo da posição do hidrogênio substituído pelo deutério. Os métodos de enriquecimento podem ser por troca de prótons com deutério, ou por síntese de moléculas com materiais iniciais enriquecidos com deutério. A Publicação US 2009/0131485 divulga pirfenidona enriquecida com deutério, um inibidor da produção de colágeno que bloqueia a proliferação de fibroblastos e a estimulação em resposta a citocinas, investigada para tratamento de neurofibromatose, esclerose múltipla e outras doenças relacionadas com fibroides. Ele descreve métodos e isótopos de síntese e métodos para aumentar a biodisponibilidade e a dosagem. A pirfenidona deuterada tem uma meia vida variando de 110%-140% ou mais, dependendo do grau de deuteriação. A quantidade eficaz varia de 80% a 40% ou menos em comparação com as formas não deuteradas. A publicação US 2011/0160253 divulga tizanidina enriquecida com deutério, um benzotiazol que atua como um agonista α 2-adrenoceptor atuando centralmente usado para controlar a hipertonia muscular e espasticidade muscular associada à esclerose múltipla, lesão da medula espinal, etc. O documento divulga métodos de deuteriação; faixas de enriquecimento de 52,5% -99,5% e composições farmacêuticas, quantidades eficazes e doses são divulgados. Harbeson e Tung, MECHEM NEWS n°. 2, maio de 2014, 8-22, divulgam que a substituição de deutério pode melhorar a segurança, eficácia e/ou tolerância de um agente terapêutico.

[0044] Os fármacos deuterados têm sido usados em ambientes não clínicos e como sondas metabólicas e farmacocinéticas, mas nenhum é aprovado como terapêutica humana. Dependendo dos sítios desejados de deuteriação, o D2O pode ser trocado diretamente nos compostos de fármacos acabados, ou em reagentes usados para sintetizar fármacos. O deutério tem baixa toxicidade sistêmica. O deutério gasoso pode ser usado como material de

partida para incorporação de deutério. A deposição catalítica de ligações olefínicas e acetilênicas pode incorporar rapidamente o deutério. Catalisadores metálicos como Pd, Pt e Rh na presença de gás deutério podem ser usados para trocar diretamente o deutério por hidrogênio em grupos funcionais contendo hidrocarbonetos. Regentes deuterados e blocos de construção sintéticos estão comercialmente disponíveis. A forma e o tamanho de uma molécula são muito semelhantes a uma forma deuterada versus não deuterada. Pequenas alterações de propriedades físicas em compostos parcialmente ou totalmente deuterados são hidrofobicidade reduzida, acidez diminuída de ácidos carboxílicos e fenóis, e aumento da basicidade de aminas, mas a maioria dessas pequenas diferenças tem efeitos insignificantes na potência bioquímica ou seletividade alvo. Os efeitos dos isótopos de ligação são bem conhecidos e podem contribuir positivamente ou negativamente para um efeito isotópico cinético de deutério medido. Há também taxas metabólicas e comutação metabólica reduzidas, onde a razão de metabólitos é alterada. Alterações na exposição de um indivíduo ao fármaco de origem e metabólitos podem ter ramificações na farmacodinâmica, tolerância e eficácia do medicamento deuterado. A deuturação reduz a formação de metabólitos indesejáveis ou tóxicos, assim como aumenta a formação de metabólitos desejados. Um exemplo de efeitos positivos do desvio metabólico é a nevirapina deuterada que resultou na redução da incidência e gravidade da erupção cutânea, e cada um dentre efavirenz, indilon e odanacatib deuterados resultou em menores efeitos colaterais com eficácia aumentada em um modelo de rato. O rofecoxibe deuterado, também conhecido como BDD-11602, apresentou um perfil farmacocinético melhorado em um modelo de rato comparado ao rofecoxibe não deuterado. O telaprevir deuterado, um inibidor de protease NS3-4A da hepatite C viral, teve um aumento de 13% na taxa de epimerização, mas efeito negligenciável sobre a atividade de tiviral. Os efeitos deuterados no perfil metabólico de qualquer fármaco em particular não são previsíveis, embora haja potencial para melhorar a segurança, a tolerabilidade, a eficácia e a dosagem.

[0045] Um método para diminuir o metabolismo da domperidona é administrar uma forma deuterada de domperidona. Uma forma deuterada de uma molécula pequena aumentará sua retenção e, assim, diminuirá seu metabolismo, permitindo que uma dose menor seja administrada, mas atingindo a mesma eficácia que a dose mais alta, mas sem os sintomas cardíacos. A domperidona é extensamente metabolizada, de modo que a deuturação retarda o metabolismo em sítios-chave e rotas-chave do metabolismo, produzindo maior eficácia com uma dose menor. Isto é demonstrado nas FIGS. 1A e 1B, posteriormente descritas, onde a área sob a curva é maior para os compostos deuterados. A Tabela 1, subsequentemente descrita, mostra a redução na formação de metabólitos para o composto 2 durante um período de tempo de 60 min.

[0046] O composto 1 abaixo mostra uma forma geral deuterada de domperidona, em que R = ou H ou D, permitindo independentemente que deutério de 1 a 10 esteja presente. Todas e quaisquer permutações de sítios deuterados podem ser usada sem limitação. Os sítios mais significativos para a deuturação são os aromáticos, como mostrado, e o metileno do ligante alfa de alquila ao nitrogênio da piperidina. Os metabólitos hidroxilados primários estão neste anel aromático e a presença de deutério reduzirá a taxa na qual esses metabólitos são formados. A via metabólica de desalquilação envolve esses prótons alfa através de um mecanismo de eliminação do N-óxido; o deutério é mais lento para eliminar, dessa forma, desacelerando essa rota do metabolismo. Em uma modalidade, os compostos deuterados do composto 1 são usados e/ou preparados como aqui descrito.

[0047] A domperidona pode ser deuterada em qualquer sítio do hidrogênio. No composto 2, a deuturação dos átomos de H aromático, do anel aromático não substituído, produz domperidona-d4. A deuturação adicional de H de um ou mais sítios de metileno no grupo propila ligando, produz o composto 3, domperidona-d6 ou domperidona-d8 (não mostrado) ou o composto 5, domperidona-d10. Também é possível deuterar H em um ou mais dos sítios de

metileno enquanto retém H nos sítios aromáticos. Por exemplo, a deuteração de H de um grupo metileno produz o composto 4, domperidona-d₂, a deuteração de H de dois grupos metileno produz domperidona-d₄ (não mostrado), e a deuteração de H de todos os três grupos de metileno produz o composto 6 domperidona-d₆.

[0048] Em uma modalidade, quaisquer dos compostos 2, 3 e/ou 4 são administrados. Qualquer um dos compostos 2, 3 e 4 tem impacto na redução da taxa de metabolismo e é preferencial.

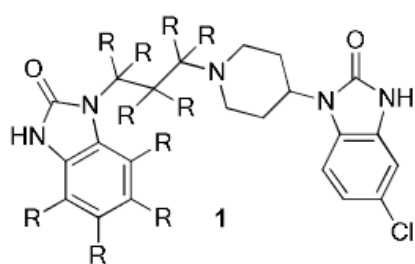
[0049] As matérias-primas com deutério apenas no alfa metileno são provavelmente mais caras e menos facilmente disponíveis do que aquelas onde o grupo propílico está totalmente deuterado.

[0050] O composto 2 é usado e é preferencial em uma modalidade.

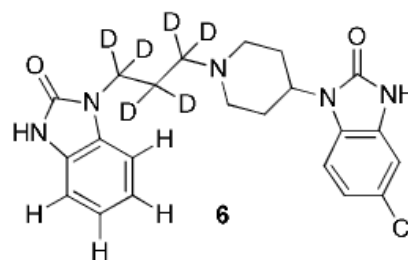
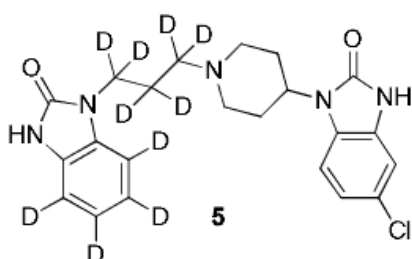
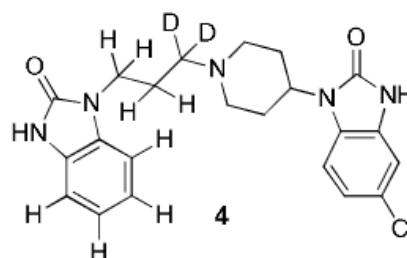
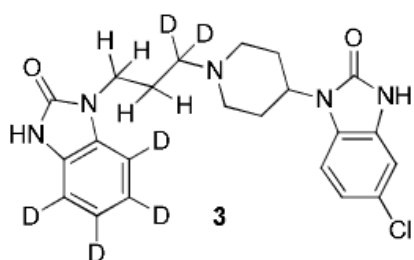
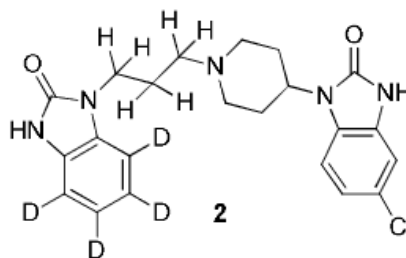
[0051] O composto 5 é usado e é preferencial em uma modalidade.

[0052] O composto 6 é usado e é preferencial em uma modalidade.

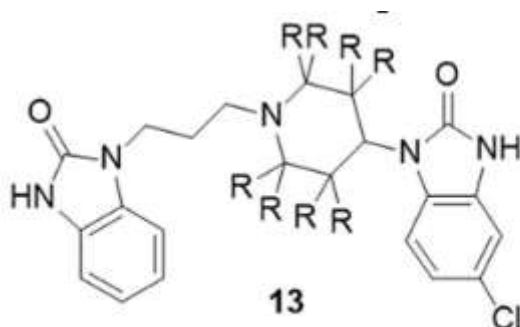
[0053] Os compostos 2, 5 e 6 são usados e são preferenciais em uma modalidade.



R = H ou D



[0054] Em uma modalidade, compostos contendo 1-8 deutérios na ciclo-hexilamina, tal como o composto 13 são usados.



R = H ou D

[0055] O Esquema 1 mostra uma síntese geral para a preparação de vários compostos de domperidona deuterados geralmente mostrados como

composto 1. A síntese baseia-se no análogo não deuterado da Patente US 4.066.772 de Vandenberg. O processo começa com 1,2-diaminobenzeno substituído com 0 a 4 deutérios no anel aromático. A imida é fechada utilizando clorofórmio de etila, ou outras espécies carbonila reativas similares, em um solvente apropriado tal como, mas não limitado a, um éter tal como tetra-hidrofurano (THF), halocarbonetos tais como diclorometano, cetonas tais como acetona, hidrocarbonetos tais como heptano e amida são tal como N, N-dimetilformamida (DMF). O composto 8 é então monoprotetido com um grupo protetor apropriado tal como, mas não limitado a, carbamatos, sulfonamidas e vinil alquilas. O segundo nitrogênio é então reagido com um derivado de propil 1,3-bifuncional contendo 0 a 6 deutérios. A funcionalidade pode ser independentemente quer halogênio (Br, Cl, I), hidroxila, ou um grupo de saída apropriado tal como tosilato ou mesilato. Em uma modalidade preferencial, os dois grupos são diferenciados. O grupo de saída X restante do composto 10 pode ser opcionalmente trocado por uma espécie mais reativa, por exemplo, se X é cloreto, o cloreto pode ser trocado por um iodeto, ou se X é um tosilato, o tosilato pode ser trocado por trifluorometanossulfonato (triflato). O grupo protetor P também pode ser removido nesta etapa.

[0056] O intermediário 10 ou 12 é então reagido com o composto 14 usando uma base ou outro procedimento de acoplamento apropriado. O composto 14 é preparado utilizando métodos conhecidos na técnica. A remoção do grupo protetor produz o derivado de domperidona deuterado desejado 1. Alternativamente, o grupo protetor P pode ser removido antes da alquilação com 14. Todos os compostos são preparados de acordo com este esquema geral usando os materiais de partida deuterados apropriadamente substituídos.

[0057] A síntese do composto 13 segue métodos conhecidos para o material não deuterado, mas começando com um derivado de 4-aminopiperidina deuterado.

Esquema 1: Síntese Geral de Domperidona Deuterada

Amostra	% de metabólito oxidativo	% de metabólito sulfonado
Domperidona 0 min	0,08	0
Domperidona 30 min	2,64	0,23
Domperidona 60 min	3,79	0,37
Composto 2 0 min	0	0
Composto 2 30 min	0,15	0,01
Composto 2 60 min	0,21	0,02
Composto 6 0 min	0,03	0
Composto 6 30 min	1,42	0,13
Composto 6 60 min	1,91	0,22

[0059] Outro método para diminuir o metabolismo da domperidona é administrar o fármaco por via sublingual, de modo que o ativo esteja imediatamente disponível no sistema circulatório e contorne o sistema digestivo onde ocorre o metabolismo. Uma forma sublingual de domperidona ou uma domperidona deuterada, formulada como um comprimido, filme ou outra formulação adequada, pode ser administrada em uma dose mais baixa, mas com eficácia comparável como uma forma administrada oralmente. A farmacocinética da domperidona, particularmente, seu $t_{1/2}$, pK_a , $\log P$ e K_d , a torna favorável para a administração sublingual.

[0060] Outro método para diminuir o metabolismo da domperidona é administrar o ativo em uma forma particulada, fornecendo maior área de superfície. Por exemplo, a domperidona ou uma domperidona deuterada pode ser formulada como micropartículas ou nanopartículas. Utilizando o sistema de classificação biofarmacêuticos (BCS), sabe-se que os fármacos de Classe II apresentam alta permeabilidade e baixa solubilidade, de tal forma que sua biodisponibilidade é limitada pela sua taxa de solvatação. Nesta modalidade, a micropartícula ou nanopartícula ou outra formulação que fornece área superficial aumentada aumenta a biodisponibilidade aumentando a taxa de solvatação e

pode ser administrada a uma dose mais baixa, mas com eficácia comparável como uma forma administrada oralmente.

[0061] Será apreciado que outras formulações podem alcançar resultados semelhantes ou iguais, por exemplo, utilizando uma formulação de pulverização, um pó, um filme fino, etc., e utilizando domperidona ou uma domperidona deuterada.

[0062] Será apreciado que as modalidades podem ser usadas em combinação. Como um exemplo, uma forma de micropartícula ou nanopartícula de domperidona pode ser aplicada ou incorporada em um filme fino e administrada por via sublingual. Como outro exemplo, uma forma de domperidona deuterada pode ser formulada como uma nanopartícula ou micropartícula, e pode em algumas modalidades ser administrada por via sublingual, por exemplo, em ou sobre um filme fino, como um spray, etc. Nestes exemplos de combinação, a dose de domperidona pode ser adicionalmente reduzida devido à sua biodisponibilidade aumentada e ao metabolismo diminuído.

[0063] As seguintes preparações e formulações podem ser usadas para as formas de domperidona, deuteradas ou não deuteradas.

[0064] As nanopartículas podem ser preparadas usando moagem a seco ou moagem a úmido. Exemplos de processos de moagem a seco incluem os descritos nas Publicações de Patentes US 2013/0209569, 2010/0092563, 2014/0283854, 2014/0248359, 2014/0256467, 2014/0248359, 2014/0248359, 2014/0302127, 2014/019395, 2014/0220121, 2012/0135048, 2014/0326812, 2009/0028948 e Patentes US 9.089.471; 9.095.496; 9.180.096; 9.173.854; 9.017.721; 8.679.544; 8.993.987; 8.734.847; 8.992.982; 9.180.096; 9.186.328; 8.735.450; e 8.808.751. Um processo exemplar de moagem a úmido é divulgado na Patente US 9.107.827. Qualquer uma destas formulações, incluindo, mas não se limitando a filmes finos, comprimidos, sprays, soluções, etc., inclui uma forma de dosagem sublingual.

[0065] A domperidona, seja deuterada ou não deuterada, pode ser administrada através da pele, ou seja, transdermicamente. A absorção através da pele, também referida como aplicação percutânea, aplicação transdérmica ou aplicação dérmica, transporta domperidona da superfície epidérmica externa para a pele e para a circulação sistêmica. A superfície epidérmica é a principal via de absorção na aplicação transdérmica, embora pequenas quantidades de agente também possam ser transferidas através de folículos pilosos ou glândulas. A partir da superfície inicial epidérmica, o agente passa por sete camadas epidérmicas antes de entrar na derme, a partir das quais o agente entra nos sistemas circulatório e/ou linfático. O estrato córneo é a camada da pele mais externa ou exposta à superfície, e é a barreira limitante da velocidade de entrada de um agente externo; assim, a taxa de passagem através do estrato córneo determina a absorção global. Os componentes primários do estrato córneo são os compostos lipofílicos colesterol, ésteres de colesterol e ceramidas. Agentes com maior solubilidade lipídica, dessa forma, penetram mais rapidamente no estrato córneo e atingem a exposição sistêmica, em comparação com o agente com menor lipossolubilidade, mas a maioria de todos os agentes penetra o estrato córneo em alguma extensão. A solubilidade da domperidona está relacionada ao seu pH; a domperidona é uma base fraca, pKa 7,89, com solubilidade limitada em água, com uma razão de lipídeo para água de 3,90.

[0066] A saúde e integridade do estrato córneo afeta a penetração do agente. Por exemplo, agentes tais como ácidos fortes que lesionam ou rompem a composição do estrato córneo são rapidamente absorvidos. Danos na pele devido a queimaduras, abrasões, feridas e doenças também afetam a absorção. Alguns solventes, por exemplo, Dimetil sulfóxido (DMSO), aumentam a permeabilidade do estrato córneo, atuando como carreadores e, portanto, são usados como potencializadores ou facilitadores de penetração. Alguns surfactantes, por exemplo, laurel sulfato de sódio, aumentam a penetração na pele de agentes solúveis em água, possivelmente aumentando a permeabilidade da água.

[0067] A administração transdérmica pode ser conseguida por administração tópica, exposição ambiental e/ou injeção. A absorção através da pele depende de fatores dos agentes incluindo, mas não se limitando a, concentração, peso molecular e natureza lipofílica/hidrofílica ou solubilidade, mas também da duração do contato, condição física da pele, superfície exposta e da presença ou ausência de folículos pilosos na pele na superfície exposta. Por exemplo, a absorção de agentes de várias superfícies da pele ocorre de acordo com o seguinte esquema, do mais rápido ao mais lento: escroto > testa > axila > couro cabeludo > costas > abdômen > palma/pé sob a superfície devido à camada de células escamosas estratificadas e queratinizadas dos estratos córneos que funcionam para evitar a perda de água dos tecidos subjacentes.

[0068] A aplicação dérmica de domperidona pode permitir uma terapia mais localizada e pode evitar ou minimizar o metabolismo hepático de primeira passagem. A administração dérmica pode, assim, alcançar concentrações sistêmicas mais altas. As formulações de administração dérmica incluem adesivos, loções, linimentos, unguentos, tinturas, cremes, pós, aerossóis, géis, etc. Os adesivos podem ser de liberação controlada e podem permitir a liberação de domperidona durante 7 dias, em uma modalidade. Os adesivos podem incluir um potencializador de penetração, o que pode facilitar ou, em alguns casos, ser importante para a aplicação. Em um adesivo transdérmico, a domperidona ou uma forma de pró-fármaco de domperidona está presente como uma base livre e/ou sal.

[0069] A quantidade de domperidona que é absorvida por aplicação transdérmica pode ser medida direta ou indiretamente utilizando métodos conhecidos na técnica e como subsequentemente descritos. Mesmo com estudos in vivo, as diferenças entre espécies podem ser notáveis. Além disso, as diferentes formulações descritas anteriormente podem afetar as concentrações aplicadas. A medição da concentração direta pode ser realizada utilizando métodos in vivo aplicando diretamente a domperidona na pele e medindo a domperidona no sangue e na urina em tempos definidos, então, a

representando os resultados em um gráfico e medindo a área sob a curva (AUC). Métodos *ex vivo* podem ser usados porque a permeabilidade do estrato córneo não é alterada significativamente quando a pele é cuidadosamente removida. Estudos de câmara, usando qualquer formulação de domperidona (por exemplo, filmes, adesivos, loções, etc., ver, por exemplo, Basu, IRJP 3 (2012) 134-45; Madishetti et al. Daru 18 (2010) 221-29; Khan et al. Al., Buli Pharm Res. 2 (2012) 15-21), aplicado a uma superfície de uma amostra de pele isolada e a sua concentração mediada na outra superfície da mesma amostra, conhecida, por exemplo, aba de porcino perfundida isolada (Riviere, Fundam Appl Toxicol 7 (1986) 444-53). Os métodos *in vitro* incluem células de difusão estática e de fluxo contínuo, exemplos dos quais são células de Franz e células de Bronaugh (Bronaugh e Stewart, J. Pharm. Sci, 74 (1985) 64-67), respectivamente. O aparelho de células estáticas de Franz tem uma câmara de doação superior e uma câmara de recepção inferior contendo um fluido, com as câmaras superior e inferior separadas pela amostra de pele como uma membrana. O fluido de recepção na câmara inferior é tipicamente solução salina tamponada com uma quantidade conhecida de proteína, por exemplo, albumina de soro bovino ou um fluido biológico, e está em contato com a membrana da pele. Em uso, um volume conhecido e concentração de domperidona em um veículo é aplicado à câmara superior e permeia através da membrana da pele, difundindo ou, de outra forma, entrando no fluido de recepção na câmara inferior. Este fluido de recepção é amostrado, tipicamente através de uma porta de amostragem que também substitui o volume de fluido removido, e analisando-se em intervalos regulares para determinar a quantidade de domperidona que permeava a membrana da pele. O aparelho de células de Bronaugh de fluxo de passagem é similar ao aparelho de célula de Franz, mas usa um sistema de fluxo de passagem na câmara inferior a partir da qual as amostras são obtidas e analisadas continuamente em vez de em pontos de tempo definidos.

[0070] Os métodos para administração transmucosal de domperidona são divulgados na publicação US 2010/0255096. As tecnologias de aplicação

mucoadesivas fornecem uma aplicação segura e eficaz de um agente como a domperidona. Estas tecnologias de aplicação mucoadesivas incluem todos os métodos de difusão na mucosa oral: difusão passiva incluindo a transcelular (por meio de células) e paracelulares (através de domínios ricos em lipídeos em torno das células), de transporte mediado por carreador, e endocitose/exocitose para captação e excreção celular ativa pela via endocítica.

[0071] As membranas da mucosa, mucosas, revestem as cavidades corporais que estão expostas externamente ao meio ambiente ou são órgãos internos. A mucosa oral é a membrana da mucosa que reveste o interior da boca e consiste em epitélio escamoso estratificado (epitélio oral) e um tecido conjuntivo subjacente (lâmina própria). Ela pode ser subdividida em três categorias principais com base na função e histologia: mucosa mastigatória do epitélio escamoso estratificado queratinizado encontrado no dorso da língua, palato duro e gengiva inserida; mucosa de revestimento do epitélio escamoso não queratinizado encontrado em quase todos os lugares da cavidade oral, incluindo a mucosa bucal que reveste as bochechas, a mucosa labial que é o revestimento interno dos lábios e as mucosas alveolares a que é a mucosa entre as gengivas e a mucosa bucal/labial; e a mucosa especializada nas regiões das papilas gustativas nas papilas linguais na superfície dorsal da língua. Os polímeros bioadesivos aderem a qualquer superfície úmida, pelo que uma formulação mucoadesiva/bioadesiva se adere à mucosa queratinizada e não queratinizada umedecida com saliva.

[0072] Formulações transdérmicas exemplificadoras são fornecidas abaixo, todas as porcentagens são em peso/peso. Embora as seguintes formulações listem a domperidona, uma pessoa comum versada na técnica está ciente de que a domperidona pode se referir à domperidona ou domperidona deuterada.

<p style="text-align: center;">Formulação 1</p> Domperidona 1% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 8</p> Domperidona 1% TRANSCUTOL® 20% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 2</p> Domperidona 1% Sebacato de dietila 15% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 9</p> Domperidona 1% Dietanolamida láurica 15% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 3</p> Domperidona 1% Adipato de di-isopropila 20% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 10</p> Domperidona 1% PEG 400 20% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 4</p> Domperidona 1% Dimetil isosorbida 15% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 11</p> Domperidona 1% Cocamida DEA 5% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 5</p> Domperidona 1% Dipropileno glicol 10% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 12</p> Domperidona 1% Ácido oleico 20% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 6</p> Domperidona 1% Hexileno glicol 12% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 13</p> Domperidona 1% PEG-7 metil éter 20% Dimetil sulfóxido qs para 100%

<p style="text-align: center;">Formulação 7</p> Domperidona 1% Carbonato de propileno 5% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 14</p> Domperidona 1% Polissorbato 80 15% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 15</p> Domperidona 1% BRIJ® L23 69 LQ 5% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 22</p> Maleato de domperidona 1% Sebacato de dietila 15% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 16</p> Domperidona 1% BRIJ® S 20 So MH 5% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 23</p> Maleato de domperidona 1% Adipato de di-isopropila 20% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 17</p> Domperidona 1% BRIJ® L4 LQ 5% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 24</p> Maleato de domperidona 1% Dimetil isosorbida 15% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 18</p> Domperidona 1% Palmitato de isoipropila 8% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 25</p> Maleato de domperidona 1% Dipropileno glicol 10% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 19</p> Domperidona 1% Ácido levulínico 5% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 26</p> Maleato de domperidona 1% Hexileno glicol 12% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 20</p> Domperidona 1% Lactato de laurila 5% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 27</p> Maleato de domperidona 1% Carbonato de propileno 5% Dimetil sulfóxido qs para 100%
<p style="text-align: center;">Formulação 21</p> Maleato de domperidona 1% Dimetil sulfóxido qs para 100%	<p style="text-align: center;">Formulação 28</p> Maleato de domperidona 1% TRANSCUTOL® 20% Dimetil sulfóxido qs para 100%

Formulação 29		Formulação 36	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
Dietanolamida láurica	15%	BRIJ® S 20 So MH	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 30		Formulação 37	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
PEG 400	20%	BRIJ® L4 LQ	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 31		Formulação 38	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
Cocamida DEA	5%	Palmitato de isoipropila	8%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 32		Formulação 39	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
Ácido oleico	20%	Ácido levulínico	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 33		Formulação 40	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
PEG-7 metil éter	20%	Lactato de laurila	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 34		Formulação 41	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
Polissorbato 80	15%	DURO-TAK® 387-2516	79%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 35		Formulação 42	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
BRIJ® L23 69 LQ	5%	DURO-TAK® 387-2516	60%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	TRANSCUTOI® 20	
		Dimetil sulfóxido	qs para 100%

Formulação 43		Formulação 49	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	68%	DURO-TAK® 387-2516	70%
Hexileno glicol	12%	Lactato de Laurila	10%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 44		Formulação 50	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	75%	DURO-TAK® 387-2516	60%
BRIJ® S 20 So MH	5%	Polissorbato 80	20%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 45		Formulação 51	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	75%	DURO-TAK® 387-2516	55%
BRIJ® L4 LQ1	5%	BRIJ® S 20 So MH	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	TRANSCUTOL®	20%
Formulação 46		Formulação 52	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	60%	DURO-TAK® 387-2516	63%
Sebacato de dietila	20%	BRIJ® S 20 So MH	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Hexileno glicol	12%
Formulação 47		Formulação 53	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	60%	DURO-TAK® 387-2516	70%
Adipato de di-isopropila	20%	BRIJ® S 20 So MH	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	BRIJ® L4 LQ	5%
Formulação 48		Formulação 59	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	70%	DURO-TAK® 387-2516	54%
Ácido levulínico	10%	Adipato de di-isopropila	20%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	BRIJ® L4 LQ	5%
		Dimetil sulfóxido	qs para 100%

Formulação 54		Formulação 60	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	55%	DURO-TAK® 387-2516	64%
BRIJ® S 20 So MH	5%	Lactato de laurila	10%
Adipato de di-isopropila	20%	BRIJ® L4 LQ	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 55		Formulação 61	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	65%	DURO-TAK® 387-2516	54%
BRIJ® S 20 So MH	5%	TRANSCUTOL®	10%
Lactato de laurila	10%	BRIJ® L4 LQ	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Sebacato de dietila	10%
Formulação 56		Formulação 62	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	54%	TRANSCUTOL®	40%
TRANSCUTOL®	20%	BRIJ® L4 LQ	5%
BRIJ® L4 LQ	5%	Sebacato de dietila	20%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 57		Formulação 63	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	5%
DURO-TAK® 387-2516	62%	TRANSCUTOL®	40%
Hexileno glicol	12%	BRIJ® L4 LQ	5%
BRIJ® L4 LQ	5%	Sebacato de dietila	20%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 58		Formulação 67	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	54%	DURO-TAK® 387-2516	64%
Sebacato de dietila	20%	TRANSCUTOL®	5%
BRIJ® L4 LQ	5%	BRIJ® L4 LQ	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Sebacato de dietila	5%
		Dimetil sulfóxido qs para 100%	

Formulação 64		Formulação 68	
Maleato de domperidona	10%	Domperidona	1%
TRANSCUTOL®	35%	DURO-TAK® 387-2516	64%
BRIJ® L4 LQ	5%	TRANSCUTOL®	5%
Sebacato de dietila	20%	BRIJ®L4 LQ	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Sebacato de dietila	5%
		Dimetil sulfóxido	qs para 100%
Formulação 65		Formulação 69	
Maleato de domperidona	1%	Maleato de domperidona	1%
DURO-TAK® 387-2516	59%	DURO-TAK® 387-2516	59%
TRANSCUTOL®	5%	TRANSCUTOL®	5%
BRIJ® L4 LQ	5%	BRIJ® L4 LQ	5%
Sebacato de dietila	5%	Sebacato de dietila	5%
Limoneno	5%	Limoneno	5%
Dimetil sulfóxido	qs para 100%	Dimetil sulfóxido	qs para 100
Formulação 66			
Maleato de domperidona	1%		
DURO-TAK® 387-2516	74%		
Limoneno	5%		
Dimetil sulfóxido	qs para 100%		

[0073] Uma modalidade é uma composição e método para o tratamento de gastroparesia com domperidona ou domperidona deuterada ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, fornecidos em uma forma de dosagem sublingual. Exemplos de formas de dosagem sublinguais incluem comprimidos sublinguais, filmes finos biocompatíveis e sprays sublinguais. Por exemplo, os comprimidos sublinguais podem ser preparados como comprimidos de desintegração rápida (RDT). Os RDT são formas de dosagem sólidas contendo um medicamento que se desintegra rapidamente (< 30 segundos) quando colocado sobre ou sob a língua, ou seja, em contato com a saliva. A formulação de domperidona ou domperidona deuterada em RDT permite a administração oral de domperidona sem água ou sem mastigação. As tecnologias de RDT comercialmente disponíveis são comprimidos liofilizados, comprimidos compactados, comprimidos moldados, pós secos por pulverização, filmes finos

e sistemas de fio de açúcar (McLaughlin et al., *Pharmaceutical Technology*, Suplemento para edição de Setembro de 2009).

[0074] Uma modalidade é uma composição e método para o tratamento de gastroparesia com domperidona ou domperidona deuterada ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, em uma formulação de nanopartículas biocompatíveis. Em uma modalidade, a domperidona ou domperidona deuterada é formulada para aplicação tópica. Em uma modalidade, a domperidona ou domperidona deuterada é formulada em e/ou sobre um filme, direta ou indiretamente. Por exemplo, a domperidona ou a domperidona deuterada podem ser formuladas para estarem contidas na matriz do filme, ou podem ser formuladas como uma camada do filme, ou podem ser formuladas em um veículo que é aplicado ao filme. O veículo pode ser uma suspensão, espuma, emulsão, etc.. Em uma modalidade, a domperidona ou a domperidona deuterada são formuladas em uma espuma aplicada topicamente. Em uma modalidade, a domperidona ou domperidona deuterada é formulada em, ligada ou associada a uma nanopartícula. Em outras modalidades, a domperidona ou domperidona deuterada é formulada como um comprimido sólido, ou em um líquido tal como um xarope, suspensão, solução ou emulsão, ou como um injetável.

[0075] As formulações de filmes finos incluem, mas não estão limitadas a, aquelas divulgadas nas Publicações de Patentes US 2014/0271788, 2014/0272220, 2014/0271787, 2014/0163060, 2014/0070440, 2014/0017299, 2013/0333831 e 2013/0220526.

[0076] As formulações de nanopartículas incluem qualquer estrutura nanométrica que inclua, mas não esteja limitada a, pontos quânticos incluindo pontos quânticos de grafeno, pontos quânticos de grafeno-óxido e pontos quânticos de grafeno-óxido de zinco, nanotubos incluindo nanotubos de grafeno e/ou nanotubos de carbono, fulerenos, fulerenos bolas de carbono (buckyballs), dendrímeros, lipossomas, aptâmeros, micelas, etc.

[0077] As formulações fornecem facilidade à adesão do paciente e aplicação de dose ideal para tratar os sintomas de gastroparesia. Será apreciado

que outros distúrbios de motilidade gástrica podem também ser tratados com as composições e métodos divulgados. "Farmaceuticamente aceitável" se refere a propriedades e/ou substâncias que são aceitáveis para o paciente de um ponto de vista farmacológico/toxicológico, e para a fabricação de produtos químicos farmacêuticos a partir de uma vantagem física/química em relação à composição, formulação, estabilidade, aceitação pelo paciente e biodisponibilidade.

[0078] Um sal farmaceuticamente aceitável inclui sais com um sais com um ácido ou base farmaceuticamente aceitável, por exemplo, ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido clorídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromídrico, iodídrico e nítrico e ácidos orgânicos, por exemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, ciclohexilsulfâmico (ciclâmico) ou p-toluenossulfônico. As bases farmaceuticamente aceitáveis incluem metal alcalino, por exemplo, sódio ou potássio e metal alcalino terroso, por exemplo, cálcio ou magnésio, hidróxidos e bases orgânicas, por exemplo, alquilaminas, arilalquilaminas e aminas heterocíclicas.

[0079] As formulações podem ser administradas oralmente sob a forma sólida, tal como um comprimido, cápsula, pastilha ou goma, ou na forma líquida como um xarope, emulsão, solução ou suspensão em um veículo aquoso ou não aquoso. Em formas sólidas, as formulações podem ser de liberação controlada ou de dissolução rápida para início rápido. As formulações também podem ser administradas por injeção, que pode ser subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa ou outros métodos de injeção. As formulações para administração por injeção podem incluir suspensões, soluções ou emulsão em veículos aquosos ou não aquosos. Outras formulações podem ser administradas por via intranasal, vaginal, retal ou transdermal. As formulações também podem ser aplicadas transmucosalmente. A preparação pode ser administrada de uma vez por dia a quatro vezes ao dia.

[0080] Em uma modalidade, uma domperidona ou solução ou suspensão de domperidona deuterada é colocada em uma embalagem blister e

liofilizada para preparar uma dose unitária. Uma suspensão liofilizada pode incluir partículas regulares, partículas micronizadas ou nanopartículas. As seguintes plataformas tecnológicas liofilizadas incluem ZYDIS® (Catalent), LYOCTM (Cephalon), PHARMAFREEZE® (SPI Pharmaceuticals), and QUICKSOLV® (Janssen).

[0081] Para um produto de RDT liofilizado para administração de sublingual, a domperidona ou domperidona deuterada, como o ingrediente farmacêutico ativo (API), é dispersa em uma matriz de um formador de estrutura polimérica, por exemplo, gelatina, e um sacarídeo, tipicamente manitol, dissolvido em água. No produto acabado, a estrutura vítrea amorfa do componente polimérico confere resistência e resiliência enquanto retém alguma flexibilidade. O grau específico de gelatina e suas características de dissolução associadas garantem um derretimento suave e rápido na boca. O manitol cristaliza durante o congelamento, fornecendo uma aparência e rigidez adequadas e garantindo que o produto seja robusto ao manuseio e transporte. O manitol é facilmente solúvel, melhorando também a textura, o sabor e a sensação na boca. A domperidona ou domperidona deuterada podem ser dissolvidas na matriz ou dispersas para formar uma suspensão homogênea para dosagem. A dosagem líquida garante boa uniformidade de dose e acomoda forças de dose extremamente baixa, por exemplo, microgramas. A força da dose em suspensão até 400 mg pode ser acomodada, e a domperidona ou domperidona deuterada é tipicamente micronizada. O tamanho de partícula é uma consideração porque as partículas > 50 µm podem parecer ásperas. Produtos de solução, devido à depressão do ponto de congelamento por API solúvel, podem acomodar doses de até 60 mg. Tanto os produtos à base de solução quanto de suspensão usam domperidona finamente dispersa ou domperidona deuterada em unidade seca, contribuindo para uma rápida dispersão e sensação de suavidade na boca. Outros excipientes, como descritos subsequentemente, podem ser incluídos. A domperidona ou domperidona

deuterada é dispensada em embalagens blister pré-formadas e rapidamente resfriada por nitrogênio líquido para congelamento rápido.

[0082] O congelamento resulta em uma rede de cristais de gelo que são sublimados durante a liofilização para produzir uma estrutura altamente porosa. Os componentes da matriz mantêm a estrutura da unidade seca, mas em contato com a umidade, a alta porosidade resulta em rápida penetração de água. A matriz se dissolve rapidamente, resultando em rápida desintegração (<10 segundos).

[0083] Após o congelamento, a domperidona ou domperidona deuterada é liofilizada, dosada e seca em embalagens blisters que são seladas fornecendo proteção física e ambiental. O produto adere ligeiramente à embalagem, resultando no movimento mínimo do produto dentro dos bolsos do blister para garantir a robustez durante o transporte. O produto é uma estrutura tipo wafer, mas com friabilidade mínima e de resistência suficiente para ser removida da embalagem sem quebra.

[0084] A estrutura semelhante a wafer das formulações de RDT liofilizadas e a alta porosidade refletem que a água é tipicamente o componente principal da formulação de dosagem, portanto, o peso do produto seco é significativamente reduzido e frequentemente ditado principalmente pela dose de domperidona ou domperidona deuterada. O limite de dose recomendada de 500 mg para RDT é provavelmente abordado para a mais alta dose de domperidona ou domperidona deuterada em formulações liofilizadas, compensado por sua rápidadesintegração.

[0085] Após a administração e rápida dispersão sobre ou sob a língua, a formulação liofilizada se reverte eficazmente para a domperidona ou solução ou suspensão de domperidona deuterada original. O comprimido de RDT liofilizado fornece, assim, a conveniência de uma forma sólida de dosagem oral com os benefícios de um produto de solução/suspensão, adequação para absorção bucal e sublingual para aumentar a biodisponibilidade diretamente na circulação sistêmica e evitando o metabolismo de primeira passagem para

minimizar metabólitos indesejáveis, e estabilidade física e química com prazo de validade comparável aos comprimidos convencionais, ou seja, 2-5 anos.

[0086] QUICKSOLV® começa com uma domperidona ou domperidona deuterada aquosa e dispersão de componente de matriz que é formada e congelada. A água é removida da matriz congelada por liofilização ou submersão em álcool (extração por solvente) para produzir uma unidade seca. O produto formado possui porosidade uniforme e resistência adequada para manuseio, com propriedades semelhantes às descritas anteriormente.

[0087] O LYOCTM começa com uma emulsão de óleo em água e é colocado diretamente em cavidades de blister seguido de secagem por congelamento. Para manter a homogeneidade durante o congelamento, os polímeros devem ser incluídos para aumentar a viscosidade da matriz para uma consistência quase pastosa para prevenir a sedimentação. A viscosidade aumentada da matriz reduz a porosidade do produto, aumentando assim os tempos de secagem por congelação e tendo um impacto negativo na desintegração.

[0088] Se não especificado aqui, as porcentagens se referem ao peso/volume.

[0089] Em uma modalidade, a liberação imediata relativamente baixa é a dose inicial, seguida pela administração de uma formulação de liberação prolongada. Em uma modalidade, 10 mg é a dose baixa de liberação imediata seguida por 20 mg-30 mg de liberação prolongada ao longo de 24 h.

[0090] Salvo indicação em contrário, uma formulação é uma forma de dosagem. Um comprimido é um exemplo não limitante de uma forma de dosagem. Dispersão e desintegração da formulação são usadas como sinônimos. Como usado aqui, o agente ativo, abreviado “ativo”, inclui domperidona, derivados de domperidona, análogos de domperidona, domperidona deuterada, etc.

[0091] O ativo inclui todas as formas da domperidona ativa, incluindo formas deuteradas de domperidona, e inclui também, mas não está limitado a,

intermediários, metabólitos, enantiômeros, polimorfos, estrutura cristalina, hidratos, estereoisômeros, sais, bases, complexos, carreadores, análogos, derivados e conjugados. Tal como usado aqui, a liberação prolongada e a liberação sustentada são geralmente usadas como sinônimos.

[0092] Cada um dentre uma microesfera e um pélete é qualquer componente discreto de uma forma de dosagem, por exemplo, um invólucro de cápsula pode ser preenchido com uma pluralidade de microesferas e/ou uma pluralidade de péletes.

[0093] As formas farmacêuticas de liberação modificada (MR) incluem, mas não estão limitadas a:

[0094] Uma formulação de liberação imediata e uma formulação de liberação retardada indicam o início da liberação do ativo em relação a administração. Uma formulação de liberação imediata indica a liberação do princípio ativo a partir da formulação, dentro de um período de tempo relativamente mais curto após a administração, por exemplo, alguns minutos ou menos. Uma formulação de liberação retardada indica que a liberação do ativo da formulação não começando dentro de um período de tempo relativamente mais curto após administração, mas em vez disso, é retardada e começa a agir ou é desencadeada após um período de tempo relativamente mais longo após administração, por exemplo, mais de uma hora.

[0095] Uma formulação de liberação rápida e uma formulação de liberação lenta indicam a taxa de liberação após o início. Quando a aplicação do ativo começa, o ativo pode ser liberado relativamente rápido ou relativamente devagar. Uma liberação rápida indica que, após o início, uma dose máxima ou de pico é atingida em um período relativamente curto de tempo. Uma liberação lenta indica que, após o início, uma dose máxima ou de pico é atingida em um período de tempo relativamente maior. Uma vez alcançada, a dose máxima pode cair, por exemplo, rapidamente, lentamente ou constante.

[0096] Uma formulação de liberação sustentada e uma formulação de liberação contínua indicam o período de liberação em curso e significa que a

liberação do ativo continua ou é sustentada durante um período de tempo prolongado após o início, tipicamente mais de uma hora, qualquer que seja a forma do perfil de liberação de dose. Por exemplo, a liberação do ativo é mantida entre um valor máximo e um valor mínimo e maior que zero por um período de tempo relativamente mais longo. Esta liberação pode estar em uma dose constante, ou em uma dose que diminui com o tempo.

[0097] Uma formulação de liberação constante indica a dose que está sendo liberada. Uma liberação constante significa que um ativo é liberado em uma dose relativamente constante durante um período de tempo moderado ou prolongado. Isto pode ser representado por um perfil de liberação de dose que é relativamente plano ou apenas suavemente inclinado após o início, ou seja, sem picos e vales altamente distintos. Assim, uma liberação constante é tipicamente mantida ou contínua, mas uma liberação sustentada ou contínua pode não ser constante.

[0098] Uma formulação de liberação pulsada indica que um agente ativo é aplicado em uma ou mais doses que oscilam entre uma dose mínima e uma dose máxima durante um período de tempo. Isto pode ser representado por um perfil de liberação de dose com um ou mais picos ou vales distintos. No entanto, duas ou mais liberações pulsadas podem produzir um perfil de sobreposição, geral ou compósita que parece ser ou é eficazmente constante. Quando duas ou mais liberações pulsadas ocorrem, pode ou não haver um período sem liberação entre os pulsos. Tipicamente, a liberação pulsada resulta na liberação de praticamente todos os ativos dentro de cerca de 60 minutos ou menos.

[0099] Uma formulação de liberação prolongada fornece queruma liberação do ativo numa faixa de dose alvo durante um período relativamente mais longo, quer um nível plasmático de fármaco dentro de uma faixa de dose alvo durante um período relativamente mais longo, sem considerar o mecanismo ou característica particular de liberação, por exemplo, como liberação sustentada, pulsada ou constante.

[0100] Um perfil de liberação para um fármaco administrado oralmente indica o modo e o momento em que uma formulação libera ou aplica o ativo no estômago, intestinos, etc. após a administração. Vários métodos são conhecidos para avaliar a liberação do fármaco e produzem perfis de liberação, incluindo testes in vitro que modelam o comportamento in vivo de uma formulação e que incluem testes de dissolução de USP para formas de dosagem sólidas de liberação controlada e de liberação controlada.

[0101] Os perfis de liberação do fármaco são distintos dos perfis plasmáticos. Um perfil plasmático indica a dose ou nível de atividade na corrente sanguínea de um mamífero, por exemplo, um paciente recebendo uma formulação de fármaco. Quando um ativo é liberado de uma formulação, por exemplo, no intestino, a quantidade de ativo presente na corrente sanguínea ao longo do tempo pode ser determinada.

[0102] Um perfil de liberação de fármaco pode ser projetado para produzir um perfil plasmático desejado ou alvo, e um perfil plasmático pode imitar um perfil de liberação. Por exemplo, embora se esperasse que uma liberação sustentada de substância ativa produzisse uma dose sustentada no plasma, e se esperasse que uma liberação pulsada produzisse um perfil plasmático pulsado (pico e vale), esse não é necessariamente o caso. A meia vida ($t_{1/2}$) do ativo na corrente sanguínea (sua taxa de decaimento) pode ser tal que um perfil plasmático sustentado ou contínuo possa resultar de um perfil de aplicação pulsada. Outros fatores também podem desempenhar um papel, como bioabsorção, biodisponibilidade e efeito de primeira passagem. O perfil plasmático produzido por um determinado perfil de liberação de ativo também pode variar de paciente para paciente.

[0103] As medidas de biodisponibilidade são conhecidas na técnica e incluem a área sob a curva de concentração no plasma-tempo (AUC), a concentração máxima (C_{max}) e o tempo até C_{max} (T_{max}).

[0104] AUC mede a área sob uma curva da concentração plasmática-tempo e representa a quantidade de fármaco absorvida após a administração de

uma dose única de um fármaco (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Editor Gennaro 2000, p. 999).

[0105] $C_{m\acute{a}x}$ representa a concentração plasmática máxima obtida após a administração do fármaco por via oral (Remington, página 999). Uma administração oral de fármaco resulta em uma $C_{m\acute{a}x}$, mas pode resultar em mais de um pico de concentração plasmática, por exemplo, após a administração de uma formulação de dose pulsada.

[0106] $T_{m\acute{a}x}$ é a quantidade de tempo necessária para atingir a $C_{m\acute{a}x}$ após a administração oral do fármaco e está relacionada com a taxa de absorção do ativo (Remington página 999).

[0107] Um “polímero potencializador de solubilidade” ou “polímero inibidor de cristalização” se refere a um polímero solúvel em água capaz, em concentrações adequadas, de formar uma dispersão sólida, como aqui definida, de uma meclizina fracamente básica no polímero potencializador de solubilidade, por exemplo, primeiro dissolvendo tanto o fármaco como o polímero no mesmo sistema de solvente, e depois removendo o solvente sob condições apropriadas. O fármaco fracamente básico é mantido substancialmente como uma dispersão molecular ou em forma amorfa durante o armazenamento, transporte e distribuição comercial da composição contendo a dispersão sólida do polímero potencializador de solubilidade e fármaco fracamente básico.

[0108] Um revestimento de “liberação controlada” abrange revestimentos que retardam a liberação, sustentam a liberação, impedem a liberação e/ou prolongam a liberação de um fármaco a partir de uma partícula revestida com um revestimento de liberação controlada. O termo “liberação controlada” engloba “liberação sustentada”, “liberação retardada” e “liberação pulsada temporizada”, assim um “revestimento de liberação controlada” abrange um revestimento de liberação sustentada, um revestimento de liberação pulsada cronometrado ou revestimento “retardado”.

[0109] Um “polímero entérico” se refere a um polímero sensível ao pH que é resistente ao suco gástrico (isto é, relativamente insolúvel nos baixos

níveis de pH encontrados no estômago), e que se dissolve nos níveis mais altos de pH encontrados no trato intestinal.

[0110] “Liberação imediata”, em referência a uma composição farmacêutica que pode ser uma forma de dosagem ou um componente de uma forma de dosagem, se refere a uma composição farmacêutica que libera mais que ou igual a cerca de 50% do ativo, em outra modalidade mais que 75% do ingrediente ativo, em outra modalidade mais que cerca de 90% do ingrediente ativo, e em outras modalidades mais que cerca de 95% da substância ativa dentro de cerca de uma hora após a administração da forma de dosagem. O termo também pode se referir a composições farmacêuticas em que a liberação relativamente rápida de ativo ocorre após um período de tempo em que ocorre pouca ou nenhuma liberação do ativo.

[0111] Uma “microesfera de liberação imediata (IR)” ou “partícula de liberação imediata” se refere geralmente a uma microesfera ou partícula contendo ativo que exhibe propriedades de “liberação imediata” em relação ao ativo.

[0112] Uma “microesfera de liberação sustentada (SR)” ou “partícula de liberação sustentada” se refere geralmente a uma microesfera ou partícula contendo um revestimento SR disposto sobre um núcleo contendo substância ativa.

[0113] Um “revestimento retardado” ou “revestimento de liberação pulsátil temporizada” (TRP) se refere a um revestimento de liberação controlada que combina polímeros insolúveis em água e entéricos; um revestimento de TPR, por si só, fornece um pulso de liberação imediata do ativo após um faixa de tempo predeterminado. Uma microesfera de liberação sustentada (TSR) com um revestimento de TPR disposto sobre um revestimento de barreira (revestimento SR) fornece um perfil de liberação ativa sustentada após um tempo de latência predeterminado.

[0114] Uma “microesfera de liberação retardada (DR)” ou “partícula de liberação retardada” se refere geralmente a um núcleo contendo substância

ativa. Um revestimento de DR se refere a um revestimento de liberação controlada compreendendo um polímero entérico, opcionalmente em combinação com um plastificante.

[0115] Uma “microesfera de liberação controlada (CR)” ou “partícula de liberação controlada” se refere geralmente a um núcleo contendo ativo tendo um revestimento interno de SR opcionalmente seguido por um revestimento externo de DR ou TPR ou um revestimento interno de TPR seguido por um revestimento de DR externo.

[0116] “Tempo de latência” se refere a um período de tempo em que menos de cerca de 10% do ativo é liberado de uma composição farmacêutica após a ingestão da composição ou uma forma de dosagem compreendendo a composição, ou após exposição da composição ou forma de dosagem compreendendo a composição ou após a exposição da composição ou forma de dosagem compreendendo a composição, ao(s) fluido(s) corporal(is) simulado(s), por exemplo, avaliados com um aparelho de USP usando um meio de dissolução de dois estágios (primeiras 2 horas em 700 mL de HCl 0,1 N a 37°C seguido por teste de dissolução a pH 6,8 obtido pela adição de 200 mL de um modificador de pH).

[0117] “Disposto sobre”, por exemplo, em referência a um revestimento sobre um substrato, se refere à localização relativa, por exemplo, do revestimento em referência ao substrato, mas não requer que o revestimento esteja em contato direto com o substrato. Por exemplo, um primeiro revestimento “disposto sobre” um substrato pode estar em contato direto com o substrato, ou um ou mais materiais ou revestimentos intervenientes podem ser interpostos entre o primeiro revestimento e o substrato. Por exemplo, um revestimento de SR disposto sobre um núcleo contendo o ativo pode se referir a um revestimento de SR depositado diretamente sobre o núcleo contendo o ativo ou cristal de ácido ou núcleo contendo o ácido, ou pode se referir a um revestimento de SR depositado em um revestimento de selagem protetor depositado no núcleo contendo o ativo.

[0118] Uma “camada de selagem” ou “revestimento de selagem protetora” se refere a uma membrana protetora disposta sobre uma partícula de núcleo contendo ativo de um revestimento de polímero funcional, protegendo a partícula contra abrasão e atrito durante o manuseio e/ou minimizando a estática durante o processamento.

[0119] Um “comprimido de desintegração oral” ou “ODT” se refere a um comprimido que se desintegra rapidamente na cavidade oral após a administração sem mastigação. A taxa de desintegração pode variar, mas é mais rápida que a taxa de desintegração das formas de dosagem sólidas convencionais (por exemplo, comprimidos e cápsulas) que se destinam a ser engolidas imediatamente após a administração, ou mais rápidas do que a taxa de desintegração das formas de dosagem sólidas mastigáveis, quando testadas, por exemplo, com o método de teste USP <701>.

[0120] O termo “desintegra-se substancialmente” se refere a um nível de desintegração que corresponde a pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90% ou cerca de 100%. % de desintegração. “Desintegração” distingue-se de “dissolução”; “desintegração” se refere à quebra ou perda de coesão estrutural de, por exemplo, as partículas constituintes que compreendem um comprimido, enquanto “dissolução” se refere à solubilização de um sólido em um líquido, por exemplo, a solubilização de um fármaco em solventes ou fluidos gástricos.

[0121] Um “polímero insolúvel em água” é um polímero que é insolúvel ou muito pouco solúvel em meio aquoso, independentemente do pH, ou em uma ampla faixa de pH (por exemplo, pH 0 a pH 14). Um polímero que intumescce, mas não se dissolve em meio aquoso pode ser “insolúvel em água”.

[0122] Um “polímero solúvel em água” é um polímero que é solúvel, isto é, uma quantidade significativa se dissolve, em meio aquoso, independentemente do pH.

[0123] Um “polímero entérico” é um polímero que é solúvel, isto é, uma quantidade significativa se dissolve, sob condições intestinais; isto é, em meio aquoso sob condições neutras a alcalinas e insolúveis em condições ácidas (isto é, pH baixo).

[0124] Um “polímero entérico invertido” ou “polímero gastrossolúvel” se refere a um polímero que é solúvel sob condições ácidas e insolúvel em condições neutras e alcalinas.

[0125] Salvo indicação em contrário, a quantidade dos vários revestimentos ou camadas aqui descritos (o “peso do revestimento”) é expressa como a porcentagem de ganho de peso das partículas ou microesferas fornecidas pelo revestimento seco, em relação ao peso inicial das partículas ou microesferas antes do revestimento. Assim, um peso de revestimento de 10% se refere a um revestimento seco que aumenta em 10% o peso de uma partícula.

[0126] A bioequivalência é a ausência de uma taxa e extensão significativamente diferentes de absorção na disponibilidade do ingrediente ativo quando administrado na mesma dose sob condições similares. A bioequivalência pode ser medida por parâmetros farmacocinéticos, por exemplo, AUC e C_{máx}.

[0127] Uma modalidade é uma formulação oral que contém uma formulação de liberação modificada (MR). Nesta modalidade, uma forma de dosagem única contém tanto uma forma de dosagem de liberação imediata (IR) como uma forma de dosagem de liberação prolongada (XR). Como usado aqui, uma forma de dosagem de liberação imediata libera o ativo imediatamente após administração. Como usado aqui, uma forma de dosagem de liberação prolongada abrange formas de liberação retardada, de liberação temporizada, de liberação controlada ou de liberação sustentada. Como usado aqui, uma forma de dosagem de liberação prolongada libera o ativo a uma taxa predeterminada ao longo do tempo, de modo a manter uma concentração constante de fármaco durante um período específico de tempo com efeitos secundários mínimos. As formulações de liberação prolongada podem ser obtidas através de uma variedade de formulações, como descrito

subsequentemente com exemplos ilustrativos, mas não limitantes, incluindo conjugados poliméricos com as formulações ativas e lipossomais do ativo.

[0128] O sistema de aplicação pode compreender um núcleo, semente ou matriz que pode ou não ser carregado com o ativo, e uma ou mais camadas de revestimento compreendendo o ativo e/ou compreendendo uma camada tendo características de liberação que controlam as características de liberação e de início do ativo. O núcleo, semente ou matriz podem ser preparados ou obtidos comercialmente. Como apenas um exemplo, pode haver um núcleo de celulose microcristalina ou açúcar, com uma matriz hidrofílica feita, por exemplo, de hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropil celulose (HPC), poli (óxido de etileno), poli (álcool vinílico), goma xantana, carbômero, carragenina, zooglan, etc..

[0129] As camadas de revestimento podem fornecer liberação imediata, liberação pulsada retardada ou liberação sustentada. A liberação imediata do ativo da camada de liberação imediata pode ser, por exemplo, utilizando uma camada muito fina ou revestimento em que os fluidos gástricos podem penetrar rapidamente, facilitando a lixiviação do ativo; ou incorporando o ativo em uma mistura que inclui um ligante de suporte ou outro material inerte que dissolve e libera prontamente um fluido gástrico; ou usando um ligante de suporte ou outro material inerte que se desintegra rapidamente em contato com o fluido gástrico, com o material e o ativo rapidamente se dispersando no fluido gástrico como pequenas partículas. Esses materiais de desintegração e dispersão rápida incluem, por exemplo, lactose e celulose microcristalina. A hidroxipropil metilcelulose é um exemplo de um agente de suspensão e ligante.

[0130] Os revestimentos entéricos para o componente de liberação pulsada retardada podem ser dependentes do pH ou independentes do pH. Os revestimentos entéricos para o componente de liberação sustentada são dependentes do pH. Um revestimento dependente do pH é ativado para liberar o fármaco dentro de uma faixa de pH conhecida, que normalmente é combinada

com o pH local do ambiente onde a liberação retardada é desejada. Exemplos de revestimentos dependentes de pH incluem ftalato de acetato de celulose, trimelitato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato ftalato de polivinila, carboximetilcelulose, ésteres metílicos de ácido metacrílico/ácido metacrílico c-polimerizado tais como, por exemplo, materiais conhecidos sob o nome comercial EUDRAGIT® L12.5, L100, ou EUDRAGIT® S12.5, S100 ou compostos semelhantes usados para obter revestimentos entéricos. As dispersões ou re-dispersões poliméricas coloidais aquosas também podem ser aplicadas, por exemplo, EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, EUDRAGIT® preparation 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D e 30DP (BASF); EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical).

[0131] Exemplos de formulações farmacêuticas comercialmente disponíveis utilizando um sistema entérico na forma de um revestimento ou camada para evitar que o ativo se dissolva no estômago incluem CYMBALTA® (duloxetina HCl, Lilly Indianapolis IN), NEXIUM® (esomeprazol, AstraZeneca LP), ACIPHEX® (rabeprazol sódico, Eisai Inc. e Ortho-Mc-Neil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.), ASACOL® HD (me-salamina, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc.), LIALDA® (mesalamina, Shire US), PENTASA® (me-salamina, Shire US), ENTECORT® EC (cápsulas de budesonida, AstraZeneca), LAMICTAL® XR (comprimido de lamotrigina, GlaxoSmithKline), KAPIDEX® (dexlansoprazol, Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.), CREON® (cápsulas de pan-creatina, Solvay S.A), ULTRASE® (cápsulas de pancrelipase, Axcan Pharma US), PROTONIX® (pantoprazole, Pfizer) DEPAKOTE® (divalproex sódico, Abbott Laboratories), PRILOSEC® (omeprazol, AstraZeneca), PREVACID® (lanzoprazol, Novartis Consumer Health), ARTHOTEC® (diclofenaco sódico, Pfizer); STAVZOR® (ácido valproico, Noven Therapeutics), TRILIPIXI 4 (cápsulas de liberação retardada de ácido fenofíbrico, Abbott Laboratories), e VIDEX® EC (didanosine, Bristol-Myers Squibb).

[0132] Uma composição farmacêutica resistente ao álcool usa um “protetor de álcool” para prevenir ou retardar o “despejo” induzido pelo etanol do agente ativo da forma de dosagem que poderia causar liberação excessiva de uma dose de domperidona ou domperidona deuterada no paciente, que poderia então produzir uma maior $C_{máx}$, potencialmente causando prolongamento QT. Com uma composição resistente ao álcool, o despejo da dose é evitado, aliviando essa preocupação de segurança. O protetor de álcool pode ser um material único, por exemplo, um polímero, ou uma combinação de materiais, por exemplo, combinação de polímeros, em uma solução de excipiente. O protetor de álcool é depositado em uma camada ou revestimento, ou está na forma de uma matriz. Nas modalidades alternativas. Os materiais protetores de álcool incluem, mas não estão limitados a, ftalato de acetato de celulose de base orgânica, copolímero de metacrilato de amônio, copolímero de éster de metacrilato, copolímero de ácido metacrílico, amidos naturais e sintéticos, óxidos de polialquileno e celulosas naturais e sintéticos incluindo celulosas modificadas tais como hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropil celulose (HPC) hidroximetil celulose (HMC), metilcelulose (MC), hidroxietilcelulose (HEC) e carboximetilcelulose (CMC), ceras tais como ceras de insetos e animais, ceras vegetais, ceras minerais, ceras de petróleo e ceras sintéticas. Em uma modalidade, o protetor de álcool é um ftalato de acetato de celulose de base orgânica astman C-A-P® ou Cellacelate, NF (Eastman Chemical Company, Kingsport TN USA). O protetor de álcool pode estar presente na formulação em uma quantidade suficiente para conferir resistência ao álcool a uma dada concentração de etanol, por exemplo, adicionado em uma quantidade de 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% e 500% em peso.

[0133] Em uma modalidade, a composição ativa compreende uma pluralidade de partículas de CR e de IR, em que cada uma das partículas de CR compreende um núcleo revestido com uma camada de polímero insolúvel em água, seguida por uma camada de revestimento compreendendo um polímero

entérico opcionalmente em combinação com um polímero insolúvel em água, em que o núcleo compreende domperidona e um ligante polimérico farmacologicamente aceitável, seguido por uma primeira camada de revestimento compreendendo um polímero insolúvel em água opcionalmente em combinação com um polímero solúvel em água e um segundo revestimento opcional de um polímero entérico opcionalmente em combinação com um polímero insolúvel em água.

[0134] Uma modalidade tem uma pluralidade de partículas de CR e de IR. A partícula de CR compreende um núcleo revestido com uma camada de polímero insolúvel em água, seguido por uma camada de revestimento compreendendo um polímero entérico opcionalmente em combinação com um polímero insolúvel em água; o núcleo compreendendo o ativo e um ácido orgânico farmacologicamente aceitável (por exemplo, ácido fumárico) separados um do outro pelo menos por uma camada de SR. Cada uma das partículas de IR compreende o ativo em combinação com excipientes adequados. Em certas modalidades, a composição compreende o ácido orgânico potencializador da solubilidade que é capaz de criar um microambiente de pH ácido dentro da microesfera revestida para solubilizar o ativo antes da sua liberação em um ambiente de pH hostil do trato intestinal onde o fármaco é praticamente insolúvel.

[0135] Em uma modalidade, as partículas de CR compreendem um núcleo inerte (por exemplo, uma esfera de açúcar, microesfera celulósica, etc.) revestida sequencialmente com um ácido orgânico farmacologicamente aceitável (por exemplo, ácido succínico) e um ligante farmacologicamente aceitável (por exemplo, hidroxipropil celulose); uma camada de SR (por exemplo, compreendendo um polímero insolúvel em água farmacologicamente aceitável, tal como etil celulose, plastificado opcionalmente com um plastificante farmacologicamente aceitável, tal como citrato de trietila ou polietileno glicol); uma camada de ativo e um ligante farmacologicamente aceitável (por exemplo, povidona); uma camada de selagem opcional (por exemplo, compreendendo um polímero solúvel em água, tal como hidroxipropil metilcelulose); e uma camada

de SR compreendendo um polímero insolúvel em água, tal como etil celulose (EC-10) e um polímero entérico tal como o ftalato de hipromelose, HP-55 e um plastificante farmacologicamente aceitável opcional tal como citrato de trietila (TEC).

[0136] Um revestimento independente de pH inclui materiais suscetíveis à ativação enzimática por azo-redutases em bactérias intestinais (isto é, azo-polímeros) ou materiais suscetíveis à degradação por polissacaridases no cólon (polissacarídeos naturais). Exemplos não limitantes de azo-polímeros incluem copolímeros de metacrilato de 2-hidroxietila (HEMA) e metacrilato de metila (MMA). Exemplos não limitantes de polissacarídeos naturais incluem amilose, quitosana, cronditina, dextrana e xilana.

[0137] Um “polímero entérico” é um polímero com um peso molecular médio ponderal (MW) equivalente em poliestireno de cerca de 50.000 a 150.000 e contendo grupos carboxila que permanecem insolúveis a um pH abaixo de cerca de pH 4 (faixa de pH gástrico), mas que se ionizam e assim, fazem com que o polímero se dissolva, a um pH acima de cerca de 5,0 (faixa de pH intestinal). O polímero entérico pode ser formador de filme, por exemplo, ftalato de acetato de celulose (C-A-P), trimelitato de acetato de celulose (C-A-T), ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP), copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, succinato acetato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS) e acetato ftalato de polivinila (PVAP). O MW de HPMCP pode estar entre 80.000 e 110.000, ou entre 95.000 e 100.000. O MW para C-A-P pode estar entre 55.000 e 75.000, ou entre 68.000 e 80.000.

[0138] O componente de liberação sustentada pode incluir revestimentos de liberação sustentada, matrizes de liberação sustentada e sistemas osmóticos de liberação sustentada. Os revestimentos de liberação sustentada podem ser preparados utilizando um polímero insolúvel em água, uma combinação de polímeros insolúveis em água ou uma combinação de polímeros insolúveis em água e solúveis em água. Polímeros de liberação

sustentada convencionais são conhecidos pelos versados na técnica podem ser usados para a matriz de liberação sustentada.

[0139] Revestimentos de liberação sustentada exemplificadores incluem acetato de polivinila, acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, propionato de acetato de celulose, etilcelulose, ácidos graxos e ésteres dos mesmos, álcoois alquílicos, ceras, zeína (prolamina de milho) e dispersões poliméricas aquosas tais como EUDRAGIT® RS e RL30D, EUDRAGIT® NE30D, AQUACOAT®, SURELEASE®, KOLLICOAT® SR30D e látex de acetato de celulose.

[0140] Os péletes ou microesferas podem ser feitos de quaisquer materiais farmacologicamente aceitáveis, com base na compatibilidade com as propriedades ativas e físico-químicas dos péletes ou microesferas.

[0141] Os ligantes incluem derivados de celulose, tais como metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinila, etc.

[0142] Os agentes de desintegração incluem amido de milho, amido pré-gelatinizado, carboximetilcelulose reticulada (AC-DI-SOL®), amido glicolato de sódio (EXPLATAB®), polivinilpirrolidona reticulada (PLASDONE XL®), etc.

[0143] Os agentes de carga incluem lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, dextrano, amidos, sacarose, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloreto de sódio, polietileno glicol, etc.

[0144] Os surfactantes incluem o lauril sulfato de sódio, o monooleato de sorbitano, o monooleato de polioxietileno sorbitano, os sais biliares, o monoestearato de glicerila, a linha PLURONIC® (BASF), etc.

[0145] Os solubilizantes incluem ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido glutárico, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, etc.

[0146] Estabilizadores incluem agentes antioxidantes, tampões, ácidos, etc.

[0147] As informações a seguir ilustram métodos de fabricação exemplificadores, mas não limitantes.

[0148] O núcleo pode ser preparado por extrusão-esferonização, granulação de alto cisalhamento, solução ou suspensão de estratificação,

[0149] Na extrusão-esferonização, o ativo e outros aditivos são granulados pela adição de uma solução ligante. A massa úmida é passada através de uma extrusora equipada com um determinado tamanho de tela. Os extrudados são esferonizados em um marumerizador. Os grânulos resultantes são secos e peneirados.

[0150] Na granulação de alto cisalhamento, o ativo e outros aditivos são misturados a seco, em seguida a mistura é umidificada pela adição de uma solução ligante em um granulador/misturador de alto cisalhamento. Os grânulos são amassados após a umidificação pelas ações combinadas de mistura e moagem. Os grânulos ou péletes resultantes são secos e peneirados.

[0151] Em camadas de solução ou suspensão, uma solução ou dispersão de fármaco com ou sem ligante é pulverizada nas sementes de partida com um certo tamanho de partícula em um processador de leito fluidizado ou outro equipamento adequado, revestindo assim o ativo na superfície das sementes iniciais. Os péletes carregados com ativos são secos.

[0152] As partículas do núcleo têm um diâmetro que varia entre cerca de 50 microns a 1500 microns, de preferência, 100 microns a 800 microns. As partículas do núcleo podem ser revestidas em um aparelho de leito fluidizado com uma sequência alternada de camadas de revestimento. O núcleo pode ser revestido diretamente com uma camada ou camadas do ativo, e/ou o ativo pode ser incorporado no material do núcleo. Uma camada de separação ou protetora pode ser adicionada no topo da camada contendo ativo, e/ou entre as camadas ativas. Uma camada de separação ou protetora pode ser adicionada à superfície do núcleo carregado com o ativo, e então a camada de liberação sustentada ou pulsada retardada entérica pode ser revestida sobre ela. Outra camada de ativo também pode ser adicionada à camada sustentada ou pulsada retardada

entérica para aplicar uma dose inicial. Uma camada de revestimento protetora pode ser aplicada imediatamente do lado de fora de um núcleo ativo ou um núcleo de camada de ativo, por técnicas de revestimento convencionais usadas na técnica, tais como revestimento em panela ou revestimento em leito fluidizado, utilizando soluções de polímeros em água ou solventes orgânicos adequados, ou dispersões poliméricas aquosas. Materiais adequados para a camada protetora incluem derivados de celulose tais como hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinila, dispersões aquosas de etilcelulose (AQUACOAT®, SURELEASE®), EUDRAGIT® RL 30D, OPADRY®, acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, propionato de acetato de celulose, etil celulose, ácidos graxos e ésteres dos mesmos, ceras, zeína e dispersões poliméricas aquosas como EUDRAGIT® RS e RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, AQUACOAT®, SURELEASE® e/ou látex de acetato de celulose, sozinhos ou combinados com polímeros hidrofílicos tais como hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose (KLUCEL®, Hercules Corp.), hidroxipropil metilcelulose (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), polivinilpirrolidona, etc. Os níveis de revestimento variam entre cerca de 1% p/p e cerca de 6% p/p, de preferência, cerca de 2% p/p a cerca de 4% p/p.

[0153] A camada de revestimento de liberação sustentada ou de liberação pulsada retardada é aplicada ao núcleo, com ou sem revestimento de selagem, por meio de técnicas de revestimento convencionais conhecidas na técnica, por exemplo, revestimento em panela ou revestimento em leito fluido, utilizando soluções de polímeros em água ou solventes orgânicos adequados, ou utilizando dispersões poliméricas aquosas. Os revestidores adequados são conhecidos na técnica, por exemplo, polímeros sensíveis ao pH comercialmente disponíveis de modo que o ativo não é liberado no ambiente ácido estomacal (pH <4,5), mas é liberado e se torna disponível quando a camada sensível ao pH se dissolve a um pH mais alto, após um certo tempo de latência, ou após a unidade passar pelo estômago.

[0154] Os polímeros entéricos para o componente de liberação pulsada retardada e componente de liberação sustentada incluem, por exemplo, ftalato de acetato de celulose, trimelitato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, ftalato de acetato de polivinila, carboximetilcelulose, ésteres metílicos de ácido metacrílico /ácido metacrílico copolimerizado tais como, por exemplo, materiais conhecidos como EUDRAGIT® L12.5, L100 ou EUDRAGIT® S12.5, S100 ou compostos semelhantes usados para obter revestimentos entéricos. Podem também ser aplicadas dispersões ou re-dispersões poliméricas coloidais aquosas, por exemplo, EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, EUDRAGIT® preparação 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLICOAT MAE® 30D and. 30DP (BASF); EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical).

[0155] Os polímeros entéricos de liberação pulsada retardada e de liberação sustentada podem ser modificados misturando os com outros produtos de revestimento conhecidos que não são sensíveis ao pH, por exemplo, ésteres de ácido metacrílico neutro com uma pequena porção comercialmente disponível como EUDRAGIT® RS e EUDRAGIT® RL; uma dispersão de éster neutra sem quaisquer grupos funcionais comercialmente disponíveis como EUDRAGIT® NE30D; e outros produtos de revestimento independentes de pH.

[0156] O componente modificador da camada protetora usado sobre o revestimento de liberação pulsada entérica retardada ou de liberação sustentada pode incluir uma camada de barreira de penetração de água (polímero semipermeável) que pode ser revestida sucessivamente após o revestimento entérico para reduzir a taxa de penetração de água através da camada de revestimento entérico e assim aumentar o tempo de latência da liberação do ativo. O revestimento é realizado conforme descrito anteriormente.

[0157] Uma camada de revestimento protetora ou corante pode opcionalmente ser aplicada. OPADRY®, OPADRY II® (COLORCON®) e as cores correspondentes e incolores da COLORCON® podem proteger os péletes

de serem pegajosos e fornecer cores ao produto. Em uma modalidade, a repintura de cor ou protetor variam entre 1% p/p e 6% p/p, de preferência, cerca de 2% p/p a cerca de 3% p/p. O talco também pode ser usado.

[0158] Os componentes podem ser incorporados na fórmula de repintura, por exemplo, para facilitar e fornecer uma liberação ainda mais rápida. Tais componentes incluem, por exemplo, plastificantes incluindo citrato de acetiltrieta, citrato de trieta, citrato de acetiltribut, sebacato de dibut, triacetina, polietileno glicólico, propileno glicol, etc.; lubrificantes incluindo talco, dióxido de sílica coloidal, estearato de magnésio, estearato de cálcio, dióxido de titânio, silicato de magnésio, etc.

[0159] A composição pode ser incorporada em cápsulas de gelatina dura, sozinha ou com excipientes adicionais. A composição pode ser incorporada em um comprimido, por exemplo, por incorporação em uma matriz de comprimido que rapidamente dispersa as partículas após a ingestão. Para evitar a destruição de partículas durante o processo de produção de comprimidos, é necessário um agente de carga/ligante, por exemplo, celulose microcristalina (AVICEL®), polissacarídeo de soja (EMCOSOY®), amidos pré-gelatinizados (STARCH® 1500, NATIONAL® 1551) e polietileno glicólico (CARBOWAX®), presentes na faixa de cerca de 5% p/p a cerca de 75% p/p, com uma faixa preferencial de cerca de 25% p/p a cerca de 50% p/p.

[0160] Os excipientes incluem tipicamente, mas não estão limitados a, um ou mais filtros inertes incluindo celulose microcristalina, polissacarídeos de soja, fosfato de cálcio di-hidratado, sulfato de cálcio, lactose, sacarose, sorbitol, etc; um ou mais materiais que conferem fluxo a pós incluindo dióxido de silício fumado, sílica gel, estearato de magnésio, estearato de cálcio, etc.; um ou mais lubrificantes para assegurar a formação de comprimidos adequada incluindo polietileno glicol, leucina, benato de glicerila, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, e vegetal hidrogenado, etc. presentes na faixa de cerca de 0,1% p/p a cerca de 10% p/p, com uma faixa preferencial de cerca de 0,3% p/p a cerca de 3,0% p/p.

[0161] Os desintegrantes são adicionados para dispersar as microesferas quando o comprimido é ingerido. Os desintegrantes incluem, mas não se limitam a, carboximetilcelulose de sódio reticulada (AC-DI-SOL®), amido glicolato de sódio (EXPLOTAB®, PRIMOJEL®), polivinilpolipirrolidona reticulada (PLASDONE-XL®), etc. presentes na faixa de cerca de 3% p/p a cerca de 15% p/p, com uma faixa preferencial de cerca de 5% p/p a cerca de 10% p/p.

[0162] Em uma modalidade, os comprimidos são formados a partir de partículas que são introduzidas em um misturador com AVICEL®, desintegrantes e lubrificante, misturados durante um tempo definido (minutos) para obter uma mistura homogênea e depois a mistura é colocada na tremonha de uma prensa de comprimidos com que os comprimidos são compactados. A força de compressão usada é adequada para formar um comprimido, mas não para fraturar as microesferas ou revestimentos.

[0163] Um comprimido pode ser construído em três camadas, onde o componente de liberação imediata é misturado a seco, e os componentes de liberação pulsada retardada e de liberação sustentada são granulados por via úmida. O comprimido é então formado em uma compressão de uma camada ou de três camadas. Após a dissolução das camadas, cada componente é liberado e atua como formulado: por exemplo, as partículas de liberação imediata fornecem liberação imediata, as partículas de liberação pulsada retardada fornecem liberação pulsada retardada e as partículas de liberação sustentada fornecem liberação sustentada após um tempo de latência.

[0164] Uma modalidade da invenção é uma formulação de domperidona ou domperidona deuterada oral que contém, em uma forma de dosagem única, tanto uma forma de liberação imediata como uma forma de liberação prolongada. Uma modalidade da invenção é uma formulação de domperidona ou domperidona deuterada oral que contém, em uma forma de dosagem única, tanto uma forma de liberação imediata como uma forma de liberação prolongada.

[0165] Uma forma de dosagem de domperidona ou domperidona deuterada que combina uma formulação de liberação imediata de 10 mg, variando de 5 mg a 20 mg, e uma formulação de liberação prolongada de 20 mg, variando de 10 mg a 80 mg, fornece a liberação do agente ao paciente continuamente ao longo de um período de 12 horas. Uma tal formulação de dosagem fornece terapia ao longo de 12 horas com uma única dose do paciente, fornecendo conveniência ao paciente e terapia prolongada, por exemplo, um paciente pode benéficamente experimentar uma noite completa de sono, um dia de trabalho completo, um dia de lazer completo, etc., sem sintomas.

[0166] Nas modalidades, a formulação inventiva contém uma porção ou componente de liberação imediata (IR) da composição, e uma porção ou componente de liberação prolongada (XR), ou combinações dos mesmos. A porção de liberação imediata fornece 100% da dose de liberação imediata em menos de cerca de uma hora e a porção de liberação prolongada administra a dose de liberação prolongada ao longo de um período de 12 horas.

[0167] Um perfil de dissolução típico, também denominado perfil de liberação, de domperidona é mostrado na FIG. 2. A porcentagem de liberação de fármaco se aproxima de 100% em menos de uma hora ou dentro de uma hora na porção de liberação imediata do sistema de aplicação, e cerca de 100% dentro de 12 horas ou menos de 12 horas para a porção de liberação prolongada do sistema de aplicação. A FIG. 3 é um diagrama esquemático de uma concentração de plasma simulada da domperidona, onde a concentração de fármaco no plasma a partir dos picos da porção de liberação imediata a cerca de duas vezes a concentração ao mesmo tempo que o fármaco a partir da porção de liberação prolongada atinge um patamar, de cerca da metade disso a partir da porção de liberação imediata.

[0168] Em uma modalidade, o ativo pode ser administrado por via retal. A administração retal do ativo pode ser de 10 mg a 20 mg, três vezes ao dia. A administração retal pode ser feita por uma formulação de supositório. Na

modalidade, a formulação é administrada por via retal, por exemplo, por supositório.

[0169] A composição pode ter uma variedade de formas ou sistemas de aplicação. As seguintes formulações podem ser usadas, estas são apenas exemplificadoras e não limitantes. As formulações orais incluem um comprimido, cápsula, sachê, gel mole, líquido, gel, tira, filme, pó, grânulo, gel, liberação pulsátil, núcleo revestido, forma de liberação prolongada retardada, forma de fármaco em bandas, forma de liberação sustentada, cápsula de comprimido, granulação cápsula, comprimido em camadas, etc., incluindo combinações destes, por exemplo, uma cápsula de comprimido, um comprimido revestido com gelatina (caplet) de granulação, um comprimido em camadas, etc. com um ativo e, pelo menos, um excipiente farmacologicamente aceitável.

[0170] Uma formulação em comprimido é conhecida de um versado na técnica. O comprimido pode ser de qualquer forma ou tamanho conveniente para administração oral, por exemplo, circular, elíptica, etc. Em uma modalidade, o comprimido pode ser para liberação imediata (IR), liberação prolongada (XR), ou combinações dos mesmos. O comprimido pode ser um comprimido de duas camadas contendo camadas de IR e de XR adjacentes entre si (FIG. 4); um comprimido de três camadas contendo ambas as camadas de IR e XR separadas por uma camada de tampão farmacologicamente aceitável (FIG. 5); ou um comprimido de XR contendo o ativo na camada da matriz e revestido com uma camada de IR de ativo (FIG. 6).

[0171] A composição pode também ser fornecida em outras formas de aplicação, por exemplo, uma cápsula contendo um comprimido de IR, um plugue e um comprimido de XR dentro de um sistema de aplicação de fármacos osmóticos para aplicação controlada da composição durante 12 horas (FIG. 7); uma cápsula contendo microesferas de IR e microesferas de XR misturadas nas proporções apropriadas (FIG. 8); uma cápsula contendo minicomprimidos de IR misturados com minicomprimidos de XR (FIG. 9); uma cápsula contendo grânulos de IR e grânulos de XR que são revestidos com polímeros de liberação

prolongada (FIG. 10); uma cápsula contendo microesferas de XR que são revestidas com uma camada de IR (FIG. 11), etc. Outras formas de aplicação do ativo podem ser um comprimido contendo grânulos de IR e microesferas de XR revestidas que estão embutidas no comprimido (FIG. 12); um comprimido compactado contendo um comprimido de XR embutido no comprimido de IR (FIG. 13); ou um comprimido de XR suspenso em uma solução de fármaco líquido de liberação imediata dentro de uma cápsula (FIG. 14).

[0172] Outra forma de aplicação é um sachê. Um sachê pode conter uma mistura de grânulos ou microesferas de IR e de XR (FIG. 15), ou pode conter uma mistura de grânulos de IR efervescentes e grânulos de XR revestidos (FIG. 16).

[0173] Outros sistemas de liberação de pulsos imediata, prolongada, ou sustentada modificada e retardada são descritos em cada uma das seguintes referências: Publicações US 2005/0095295, 2005/0106247 e 2007/0264323; e as patentes US 6.126.969 e 8.211.465. Como um exemplo, a publicação US 2005/0106247 descreve um fármaco (cloridrato de ciclobenzaprina) em partículas de liberação prolongada, tais como microesferas, péletes, grãos, etc. tendo um revestimento de liberação prolongada compreendendo um polímero insolúvel em água e/ou um polímero solúvel em água, e algumas das partículas estão contidas em uma cápsula de gelatina. Como outro exemplo, a publicação US 2007/0264323 descreve o sistema de aplicação para um fármaco (ADDERALL®) tais como microesferas dentro de cápsulas, comprimidos ou sachês incluindo camadas de revestimento, componentes de liberação pulsada retardada, formulações de liberação imediata, formulações de liberação intermediária, formulações de liberação sustentada e cápsulas de liberação controlada. A Patente US 6.126.969 descreve sistemas de aplicação para um fármaco (acetaminofeno) tal como uma combinação de partículas de fármaco revestidas e não revestidas para uma forma de dosagem de liberação imediata/liberação sustentada. A Patente US 8.211.465 descreve formas de dosagem para uma liberação inicial de um fármaco (NSAID tal como ibuprofeno)

e uma segunda liberação sustentada do mesmo fármaco. Um sistema de aplicação osmótica é descrito em Patra et al. *Osmotic Drug Delivery Systems: Basis and Design Approaches, Recent Patents on Drug Delivery and Formulation*, 7 (2013) 1-12.

[0174] O núcleo ativo da forma de dosagem pode ser uma partícula inerte ou um cristal de tampão ácido ou alcalino, que é revestido com uma formulação formadora de filme contendo fármaco. Em uma modalidade, uma composição formadora de filme solúvel em água forma uma partícula solúvel/dispersível em água. Alternativamente, o ativo pode ser preparado por granulação e moagem e/ou por extrusão e esferonização de uma composição polimérica contendo o ativo. A quantidade de ativos no núcleo depende da dose necessária e varia tipicamente de cerca de 5% em peso a 60% em peso. O revestimento polimérico no núcleo ativo será tipicamente de cerca de 4% a 20% com base no peso da partícula revestida, dependendo do tipo de perfil de liberação requerido e/ou dos polímeros selecionados e solventes de revestimento. Os versados na técnica serão capazes de selecionar uma quantidade apropriada de ativo para revestimento ou incorporação no núcleo para obter a dosagem desejada. Em uma modalidade, o núcleo inativo pode ser uma esfera de açúcar ou um cristal de tampão ou um cristal de tampão encapsulado, como carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, ácido fumárico, ácido tartárico, etc., que altera o microambiente do ativo para facilitar a sua liberação.

[0175] A partícula que contém o fármaco pode ser revestida com um revestimento de liberação prolongada (XR) compreendendo um polímero insolúvel em água ou uma combinação de um polímero insolúvel em água e um polímero solúvel em água para fornecer microesferas de XR. Nas modalidades, o polímero insolúvel em água e o polímero solúvel em água podem estar presentes em uma razão de peso de 100: 0 a 65: 35, ou de cerca de 95: 5 a 70: 30, ou de cerca de 85: 15 a 75: 25. O revestimento de liberação prolongada é aplicado em uma quantidade necessária para fornecer o perfil de liberação

desejado. Nas modalidades, o revestimento de liberação prolongada é de cerca de 1% a 15% em peso das microesferas revestidas, ou de cerca de 7% a 12% em peso das microesferas revestidas.

[0176] A forma de dosagem de liberação modificada, incluindo uma mistura de duas populações de microesferas, pode ser feita como segue. Um núcleo contendo um fármaco é preparado revestindo uma partícula inerte, como uma semente não pareil, um cristal de tampão ácido ou um cristal de tampão alcalino com um ligante ativo e um polimérico ou por granulação e moagem ou por extrusão/esferonização para formar uma microesfera de IR. A microesfera de infravermelhos é revestida apenas com um polímero insolúvel em água plastificado tal como etilcelulose ou em combinação com um polímero solúvel em água tal como hidroxipropil metilcelulose para formar uma microesfera de XR. As microesferas de cápsulas de gelatina dura de XR, sozinhas ou combinadas com as microesferas de IR, são cheias a uma razão desejada para produzir cápsulas de liberação modificada (MR), fornecendo o perfil de liberação desejado.

[0177] Verificou-se que as microesferas de IR utilizando o seguinte procedimento de dissolução liberam pelo menos cerca de 70%, mais especificamente, pelo menos cerca de 90%, do ativo dentro de 30 minutos.

[0178] Um aparelho USP 2 (pás a 50 rpm) é usado com o seguinte meio de dissolução: 900 mL de HCl 0,1 N (ou meio de dissolução adequado) a 37°C, com liberação ativa determinada por HPLC.

[0179] Um solvente aquoso ou farmacologicamente aceitável pode ser usado para a preparação de partículas de núcleo contendo substância ativa. O tipo de ligante formador de filme que é usado para ligar o fármaco à esfera de açúcar inerte não é crítico, mas é geralmente solúvel em água, solúvel em álcool ou os ligantes solúveis em acetona/água são usados. Ligantes tais como polivinilpirrolidona (PVP), óxido de polietileno, hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), polissacarídeos tais como dextrano, amido de milho podem ser usados em concentrações de cerca de 0,5% em peso a

cerca de 5 % em peso, com outras concentrações também sendo usadas. O ativo pode estar presente nesta formulação de revestimento na forma de solução ou pode ser disperso a um teor de sólidos de até cerca de 35% em peso, dependendo da viscosidade da formulação de revestimento.

[0180] Um polímero controlador de taxa de dissolução do ativo, opcionalmente, um ligante tal como PVP, se usado, e opcionalmente outros excipientes farmacologicamente aceitáveis são misturados em um misturador planetário ou um granulador de alto cisalhamento tal como FIELDER® e granulados pela adição/pulverização de um fluido de granulação tal como água ou álcool. A massa úmida pode ser extrudada e esferonizada para produzir partículas esféricas (microesferas) utilizando uma extrusora/marumerizador. Nestas modalidades, a carga ativa pode ser tão alta quanto 90% em peso com base no peso total do núcleo extrudado/esferonizado.

[0181] Exemplos ilustrativos mas não limitativos de polímeros insolúveis em água úteis no revestimento de XR incluem pó de etilcelulose ou de uma dispersão aquosa (por exemplo, AQUACOAT® ECD-30), acetato de celulose, acetato de polivinila (Kollicoat® SR 30D, BASF), copolímeros neutros à base de acrilato de etila e metacrilato de metila, copolímero de ésteres de ácidos acrílicos e metacrílicos com grupos de amônio quaternário tais como Eudragit® NE, RS e RS30D, RL ou RL30D, etc. Os polímeros solúveis em água ilustrativos, mas não limitantes incluem hidroxipropil metilcelulose de baixo peso molecular (HPMC), metilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona e/ou polietileno glicol (PEG) de peso molecular > 3000). O revestimento de liberação prolongada é tipicamente aplicado em uma espessura que varia entre cerca de 1% em peso e 15% em peso, dependendo da solubilidade do ingrediente ativo em água e da formulação de revestimento à base de solvente ou suspensão em látex usada.

[0182] As composições de revestimento usadas na formação das membranas são geralmente plastificadas. Os plastificantes ilustrativos, mas não limitantes incluem triacetina, citrato de tributila, citrato de trietila, acetil tri-n-butil

citrato dietil ftalato, polietileno glicol, polipropileno glicol, óleo de mamona, sebacato de dibutila, e/ou monoglicerídeos acetilados, etc. O plastificante pode compreender cerca de 3% em peso a cerca de 30% em peso, mais tipicamente, cerca de 10% em peso a cerca de 25% em peso com base no polímero. O tipo de plastificante e seu teor depende do polímero ou polímeros e da natureza do sistema de revestimento (por exemplo, à base de solvente ou aquoso, à base de solução ou dispersão e sólidos totais).

[0183] A partícula pode ser preparada aplicando um filme fino de hidroxipropil metilcelulose (HPMC) (OPADRY® Clear) antes de aplicar um revestimento de membrana de liberação prolongada para separar as diferentes camadas da membrana. A HPMC é tipicamente usada, mas outros iniciadores, como a hidroxipropilcelulose (HPC) também podem ser usados.

[0184] Os revestimentos de membrana podem ser aplicados aonúcleo usando quaisquer técnicas de revestimento usadas na indústria farmacêutica. Em uma modalidade, o revestimento de leito fluidizado é usado.

[0185] As formas de multi-dose podem ser usadas, isto é, produtos na forma de formas de dosagem multiparticuladas (péletes, microesferas, grânulos, minicomprimidos, etc.) ou em outras formas adequadas para administração oral. Como usado aqui, estes termos são usados indistintamente para se referir a formas de dosagem multiparticuladas.

[0186] Uma forma de dosagem de liberação prolongada que inclui uma mistura de duas ou mais populações de microesferas pode ser feita como se segue. Uma partícula inerte, como uma semente não pareil, um cristal de tampão ácido ou um cristal de tampão alcalino é revestido com um ativo e um ligante polimérico para formar uma partícula ativa, isto é, microesfera de liberação imediata (IR), que pode estar na forma de dosagem unitária para agir como uma dose em bólus. A partícula ativa é revestida com uma solução ou suspensão de um polímero insolúvel em água ou uma mistura de polímeros solúveis em água e insolúveis em água para formar uma partícula ativa revestida de liberação prolongada, isto é, liberação prolongada (XR). As microesferas de

cápsula de gelatina dura de XR sozinhas e, opcionalmente, em combinação com as microesferas de IR em uma proporção que varia de 95: 5 a 70: 30 (microesferas de ER: microesferas de IR), são cheias para produzir uma cápsula de liberação modificada (MR) que exhibe um perfil de liberação do ativo alvo.

[0187] Em uma modalidade, a forma de dosagem tem uma porção de liberação imediata do ativo dispersa em um sistema oleoso ou lipídico, e outra porção que é formulada em uma matriz cerosa ou partículas de revestimento ativo com carreadores hidrofóbicos. Pelo menos 15% - 50% do ativo é uma porção de liberação imediata e está em uma forma de dosagem adequada para liberação imediata. O restante da cápsula de comprimido, em peso, pode incluir uma formulação de liberação sustentada do ativo ou uma porção da formulação de liberação controlada do ativo.

[0188] A domperidona ou a domperidona deuterada ativa podem ser formuladas em um sistema de aplicação à base de lipídeos. O encapsulamento ou solubilização do ativo em excipientes lipídicos pode levar ao aumento da solubilização e absorção, resultando em maior biodisponibilidade.

[0189] Os excipientes lipídicos estão disponíveis comercialmente. Como os lipídeos afetam a absorção, é necessário conhecer as características dos excipientes lipídicos. Fatores que determinam a escolha de excipientes para formulações à base lipídeos incluem miscibilidade, capacidade solvente, autodispersibilidade e capacidade de promover a autodispersão da formulação, digestibilidade e destino dos produtos digeridos, irritabilidade, toxicidade, pureza, estabilidade química, compatibilidade da cápsula, ponto de fusão, custo, etc.

[0190] Óleos dietéticos compostos de triglicerídeos de cadeia média e longa, juntamente com vários solventes e surfactantes, são frequentemente usados para preparar a formulação à base de lipídeos. Muitos lipídeos são anfifílicos, ou seja, possuem uma porção lipofílica (ácido graxo) e uma porção hidrofílica. O ponto de fusão aumenta à medida que o comprimento da cadeia de ácido graxo aumenta, mas o ponto de fusão diminui com um aumento na insaturação do ácido graxo que também aumenta a suscetibilidade à oxidação.

Os agentes de solubilização usados nas formulações de base lipídica são fornecidos na seguinte tabela:

Excipientes de solubilizações utilizados em formulações orais à base de lipídeos comercialmente disponíveis

Excipientes insolúveis em água	Triglicerídeos	Surfactantes
Cera de abelha	Triglicerídeos de cadeia longa	Polissorbato 20 (TWEEN® 20)
Ácido oleico	Óleo de soja hidrogenado	Polissorbato 80 (TWEEN® 80)
Ácidos graxos de soja	Óleo vegetal hidrogenado	Monolaurato de sorbitano (SPAN® 20)
D- α -Tocoferol (vitamina E)	Óleo de milho, óleo de oliva	Succinato de D- α - Tocoferil PEG 1000 (TPGS) ,
Mono e diglicerídeos de óleo de milho	Óleo de soja, óleo de amendoim	Monooleato de glicerila
Mono e diglicerídeos de cadeia média (C8/C10)	Óleo de sésamo	Óleo de mamona Polioxil 35 (CREMOPHOR® EL)
Ésteres de propileno glicol de ácidos graxos	Triglicerídeos de cadeia média	Óleo de mamona Polioxil 40 hidrogenado castor oil (CREMOPHOR® RH40)
	Caprílico/cáprico	Óleo de mamona Polioxil 60 hidrogenado castor oil (CREMOPHOR® Glicerídeos linoleico PEG 300 (LABRAFIL® M-2125CS) Caprílico/cáprico PEG 400 Glycerides (LABRASOL®) Glicerídeos Láurico PEG 1500 (GELUCIRE® 44/14)

[0191] Óleos vegetais de triglicerídeos são os excipientes lipídicos mais comuns. Eles são totalmente digeridos e absorvidos, eliminando as falhas de segurança. Os triglicerídeos são triglicerídeos de cadeia longa (LCT), triglicerídeos de cadeia média (MCT) e triglicerídeos de cadeia curta (SCT). Sua capacidade de solvente para um ativo é principalmente devido à concentração eficaz de grupos de éster. O MCT tem uma maior capacidade de solvente do que o LCT e são menos propensos à oxidação. Óleos de diferentes fontes vegetais têm diferentes proporções de cada ácido graxo. A composição de ácidos graxos em vários excipientes lipídicos é mostrada abaixo.

Comprimento de cadeia de ácido graxo (número de carbonos)	Nome Comum	Temperatura de fusão (°C)
8	ácido caprílico	16,5
10	ácido cáprico	31,6
12	ácido láurico	44,8
14	ácido mirístico	54,4
16	ácido palmítico	62,9
18	ácido esteárico	70,1
18	ácido oleico	16,0
18	ácido linoleico	-5,0
18	ácido γ -linoleico	-11,0
18	ácido ricinoleico	6,0
20	ácido araquídico	76,1
22	ácido beênico	80,0

[0192] O succinato de D- α -tocoferil polietileno glicol 1000 (Vitamina E TPGS) é derivado de tocoferóis vegetais. É solúvel em água e atua como potencializador da absorção de fármacos pouco solúveis em água. Triglicérides puros são apresentados em óleos vegetais refinados.

[0193] Glicerídeos misturados são obtidos por hidrólise parcial de óleos vegetais. O material de partida de triglicerídeos e a extensão da hidrólise determinam a composição química dos glicerídeos misturados produzidos. Os glicerídeos misturados de cadeia média não são suscetíveis à oxidação, têm maior capacidade solvente e promovem emulsificação. Estes excipientes oleosos polares também melhoram a capacidade do solvente e a capacidade de dispersão da formulação. Exemplos de óleos polares incluem trioleato de sorbitano (SPAN® 85) e ácido oleico.

[0194] Os cossolventes, por exemplo, etanol, glicerol, propileno glicol, polietileno glicóis (PEG)-400, etc. aumentam a capacidade solvente da formulação para os ativos e auxiliam na dispersão de sistemas que contêm uma alta proporção de surfactantes solúveis em água. Os limites práticos relacionados a cossolventes incluem a precipitação do ativo solubilizado do

solvente devido à perda da capacidade do solvente após diluição, imiscibilidade de alguns cossolventes com óleos e incompatibilidades de solventes de baixo peso molecular com invólucros de cápsula.

[0195] Os surfactantes insolúveis em água são excipientes lipídicos com um equilíbrio hidrofílico-lipofílico intermediário (HLB 8-12) que adsorvem nas interfaces de óleo-água. Dependendo do grau de etoxilação, eles têm uma solubilidade finita na água. Eles podem formar emulsões se submetidos a cisalhamento e podem ser referidos como 'dispersáveis' em água. Eles podem formar micelas, mas não podem se autoemulsionar devido à sua natureza insuficientemente hidrofílica. Ésteres de oleato tais como trioleato de polioxietileno (20) de sorbitano (TWEEN®-85) e trioleato de polioxietileno (20) de glicerila (TAGOT®-TO) exemplificam surfactantes insolúveis em água com HLB de 11-11,5. No entanto, uma mistura de TWEEN®-80 e SPAN®-80 com um HLB médio de 11 não é semelhante ao TWEEN®-85 em relação à função. Uma mistura de TWEEN®-80 e SPAN®-80 possui moléculas solúveis em água e insolúveis em água, mas o TWEEN®-85 possui moléculas predominantemente insolúveis em água.

[0196] Os surfactantes solúveis em água são os surfactantes mais comuns para a formulação de sistemas de liberação de fármacos autoemulsionantes. Materiais com $HLB \geq 12$ podem formar soluções micelares em baixas concentrações dissolvendo-se em água pura acima de sua concentração micelar crítica (CMC). Os surfactantes solúveis em água são sintetizados por PEG com óleos vegetais hidrolisados, ou alternativamente álcoois podem ser reagidos com óxido de etileno para produzir alquiléter etoxilado, um surfactante que é comumente usado (por exemplo, álcool etoxilado de cetosteáril 'CETOMACROGOL™'). Uma reação de ésteres de sorbitano com óxido de etileno produz polissorbitatos, predominantemente etoxilatos de éter. CREMOPHOR® RH40 e RH60 (óleo de mamona hidrogenado etoxilado) são exemplos deste tipo, obtidos a partir da hidrogenação de materiais derivados de óleos vegetais. CREMOPHOR® EL (óleo de mamona etoxilado), que não é

hidrogenado, também é amplamente usado. OCREMOPHOR® aumenta a absorção inibindo as bombas de efluxo; embora o mecanismo de inibição não seja determinado, pode ser uma conformação não específica de uma mudança devido à penetração das moléculas de surfactante na membrana, adsorção na superfície das bombas de efluxo, ou interação de moléculas com domínios intracelulares da bomba de efluxo.

[0197] Os aditivos podem ser adicionados para proteger a formulação da oxidação. Exemplos incluem antioxidantes lipossolúveis tais como α -tocoferol, β -caroteno, galato de propila, hidroxil tolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), etc.

[0198] O comportamento lipídico durante a formulação é avaliado porque os excipientes lipídicos têm composições químicas diferentes que levam a amplas faixas de fusão. As propriedades térmicas dos lipídeos, por exemplo, temperatura de cristalização, ponto de fusão, temperatura de transição vítrea e determinação do teor de gordura sólida do excipiente versus temperatura, são avaliadas utilizando calorimetria de varredura diferencial (DSC). A organização lipídica durante o aquecimento ou resfriamento é avaliada por microscopia de estágio quente. A cristalinidade de um excipiente lipídico é confirmada por difração de raios X (XRD).

[0199] A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a cromatografia gasosa (GC) podem determinar a composição exata dos éteres, ésteres e distribuição de ácidos graxos. Outros índices químicos incluem o peso molecular dos ácidos graxos determinados a partir de seu valor de saponificação, saturação de cadeias de hidrocarbonetos determinada por um ensaio baseado em iodo, mudanças oxidativas determinadas pela medição de peróxidos, ácidos graxos livres medidos a partir do teor ácido e grupos hidroxila livres determinados por medição do teor do grupo hidroxila.

[0200] O teste de dissolução requerido pela FDA não se correlaciona com o comportamento in vivo das formulações à base de lipídeos. Os lipídeos no trato gastrointestinal são submetidos a processos de digestão na presença

de lipases (gástricas e pancreáticas) que também afetam as propriedades de emulsificação e dispersão dos excipientes lipídicos, levando a uma capacidade de solubilização alterada in vivo. Portanto, a digestibilidade dos excipientes lipídicos deve ser considerada ao selecionar formulações à base de lipídeos. Testes de dissolução em meios biorrelevantes podem avaliar tais efeitos e prever o comportamento in vivo. A eficácia das formulações autoemulsionantes pode ser determinada por testes de dispersão (capacidade de emulsificação e tamanho de partícula). Espectroscopia de correlação de fótons (PCS) ou difração de luz de laser podem ser usadas para medir o tamanho das partículas, e a observação visual pode ajudar a prever a capacidade de emulsificação.

[0201] Os excipientes à base de lipídeos potencializam a absorção oral de fármacos afetando vários processos fisiológicos, por exemplo, estimulando o fluxo biliar e a secreção de suco pancreático, prolongando o esvaziamento gástrico, aumentando a fluidez da membrana, abrindo junções estreitas, promovendo o transporte linfático de fármacos, assim evitando o metabolismo de primeira passagem e inibindo de transportadores de efluxo. Para avaliar esses efeitos, vários modelos in vitro estão disponíveis, incluindo microsomas intersticiais, células Caco-2, saco intestinal evertido, utilizando ensaios de câmara e de perfusão in situ.

[0202] Os lipossomas podem ser usados; estas estruturas bicamada esféricas se assemelham à membrana celular em seu arranjo e são principalmente fosfolipídeos anfifílicos (cabeça hidrofílica e cauda de ácido graxo hidrofóbico). Quando hidratados, esses fosfolipídeos formam estruturas de bicamadas esféricas, orientadas com suas caudas hidrofóbicas voltadas para o interior da estrutura e as cabeças hidrofílicas voltadas para o exterior da estrutura. As substâncias hidrofílicas podem ser incorporadas nos espaços internos aquosos dos glóbulos, enquanto o ativo hidrofóbico pode ser incorporado nas camadas internas de ácidos graxos.

[0203] Nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) podem ser usadas. A SLN pode potencializar a biodisponibilidade juntamente com a aplicação de

fármaco controlada e sítio específica, portanto, são carreadoras potenciais para a administração linfática intestinal oral. As SLNs são tipicamente partículas esféricas variando de 10 nm a 1000 nm com uma matriz de núcleo lipídico sólido (estabilizado por surfactantes) que pode solubilizar moléculas lipofílicas. Os lipídeos usados principalmente incluem monoglicérides tais como monoestearato de glicerol, diglicérides tais como o beenato de glicerola, triglicérides tais como a tristearina, ácidos graxos tais como ácido esteárico, esteroides tais como colesterol e ceras tais como palmitotato de cetila. A biodisponibilidade oral de um fármaco foi melhorada através da formulação de um polímero de N-carboximetilquitosano que revestia a SLN carregada com fármaco usando um lipídeo de monoglicérido e lecitina de soja e surfactantes poloxâmero 188 (Venishetty et al.

[0204] No congelamento por pulverização, também denominado resfriamento por pulverização, o lipídeo fundido é pulverizado em uma câmara de resfriamento e, em contato com o ar, congela em partículas sólidas esféricas. As partículas sólidas são recolhidas a partir do fundo da câmara e introduzidas em cápsulas de gelatina dura ou compactadas para formarem comprimidos. Os atomizadores ultrassônicos geram partículas sólidas no processo de resfriamento por pulverização. Os parâmetros a serem considerados são o ponto de fusão do excipiente, a viscosidade da formulação e a temperatura do ar de resfriamento dentro da câmara para permitir a solidificação instantânea das gotículas. Foi descrito que os grânulos de fármaco são preparados por granulação em fusão utilizando PEG 4000 ou Poloxâmero 188 como ligante fundível e mono-hidrato de lactose como carga. As micropartículas com estreita distribuição de tamanho foram relatadas quando polioxilglicérides de estearoíla (GELUCIRE® 50/13) foram usados como excipiente e potencializaram significativamente a solubilidade de fármacos fracamente solúveis em água (Cavallari et al.).

[0205] A granulação em fusão, também conhecida como peletização, transforma uma mistura em pó de ativos em granulados ou péletes. Um ligante

fundível (estado fundido) é pulverizado na mistura em pó na presença de mistura de alto cisalhamento (técnica de “pump on”), ou o ligante fundível é misturado com mistura em pó e funde devido ao atrito das partículas (sólidas/semisólidas) durante a mistura de alto cisalhamento. O ligante fundido forma pontes líquidas entre as partículas de pó e forma pequenos grânulos que se transformam em microesferas esferonizadas sob condições controladas. Dependendo da finura do pó, 15% -25% do ligante à base de lipídeos pode ser usado. Os parâmetros a serem considerados durante o processo são o tamanho de partícula de ligante, tempo de mistura, velocidade de impulsão e viscosidade do ligante na fusão. A taxa de dissolução de um fármaco foi melhorada através da formulação de aglomerados de fusão contendo dispersões sólidas de fármaco (Seo et al.). A lactose mono-hidratada foi aglomerada por fusão com um ligante fundível, por exemplo, PEG 3000 de GELUCIRE® 50/13 em um misturador de alto cisalhamento. Polioxil glicéridos, glicéridos ou polissorbatos parciais, e lecitinas são exemplos de excipientes lipídicos usados na técnica de granulação molecular para formar sistemas automicroemulsionantes.

[0206] Nas modalidades, os comprimidos de matriz de liberação sustentada podem ser formulados utilizando carreadores hidrofóbicos ou ligantes fundíveis tais como ácido esteárico, cera de carnaúba e cera de abelhas, por técnicas de granulação por fusão, tornando os carreadores hidrofóbicos para aplicação sustentada.

[0207] Em uma modalidade, é usada uma forma de liberação pulsátil. A forma de liberação pulsátil inclui um núcleo ativo tendo um ou mais revestimentos, referido como uma formulação de “núcleo revestido”. O núcleo revestido pode também ser usado em combinação com uma quantidade do ativo adequado para liberação imediata.

[0208] Em uma modalidade, uma quantidade de substância ativa formulada para liberação imediata em combinação com pelo menos uma segunda quantidade de substância ativa formulada de modo que a segunda quantidade tenha um retardo antes do início e a liberação da segunda porção

seja ou possa ser prolongada ao longo do tempo, referida como uma formulação de “liberação prolongada retardada”. Cada uma destas formulações de dosagem de liberação pulsátil é adicionalmente descrita, com todas as porcentagens em peso, salvo indicação em contrário.

[0209] A formulação de “núcleo revestido” é um núcleo ativo da dosagem que inclui uma partícula inerte, tal como uma esfera de açúcar não pareil comercialmente disponível. A quantidade de ativos no núcleo é variada dependendo da dose desejada para a ser aplicada. Em uma modalidade, o núcleo contém cerca de 5% de ativo a cerca de 90% de ativo. Em uma modalidade, o núcleo contém cerca de 5% de ativo a cerca de 60% de ativo. A quantidade de ativos é baseada no peso total do núcleo. Os versados na técnica serão capazes de selecionar uma quantidade apropriada de ativo para revestimento ou incorporação no núcleo para obter a forma de dosagem desejada. Tipicamente, o núcleo revestido pode incluir cerca de 80 mg, 160 mg, até cerca de 480 mg ativos. Um meio solvente farmacologicamente aceitável ou solução aquosa pode ser usado para revestir as partículas do núcleo. Qualquer tipo de ligante inerte farmacologicamente aceitável pode ser usado para ligar o ativo à partícula inerte. Os ligantes solúveis em água podem ser usados. Ligantes solúveis em álcool podem ser usados. Ligantes tais como polivinilpirrolidona (PVP), carboxialquilceluloses, óxido de polietileno, polissacarídeos tais como dextrano, amido de milho, hidroxipropil metilcelulose (HPMC (anterior) ou hipromelose (atual)), hidroxipropilcelulose, etc., podem ser usados para dispersá-los em água a uma concentração de cerca de 0,5% em peso a 5% em peso. O ativo pode estar nesta formulação de revestimento em forma de solução ou em forma de suspensão. A concentração de substância ativa pode variar entre cerca de 0,1% em peso e cerca de 20% em peso, dependendo da viscosidade da formulação de revestimento.

[0210] Em uma modalidade, o núcleo ativo é preparado por granulação ou por extrusão e esferonização. O agente ativo, um ligante tal como PVP, um polímero controlador de taxa de dissolução opcional como HPMC de

alta viscosidade (hipromelose) e opcionalmente outros excipientes farmacologicamente aceitáveis são misturados em um granulador de alto cisalhamento (por exemplo, granulador FIELDER®) ou um granulador de leito fluidizado (por exemplo, granulador GLATT® GPCG), granulados para formarem aglomerados por adição/pulverização de um fluido de granulação, como água ou álcool, e secos. A massa úmida é extrudida e esferonizada para produzir partículas esféricas (microesferas) utilizando uma extrusora. Nestas modalidades, a carga de fármaco pode ser de 90% em peso com base no peso total do núcleo extrudido ou granulado.

[0211] Em uma modalidade, uma camada de revestimento de membrana na partícula contendo o ativo inclui um polímero entérico plastificado, e a outra camada inclui uma mistura de um polímero insolúvel em água e um polímero entérico/dispersível em água plastificado. O polímero insolúvel em água e o polímero dispersível em água estão presentes em uma razão de peso de cerca de 10: 1 a 1: 1 ou cerca de 4: 1 a 1: 1. O peso total dos revestimentos é de cerca de 15% em peso a 80% em peso, ou cerca de 20% em peso a cerca de 60 % em peso com base no peso total da forma de dosagem multiparticulada.

[0212] Uma membrana intermediária contendo ácido é opcional. Se incluída, a membrana contendo ácido intermediária pode incluir um ácido orgânico, por exemplo, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, etc.; e um ligante, por exemplo, PVP. Os polímeros solúveis em água ou polímeros solúveis em álcool são normalmente usados. O peso desta membrana contendo ácido é de cerca de 5% a cerca de 20% com base no peso total das microesferas revestidas. O ácido na membrana contendo ácido atrasa a dissolução do polímero entérico na camada interna, aumentando assim o tempo de latência bem como diminuindo a taxa de liberação do ativo da microesfera revestida. A composição da camada externa da membrana polimérica e os pesos individuais das camadas de membrana interna, intermediária e externa são ainda otimizados para obter perfis de liberação pulsáteis para o ativo com base nas correlações in vitro/in vivo previstas. Assim,

a formulação de dosagem de liberação pulsátil é otimizada para liberar uma quantidade de ativo após um período de tempo predeterminado e/ou em um ponto particular no trato digestivo do indivíduo que administra a formulação.

[0213] Exemplos de polímeros entéricos incluem, mas não estão limitados a, os seguintes compostos ou composições, sozinhos ou em combinação: ésteres de celulose e seus derivados (ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose), ftalato de acetato de polivinila, copolímeros de metacrilato de ácido metacrílico sensíveis ao pH e goma-laca. Estes polímeros podem ser usados como um pó seco ou uma dispersão aquosa. Copolímeros de ácido metacrílico EUDRAGIT® L100, S100, L30D estão disponíveis (Rohm Pharma), ftalato acetato de celulose CELLACEFATE® (Eastman Chemical Co.), dispersão aquosa de ftalato acetato de celulose AQUATERIC® (FMC Corp.) e dispersão aquosa succinato acetato de hidroxipropil metilcelulose AQOAT® (Shin Etsu K.K.).

[0214] Exemplos de polímeros insolúveis em água incluem, mas não estão limitados a, os seguintes compostos ou composições, sozinhos ou em combinação: derivados de celulose (por exemplo, etilcelulose), acetato de polivinila (KOLLICOAT® SR 30D, BASF), copolímeros neutros baseados em acrilato e metilmetacrilato de etila, copolímeros de ésteres de ácido acrílico e metacrílico com grupos de amônio quaternário como EUDRAGIT® NE, RS ou RS30D, RL ou RL30D, etc.

[0215] Os revestimentos de membrana podem ser aplicados ao núcleo utilizando qualquer método de revestimento farmacêutico conhecido na técnica. Por exemplo, o revestimento em leito fluidizado pode ser usado.

[0216] Uma formulação de liberação pulsátil pode ser preparada por (i) revestimento de uma partícula inerte, por exemplo, uma semente não pareil (esfera de açúcar), com o ligante ativo e polimérico, ou preparando a partícula contendo o ativo por granulação e/ou extrusão/esferonização para formar uma partícula ativa; (ii) revestimento da partícula ativa com um revestimento entérico

plastificado, formando a partícula ativa revestida entérica plastificada; e (iii) revestimento da partícula ativa com revestimento entérico plastificado com uma mistura de um polímero insolúvel em água e um polímero entérico. As características de liberação podem ser moduladas pelas partes intercambiáveis (ii) e (iii). Um ácido orgânico, como descrito anteriormente, pode ser adicionado à membrana entre as partes (ii) e (iii) para modular adicionalmente o tempo de latência e o perfil de liberação da partícula.

[0217] Em uma modalidade, a formulação pode utilizar uma única forma do particulado para fornecer uma liberação pulsátil controlada pelo tempo do ativo várias horas após administração oral, ou para orientar os sítios de absorção específicos. Em uma modalidade, as formas de dosagem incorporando as partículas contendo partículas ativas multirrevestidas são combinadas em uma formulação de dosagem compósita com uma quantidade de substância ativa para liberação imediata, por exemplo, em uma cápsula de gelatina, gelatina dura ou gelatina mole. Esta modalidade fornece uma forma de dosagem composta tendo uma porção de liberação imediata e uma porção de liberação pulsátil controlada pelo tempo do ativo.

[0218] A porção de liberação imediata opcional e o ativo do núcleo revestido podem, cada um, incluir cerca de 10 mg, 20 mg, etc., de uma forma de dosagem do núcleo revestido do ativo da presente invenção podendo conter cerca de 10 a 80 mg de ativo.

[0219] Em uma modalidade, uma forma de liberação prolongada retardada é usada.

[0220] Em uma modalidade, uma forma de dosagem pode fornecer pelo menos um perfil sanguíneo b-modal de ativo, por exemplo, o perfil mostrado na FIG. 2. Nesta modalidade, a forma de dosagem contém pelo menos uma primeira quantidade de ativo para liberação imediata, e uma segunda quantidade de ativo para liberação prolongada retardada. Por exemplo, uma primeira porção de substância ativa é imediatamente liberada durante a primeira hora após a administração da forma de dosagem inventiva. Existe um período de tempo

decorrido em que praticamente nenhum agente ativo é liberado e/ou é capaz de entrar na circulação, e/ou é biodisponível a partir de uma segunda porção de administração do ativo. Então, após outro tempo decorrido, por exemplo, algumas horas, o ativo adicional é liberado, e a liberação desta segunda porção ocorre durante um longo período de tempo, por exemplo, até 12 horas após a administração inicial ou até mais. Esta liberação da segunda porção ocorre tipicamente após um período de latência durante o qual nenhum agente ativo é liberado, pelo que as formas de dosagem que podem apresentar um retardo antes do início da liberação de uma quantidade do ativo são denominadas formas de dosagem de “liberação prolongada retardada”. Uma tal forma de dosagem pode ser administrada sozinha, ou pode ser administrada em combinação com outras formas de dosagem.

[0221] É desejável que o nível sanguíneo do ativo aumente, com a concentração no sangue correspondente à quantidade de ativo que é biodisponível após a liberação imediata na primeira hora após a administração. Depois de um tempo, os níveis sanguíneos de ativos diminuem para níveis inferiores aos desejáveis ou terapêuticos. A segunda porção do ativo pode entrar na circulação depois que a porção de liberação imediata do ativo tiver sido liberada. Nas modalidades, após os níveis sanguíneos do ativo começarem a diminuir, a formulação desejavelmente aumenta e/ou mantém os níveis no sangue na, ou acima da, concentração desejada sem necessidade de administrar uma segunda dose de ativo.

[0222] O exemplo a seguir ilustra uma modalidade. A primeira porção de liberação imediata do ativo tem um perfil farmacocinético inicial. Cargas, excipientes, etc. podem representar a porcentagem de peso final.

[0223] As formulações para liberação prolongada ou sustentada retardada são as seguintes. Cada composição de liberação sustentada inclui uma quantidade de ingrediente ativo formulada para liberar o ativo durante um período de 4 horas a 12 horas, tipicamente 6 a 12 horas.

[0224] Os poliálcoois tais como manitol, coagulantes tais como POLYOX®, coagulantes e lubrificantes tais como ácido esteárico são adicionados para produzir uma granulação que pode fornecer uma formulação ativa de liberação retardada e prolongada. Comprimidos revestidos com gel (caplets), comprimidos ou outras formas de dosagem da formulação de liberação retardada são preparados utilizando procedimentos conhecidos na técnica, incluindo procedimentos de encapsulação. Tais formas de dosagem, sem mais, exibem tipicamente perfis sanguíneos de “liberação sustentada”, isto é, as formas de dosagem liberam tipicamente imediatamente o ativo após a ingestão e continuam a liberá-lo ao longo do tempo. Estas composições também podem ser formuladas em uma forma de dosagem, e podem exibir perfis de liberação prolongada, liberando o ativo durante um período de algumas horas até 12 horas após a ingestão.

[0225] Em uma modalidade, as formas de dosagem formadas a partir das composições podem ser opcionalmente revestidas com base para selagem dos comprimidos para processamento subsequente. Os selantes incluem, por exemplo, HPMC, (poli)etileno glicol (PEG), etc.

[0226] Em uma modalidade, uma forma de dosagem é ligada com uma ou mais bandas de um ou mais materiais poliméricos, como descrito em seguida e mostrados na FIG. 17. Utiliza-se um ou mais tipos de bandas circunferenciais ou de outro tipo de material polimérico, por exemplo, um material polimérico relativamente insolúvel que apenas minimamente ou mesmo não erode ou se degrada durante o período de distribuição. Os polímeros insolúveis típicos incluem os polímeros insolúveis em água anteriormente descritos. O número de bandas, a posição ou espaçamento entre as bandas e a espessura das bandas podem controlar a taxa de liberação dos ativos. Por exemplo, um espaço de 0,5 mm, 1,0 mm, 1,5 mm, 2,0 mm, 2,5 mm ou 3,0 mm pode estar presente entre as bandas se forem usadas bandas múltiplas. Por exemplo, cada banda pode ter 0,5 mm, 1,0 mm, 1,5 mm ou 2,0 mm de largura e ter uma espessura de cerca de 0,1 micron a 100 micron, ou 0,1 micron a 50 micron, ou

0,1 microm a 20 microm. Como mostrado na FIG. 17, em uma modalidade, um comprimido revestido com gel tem duas bandas poliméricas circunferenciais, cada banda 20 e 30 tem uma largura de cerca de 1 mm e um espaçamento 40 de cerca de 2 mm. A formulação com bandas retarda a liberação do ativo e prolonga o período de tempo durante o qual o ativo pode ser liberado e/ou entrar na circulação, ou seja, que se tornar biodisponível. Nas modalidades, a(s) banda(s) retardam o início de liberação do ativo de tal modo que haja um tempo de latência, também denominado um retardo de início ou liberação retardada e durante a qual nenhum ativo é liberado. Um retardo no início pode ser desde 0 hora até 4 horas, ou pode ser de 0 a 3 horas, ou pode ser de 0,5 a 4 horas, ou pode ser de 1 a 2 horas após a administração.

[0227] O revestimento entérico pode também incluir outros excipientes ou agentes, por exemplo, talco, lactose, fosfato dicálcico, lubrificantes como o estearato de magnésio, etc.

[0228] A forma de dosagem com bandas pode ser revestida com um revestimento entérico a um nível de cerca de 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, tipicamente cerca de 7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. O revestimento entérico retarda o início do ativo de tal modo que existe tempo durante o qual nenhum ativo é liberado após a administração da forma de dosagem. Tipicamente, após o revestimento entérico, o retardo do início do ativo a partir de uma forma de dosagem com bandas revestida (por exemplo, um comprimido revestido com gel em bandas entérico) pode ser de 0,5 hora a 4 horas, tipicamente 1 hora a 2 horas.

[0229] Em uma modalidade, uma dose de liberação imediata do ativo anteriormente descrita é combinada com um comprimido revestido (caplet) em banda entericamente revestido utilizando métodos conhecidos na técnica para produzir uma única dosagem compósita, por exemplo, em uma única cápsula de gelatina. A formulação pode ser adaptada para fornecer um perfil sanguíneo específico desejado.

[0230] Nas modalidades, as composições incluem pelo menos uma formulação de liberação imediata e uma formulação de liberação sustentada,

subsequentemente descrita abaixo. As formulações de liberação sustentada não exibem tipicamente um início de retardado do ativo. A formulação de liberação sustentada não exhibe tipicamente um período de tempo significativo durante o qual nenhum fármaco se torna biodisponível a partir da forma de dosagem após a administração.

[0231] Em uma modalidade, uma cápsula de comprimido uma cápsula contendo uma primeira porção de ativo em uma forma de comprimido que é formulada para liberação imediata por ingestão ou administração, e pelo menos uma segunda porção de ativo que se encontra em uma forma de comprimido que formulada para liberação sustentada, ou seja, a segunda porção continua a liberar uma quantidade de ativo até 6-12 horas após a ingestão. Pelo menos 15% a 50% do ativo é uma formulação de liberação imediata e está na forma decomprimido e é adequada para liberação imediata. O restante da cápsula de comprimido, em peso, pode incluir uma formulação de liberação sustentada do ativo ou uma porção da formulação de liberação sustentada do ativo. O comprimido que contém uma formulação de liberação imediata de ativo e o comprimido que contém uma formulação de liberação sustentada de substância ativa podem ser combinados em uma forma de dosagem única, por exemplo, uma cápsula de gelatina, utilizando métodos conhecidos na técnica.

[0232] Em uma modalidade, um comprimido revestido (caplet) de granulação é uma cápsula ou comprimido revestido contendo uma primeira porção de uma granulação de ativo que é formulado para liberação imediata, e pelo menos uma segunda porção de ativo que está sob a forma de comprimido que é formulado para liberação sustentada. Pelo menos 15%-50% do ativo é uma formulação de liberação imediata e pode ser em grânulos em função de um comprimido. Em uma modalidade, pelo menos cerca de 80% da cápsula de granulação inclui uma composição de ativo para liberação imediata em uma forma granulada, tipicamente contida em um comprimido separado. O restante do comprimido de granulação, em peso, pode incluir uma formulação com liberação sustentada do ativo, ou o comprimido de granulação pode incluir uma

porção da formulação com liberação sustentada do ativo. O comprimido contendo uma formulação de liberação imediata do ativo e o comprimido contendo uma formulação de liberação sustentada de ativo pode ser combinado em uma forma de dosagem única, por exemplo, uma cápsula de gelatina, utilizando métodos conhecidos na técnica.

[0233] Em uma modalidade, um comprimido em camadas contém um comprimido tendo duas ou mais camadas com o ativo que é formulado para liberação imediata e uma camada de ativo que é formulada para liberação sustentada. O comprimido em camadas contém uma quantidade de ativo para liberação imediata após ingestão e pelo menos uma segunda porção de ativo que pode fornecer imediatamente uma quantidade de ativo até 6 horas-12 horas após a ingestão do comprimido em camadas. Pelo menos 15%-50% do ativo é uma formulação de liberação imediata. Em uma modalidade, pelo menos cerca de 80% do comprimido em camadas inclui uma composição de ativo para liberação imediata. O restante do comprimido em camadas, em peso, pode incluir uma formulação de liberação sustentada de ativo, ou pode incluir uma porção da formulação de liberação sustentada de ativo. As formulações podem ser combinadas de uma maneira convencional, por exemplo, em uma prensa de comprimidos, de modo que após o processamento, a forma de dosagem do comprimido final tem duas ou mais camadas, pelo menos uma primeira camada contendo a formulação de liberação imediata do ativo e uma segunda camada contendo formulação de liberação sustentada de ativo.

[0234] Em uma modalidade, o ativo é menos de 20% a 30%, 30% a 60% ou 70% em peso da composição de liberação sustentada, com o peso restante dos excipientes da composição, por exemplo, cargas, lubrificantes, polímeros, etc. O polímero pode estar presente de 5% a 20% em peso da combinação de liberação sustentada em uma modalidade e de 7% a 10% em peso da composição de liberação sustentada em uma modalidade, e de 10% a 16,5% em peso de a composição de liberação sustentada em uma modalidade. Em uma modalidade, o polímero é um polímero celulósico, por exemplo,

Methocel K4M e está presente a cerca de 10% em peso. A formulação com liberação sustentada pode ser preparada por compressão direta ou granulação molhada.

[0235] A formulação pode ser compactada para formar comprimidos, ou pode ser incorporada diretamente com alimentos. Tais composições devem conter pelo menos 0,1% de composto ativo. A percentagem das composições e preparações pode variar, por exemplo, cerca de 2% a cerca de 60% do peso da unidade.

[0236] Os excipientes incluem, mas não se limitam a, um ou mais de um diluente inerte farmacologicamente aceitável; um veículo comestível assimilável; um desintegrante para facilitar a desintegração, por exemplo, derivados de celulose modificada, derivados de amido modificados, etc., observando que um versado na técnica aprecia que outros ingredientes incluindo ligantes e lubrificantes também podem afetar o perfil de dissolução da forma de dosagem; uma cápsula de gelatina dura ou mole; fosfato dicálcico; um ligante tal como goma de tragacanto, acácia, amido de milho ou gelatina; um agente desintegrante tal como amido de milho, amido de batata, ácido algínico, etc.; um lubrificante tal como estearato de magnésio; um agente adoçante, como sacarose, lactose ou sacarina; um agente aromatizante tal como hortelã-pimenta, óleo de gaultéria, aromatizante de cereja; um ou mais surfactantes, tais como surfactantes de sais iônicos, não iônicos e/ou biliares, com surfactantes aniônicos incluindo derivados de alquil sulfato de sódio (lauril sulfato de sódio) e derivados de sulfossuccinato, como surfactantes não iônicos de docusato de sódio incluindo ésteres de ácidos graxos polióxido etileno-sorbitano (polissorbatos) tais como TWEEN®20, TWEEN®80, TWEEN®40, SPAN®20, éster de ácido graxo de polietileno glicóis, tais como GELUCIRE®44/14, GELUCIRE®50/13, poliglicolizados saturados (incluindo mono, di ou tri) glicerídeos, monoglicerídeos de cadeia média (6-10 átomos de carbono), tais como monocaprilato de glicerila (IMWITOR 308®), monocaproato de glicerila (Capmul® MCM C-8), caprilato/caprato de glicerila (CAPMUL MCM®), caprilato de glicerila de

polioxietileno, e caprilato de glicerila de polioxietileno (LABRASOL®), ésteres de ácidos graxos de cadeia média tais como tri caprato de glicerila e tricarilato de glicerila (MIGLYOL®612), polímeros em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno, copolímeros em bloco de polioxietileno-polioxil propileno tais como Poloxâmero 188 (PLURONIC®F-68), Poloxâmero 237 (PLURONIC®F-87), Poloxâmero 338 (PLURONIC®F-108), Poloxâmero 407 (PLURONIC®F-127), Poloxâmero 124 (PLURONIC® L-44, estearato de polioxila-polietoxilado (40) ácido esteárico (MYRJ®52), óleo de rícino etoxilado-polietoxilado (60) óleo de rícino hidrogenado (CREMOPHOR®EL), polietileno glicol de ácido hidrostearico etoxilado 660 hidroxiestearato (SOLUTOL®HS 15), éteres alquílicos de polioxil etileno (12-18 carbonos) tais como éter de polioxil 20 cetostearil (ATLAS® G-3713), éter polioxil 10 oleil (Brij® 96, Brij® 97, Oleth 10), éter de polietileno glicol (TRITONTM X-100, TRITONTM X-114, TRITONTM X-405, TRITONTM N-101) e lecitinas, tais como os fosfolipídeos(dimiristoil DL-alfa-fosfatidilcolina), surfactantes de sais biliares incluem ácido desoxicólico, desoxicolato de sódio, ácido cólico, taurocolato de sódio; etc. Uma forma de dosagem em cápsula também pode conter um veículo líquido. Outros materiais podem estar presentes como revestimentos ou, de outro modo, modificar a forma física da forma de dosagem, por exemplo, comprimidos, pílulas ou cápsulas podem ser revestidos com goma-laca e/ou açúcar. Um xarope ou elixir pode conter o ativo, sacarose como agente adoçante, metil e propil parabenos como conservantes, um corante e um agente flavorizante.

[0237] Nas modalidades, outros princípios ativos podem ser incluídos na formulação.

[0238] Em uma modalidade, as formas de dosagem são cápsulas de gel mole contendo excipientes que têm lipídios, surfactantes e solventes. As cápsulas podem conter formulações para liberação imediata, liberação retardada, liberação sustentada ou liberação controlada.

[0239] A formulação pode conter excipientes tais como um ou mais ácidos graxos. O método envolve a dissolver, fundir ou suspender um ativo

pouco solúvel em água em um ou mais ácidos graxos, ácidos graxos conjugados, surfactantes (semi-)sólidos tendo um elevado valor de HLB e/ou polímeros hidrofílicos. Os ácidos graxos adequados incluem ácidos graxos C10-C18, de preferência ácidos graxos C16-C18. Os ácidos graxos adequados incluem ácidos graxos C10-C18, de preferência ácidos graxos C16-C18, conjugados com glicerol (por exemplo, monoglicerídeos), monossacarídeos, e/ou polietileno glicol (PEG). Polímeros hidrofílicos adequados incluem polioxômeros e polioxaminas.

[0240] Os ácidos graxos adequados incluem ácidos graxos C10-C18, com mais preferência ácidos graxos C16-C18. Ácidos graxos exemplificadores incluem, mas não se limitam a ácido dodecanoico (láurico), ácido tetradecanoico (mirístico), ácido hexadecanoico (palmítico), ácido heptadecanoico (margárico), ácido octadecanoico (esteárico), ácido eicosanoico (araquídico), ácido docosanoico (beênico), ácido tetracosanoico (lignocérico), ácido hexacosanoico (cerótico), ácido heptacosanoico (carbocérico), ácido octacosanoico (montânico), ácido triacontanoico (melíssico), ácido dotriacontanoico (laceroico), ácido tritriacontanoico (ceromelíssico), ácido tetratriacontanoico (gédico) ácido pentatriacontanoico (ceroplástico). Os ácidos graxos podem ser ácidos graxos saturados, ácidos graxos monoinsaturados, ácidos graxos poli-insaturados ou combinações dos mesmos.

[0241] Óleos, por exemplo, óleos vegetais, tais como óleo de soja, podem ser usados sozinhos ou em combinação com os materiais de revestimento listados acima. O óleo de soja contém 14,4% de ácidos graxos saturados, 23,3% de ácidos graxos monoinsaturados, como o ácido oleico, e 57,9% de ácidos graxos poli-insaturados, como o ácido linoleico e o ácido alfa-linoleico.

[0242] Em uma modalidade, o ácido graxo é acoplado covalentemente a glicerol, um monossacarídeo, tal como sorbitol ou sorbitano, um óxido de polialquilenos, tal como polietileno glicol e polipropileno glicol, ou combinações dos mesmos. Estes materiais são referidos como ácidos graxos conjugados. Ácidos graxos conjugados adequados incluem, mas não se limitam

a, ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos, tais como os disponíveis comercialmente sob o nome comercial GELUCIRE®, ésteres de sorbitano de ácidos graxos, tais como monoestearato de sorbitano, ésteres de ácidos graxos de glicerol dos ácidos graxos listados acima, tal como beenato de glicerila e monoestearato de glicerila, e combinações dos mesmos.

[0243] A faixa de concentração do ácido graxo é de cerca de 1% a cerca de 20% em peso da composição, de preferência de cerca de 5% a cerca de 15% em peso da composição (micropartículas e veículo).

[0244] O ativo insolúvel em água pode ser revestido com um ou mais surfactantes, sozinho ou em combinação com ou mais ácidos graxos ou ácidos graxos conjugados e/ou um ou mais polímeros hidrofílicos. Em uma modalidade, o surfactante tem um valor de HLB maior que cerca de 10, maior que cerca de 12, maior que cerca de 14 ou maior que cerca de 16 (em uma escala de 1-18). Surfactantes possuindo o HLB desejado são conhecidos na técnica. O surfactante pode ser aniônico, catiônico ou não iônico. Em uma modalidade, o surfactante é um surfactante não iônico.

[0245] Exemplos de tais surfactantes incluem, mas não se limitam a, polisorbato 20, 40 e 80 (comercializados sob o nome TWEEN®), monoestearato de polióxido de etileno, alguns ésteres de açúcar, tais como monolaurato de sacarose, nonil fenóis etoxilados, sulfonatos de alfa olefinas, sebo de amina etoxilado, copolímeros em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno, aminas de soja etoxiladas, ácidos graxos e álcoois, óleo de castor polietoxilado, polissorbatos, éteres alquílicos de polióxido de etileno e estearatos de polióxido de etileno.

[0246] Em uma modalidade, o surfactante é um surfactante com alto HLB contendo uma cadeia de ácido graxo. Surfactantes adequados incluem, mas não se limitam a, óleo de castor polietoxilado, polissorbatos, éteres alquílicos de polióxido de etileno, e estearatos de polióxido de etileno.

[0247] Derivados de óleo de castor e polióxido de etileno contêm principalmente glicerol de ricinoleila etoxilado com 30 -50 moléculas de óxido de etileno. Polissorbatos ou ésteres de ácido graxo de polióxido de etileno sorbitano são

uma série de ésteres de ácidos graxos parciais de sorbitol e anidridos copolimerizados dos mesmos com aproximadamente 20, 5 ou 4 mols de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e anidridos dos mesmos. O produto resultante é uma mistura de moléculas com uma ampla gama de pesos moleculares. Os éteres alquílicos de polióxido de etileno são uma série de éteres polióxido de etileno glicol de álcoois graxos lineares (n-álcoois), tais como o álcool laurila, miristila, cetila e álcool estearílico. Os estearatos de polióxido de etileno são produzidos por polietoxilação do ácido esteárico.

[0248] Sem se ater à qualquer teoria, acredita-se que a parte hidrofílica do surfactante aumenta a compatibilidade do ativo com o meio de dissolução aquoso in vitro ou in vivo e que a cadeia lateral de ácido graxo aumenta a absorção via oxidação de ácido graxo. Durante a oxidação dos ácidos graxos, o Ca^{2+} intracelular é consumido, o que resulta no alargamento das junções de lacuna, permitindo a passagem do ativo entre as células. Além disso, essas partículas revestidas podem ser mais estáveis do que o fármaco isolado, por exemplo, impedindo a oxidação do ativo.

[0249] A concentração do surfactante é de cerca de 1% a cerca de 50%, de preferência de cerca de 5% a cerca de 15% em peso da composição (micropartículas e veículo).

[0250] Polímeros hidrofílicos adequados incluem, mas não se limitam a, poloxâmeros, poloxaminas, polietileno glicóis, álcoois polivinílicos, polivinilpirrolidona, poli (álcool vinílico), materiais celulósicos, tais como hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxipropilmetil celulose, gelatina, carboximetilcelulose e polipeptídeos.

[0251] A concentração do polímero hidrofílico é de cerca de 1 a cerca de 50% em peso da composição, com mais preferência de cerca de 5% a cerca de 15% em peso da composição. Se o polímero hidrofílico for um polietileno glicol, a concentração é de cerca de 1% a cerca de 80% em peso da composição, de cerca de 30% a cerca de 60%, de cerca de 35% a cerca de 60%, ou de cerca de 40% a cerca de 60% em peso da composição (micropartículas e veículo).

[0252] Em uma modalidade, as micropartículas são formadas por adição de uma mistura do fármaco e do(s) material(ais) de revestimento a um veículo farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, o veículo é um veículo hidrofílico ou lipofílico. As partículas resultantes são suspensas no veículo. O veículo pode ser um único componente ou uma mistura de componentes. O veículo pode incluir solventes, surfactantes ou outros excipientes. Os materiais do veículo podem alterar ou modificar a taxa de liberação do fármaco a partir das micropartículas e/ou a taxa de dissolução do fármaco. As composições podem exibir um perfil de liberação bifásico devido às propriedades de liberação controlada das micropartículas e às propriedades de liberação controlada do veículo. A variação da composição qualitativa e quantitativa dos materiais de veículo pode permitir modular o perfil de liberação do ativo. O veículo pode conter um ou mais excipientes controladores de taxa que regulam a liberação do ativo. Excipientes de controle de taxa exemplificadores incluem, mas não se limitam a, bebenato de glicerila, GELUCIRE®, CREMOPHOR®, óleo vegetal hidrogenado, cera de abelhas, polímeros celulósicos tais como hipromelose, alginatos, CARBOPOL® e combinações dos mesmos.

[0253] Em uma modalidade, o veículo é um veículo hidrofílico contendo um surfactante com um valor de HLB maior que cerca de 10, maior que cerca de 12, maior que cerca de 14 ou maior que cerca de 16, e/ou solúvel em água. Os veículos hidrofílicos exemplificadores incluem, mas não se limitam a, polietileno glicólico, glicerídeos láuricos 32 polióxi etileno (comercializados pela Abitech sob o nome comercial ACCONON® M-44), glicerídeos caprílicos 8 polióxi etileno (disponibilizados pela Abitech sob o nome comercial ACCONON® MC-8) e glicofurool. O veículo hidrofílico pode ainda conter um ou mais solventes miscíveis, tais como glicerina, etanol, glicofurool e caprilcaproil macrogol-8 (disponível de Gattefosse SA, Saint Priest, França sob o nome comercial LABRASOL®).

[0254] Em uma modalidade, o veículo hidrofílico é água ou um álcool. Em uma outra modalidade, o veículo é uma mistura veículo hidrofílico contendo polietileno glicol e, opcionalmente, um ou mais surfactantes e/ou água. Em uma modalidade particular, o veículo hidrofílico é uma mistura de PEG 400 (por exemplo, 57% em peso da composição), água (por exemplo, 8% em peso da composição) e TWEEN® 20 (por exemplo, 10% em peso da composição). O veículo hidrofílico também pode conter CREMOPHOR® RH 40. A concentração do veículo hidrofílico é geralmente de cerca de 50% a cerca de 85% em peso da composição (micropartícula e veículo), de preferência de cerca de 70 a cerca de 80% em peso da composição.

[0255] Em uma outra modalidade, o veículo é um veículo lipofílico. Em uma modalidade de preferência, o veículo lipofílico tem um valor de HLB menor que cerca de 10 e/ou é solúvel em óleo. Veículos oleosos lipofílicos exemplificadores incluem, mas não se limitam a óleos vegetais, cadeia média de estearato de mono-, di- e tri-glicerila, (disponível junto à na Sasol sob o nome comercial IMWITOR®), glícerídeos oléicos polioxietilados (disponível junto à de Gattefosse, SA., Saint Priest, França, sob o nome LABRAFIL®), óleo mineral, emulsificantes mono e diglicéridos tais como monooleatos de glicerila, monooleatos de glicerila, monocaprilato de propileno glicol, e monolaurato de propileno glicol (disponível em Abitec Corp., Columbus, Ohio, sob o nome comercial CAPMUL®), e dimetil polissiloxanos tais como simeticona.

[0256] A concentração do veículo lipofílico geralmente é de cerca de 10% a cerca de 50% em peso da composição (micropartícula e veículo), de preferência de cerca de 5% a cerca de 35% em peso da composição.

[0257] As composições descritas podem conter um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis que são considerados seguros e eficazes e podem ser administrados a um indivíduo sem causar efeitos colaterais biológicos indesejáveis ou interações indesejadas. Aditivos exemplificadores incluem, mas não se limitam a, solventes, agentes de suspensão, dispersantes,

tampões, agentes modificadores de pH, agentes modificadores de isotonicidade, conservantes, agentes antimicrobianos e combinações dos mesmos.

[0258] Os aditivos adequados para inclusão nas composições aqui descritas incluem, mas não se limitam a, antioxidantes (por exemplo, alfa-tocoferóis, tais como acetato de vitamina E, ácido ascórbico, hidróxi anisol butilado e hidróxi tolueno butilado); solventes polares (por exemplo, água, propileno glicol e glicerina); solventes hidrofóbicos (por exemplo, óleo de milho, óleo de mamona, óleo de soja, azeite, óleo de peixe, óleo de amendoim, óleo de hortelã, óleo de cártamo, triglicerídeos de cadeia média, triglicerídeos caprílicos, triglicerídeos cápricos derivados do óleo de coco ou óleo de palma); e agentes que aumentam a viscosidade (por exemplo, gelatina, glicerina, carragenana, dióxido de silício coloidal, óleo vegetal hidrogenado; povidona e alginato de propileno glicol).

[0259] As composições de micropartículas aqui descritas são geralmente formuladas para administração oral ou parentérica. As formas de dosagem oral adequadas incluem cápsulas, tais como cápsulas duras ou moles, de gelatina ou não gelatinosas, ou suspensões orais ou xaropes (por exemplo, a Figura 21). Formulações parenterais adequadas incluem suspensões.

[0260] Em uma modalidade, as composições de micropartículas (micropartículas suspensas em um veículo hidrofílico ou lipofílico) são encapsuladas em uma cápsula, tal como uma cápsula dura ou mole. As cápsulas podem ser preparadas a partir de polímeros formadores de películas naturais e/ou sintéticas. Materiais de formação de película naturais adequados incluem, mas não se limitam a gelatina. As cápsulas não gelatinosas incluem, mas não se limitam a, cápsulas feitas de carragenina, goma-laca, alginatos, pectina e zeínas. Polímeros de formação de película sintética adequados incluem, mas não se limitam a, metilcelulose, acetato-succinato de hidroxipropilmetil celulose, ftalato de hidroxipropilmetil celulose, ftalato de acetato de celulose e acrilatos tais como poli (met) acrilato.

[0261] As composições também podem ser encapsuladas em umacápsula entérica, em que a cápsula revestida com umrevestimento entérico ou o invólucro da cápsula contém um polímero entérico como descrito no documento WO 2004/030658 da Banner Pharmacaps, Inc.

[0262] Os invólucros de cápsulas duro são tipicamente preparados formando as duas metades da cápsula, enchendo uma das metades com a solução de enchimento e depois selando as metades da cápsula em conjunto para formar a cápsula acabada. Cápsulas de gelatina mole são tipicamente preparadas usando um processo de encapsulação de matriz rotativa. Tais processos são conhecidos na técnica.

[0263] O invólucro da cápsula pode conter um ou mais aditivos. Aditivos de invólucro adequados incluem plastificantes, opacificantes, corantes, umectantes, conservantes, flavorizantes e sais tamponantes e ácidos, e combinações dos mesmos.

[0264] Os plastificantes são agentes químicos adicionados à gelatina para tornar o material mais macio e flexível. Os plastificantes adequados incluem, mas não se limitam a, glicerina, soluções de sorbitol que são misturas de sorbitol e sorbitano, e outros álcoois poli-hídricos tais como propileno glicol e maltitol ou combinações dos mesmos.

[0265] Os opacificantes são usados para opacificar o invólucro da cápsula quando os agentes ativos encapsulados são sensíveis à luz. Os opacificantes adequados incluem dióxido de titânio, óxido de zinco, carbonato de cálcio e combinações dos mesmos.

[0266] Os corantes podem ser usados para fins de marketinge identificação/diferenciação de produtos. Corantes adequados incluem corantes sintéticos e naturais e combinações dos mesmos.

[0267] Umectantes podem ser usados para suprimir a atividade de água do gel mole. Umectantes adequados incluem glicerina e sorbitol, que são frequentemente componentes da composição plastificante. Devido à baixa atividade de água de géis moles secos, devidamente armazenados, o maior risco

de microorganismos vem de fungos e leveduras. Por esta razão, os conservantes podem ser incorporados no invólucro da cápsula. Conservantes adequados incluem ésteres alquila de ácido p-hidróxi benzoico, tais como ésteres de metila, etila, propila, butila e heptila (coletivamente conhecidos como "parabenos") ou combinações dos mesmos.

[0268] Os flavorizantes podem ser usados para mascarar odores desagradáveis e gostos de formulações de preenchimento. Flavorizantes adequados incluem flavorizantes sintéticos e naturais. O uso de flavorizantes pode ser problemático devido à presença de aldeídos que podem reticular a gelatina. Como resultado, sais tamponantes e ácidos podem ser utilizados em conjunto com flavorizantes que contêm aldeídos para inibir a reticulação da gelatina.

[0269] Triglicerídeos de cadeia média também podem ser usados. Como aqui utilizado, "triglicerídeos de cadeia média" significa cadeias de éster C6-C12 formadas através da esterificação de glicerol com três ácidos graxos. Existem várias fontes de triglicerídeos de cadeia média, por exemplo, óleo de coco, óleo de caroço de palma, etc. Os óleos de coco fracionados são as fontes mais comumente utilizadas para os triglicerídeos de cadeia média. Exemplos de triglicerídeos de cadeia média comercialmente disponíveis podem incluir Miglyol® 810, 812 ou 881 produzidos pela Sasol Germany GmbH, Captex® 300, 355 ou 810D produzidos pela Abitec Corporation, Neobee® M5 pela Stepan Company, Crodamol® GTC/C produzidos pela Croda Inc e Labrafac® Lipophile WL 1349 produzida pelo Grupo Gattesfosse. Em uma modalidade exemplificadora, o triglicerídeo de cadeia média pode compreender Captex® 355, que é um ácido triglicerídeo de ácido caprílico (C8)/cáprico (C10).

[0270] Várias quantidades de triglicerídeos de cadeia média podem ser incluídas na formulação farmacêutica. Em uma ou mais modalidades, a formulação farmacêutica pode compreender cerca de 50% a cerca de 95% em peso de triglicerídeos de cadeia média, ou cerca de 85% a cerca de 95% em peso de triglicerídeos de cadeia média. Além disso, em modalidades

exemplificadoras, a formulação farmacêutica pode incluir de cerca de 100 mg a cerca de 300 mg, ou de cerca de 200 mg a 300 mg dos triglicerídeos de cadeia média de peso, ou cerca de 225 mg a 275 mg dos triglicerídeos de cadeia média cerca de 250 mg de triglicerídeos de cadeia média de peso.

[0271] Semelhante aos triglicerídeos de cadeia média, "monoglicerídeos de cadeia média" e "diglicerídeos de cadeia média" são cadeias de éster C6-C12 formadas através da esterificação de glicerol com um ácido graxo ou dois ácidos graxos, respectivamente. Exemplos de mono/diglicerídeos de cadeia média comercialmente disponíveis podem incluir os produtos Capmul® produzidos pela Abitec. Está também contemplado o uso de compostos mono/diglicerídeos de cadeia média que também incluem triglicerídeos de cadeia média, por exemplo, as composições Imwitor® comercialmente disponíveis produzidas pela Sasol.

[0272] Em modalidades exemplificadoras, os mono/diglicerídeos de cadeia média podem compreender Capmul® MCM, que inclui mono/diglicerídeos de cadeia média de ácido caprílico (C8)/cáprico (C10). Embora todos os graus da linha de produtos Capmul® MCM sejam adequados para uso na presente invenção, por exemplo, formulações nacionais (NF) ou Capmul® MCM EP, pode ser desejável usar o grau EP, pois inclui 3% de glicerol, enquanto o grau NF inclui 7% de glicerol.

[0273] De acordo com uma ou mais modalidades, a formulação farmacêutica pode compreender cerca de 5% a cerca de 25% em peso de mono/diglicerídeos de cadeia média, ou de cerca de 5% a cerca de 15% em peso mono/diglicerídeos de cadeia média. Além disso, em modalidades exemplificadoras, a formulação farmacêutica pode incluir de cerca de 20 mg a 50 mg dos mono/diglicerídeos de cadeia média em peso, ou cerca de 25 mg a 30 mg dos mono/diglicerídeos de cadeia média ou cerca de 25 mg de mono/diglicerídeos de cadeia média em peso.

[0274] Sem se ater à teoria, a mistura de triglicerídeos de cadeia média e mono/diglicerídeos de cadeia média é importante para a

biodisponibilidade do ingrediente ativo no interior da formulação de cápsula de gel de bardo líquido. Embora uma cápsula de gel mole possa apenas incluir mono/diglicerídeos de cadeia média, uma cápsula de gelatina dura com apenas mono/diglicerídeos de cadeia média pode não proporcionar a estabilidade física requerida das formas de dosagem acabadas. No entanto, uma mistura de triglicerídeos de cadeia média e mono/diglicerídeos de cadeia média dentro de uma cápsula de gelatina dura pode alcançar a estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade desejadas do ingrediente farmacêutico ativo. Consequentemente, de acordo com a invenção, a razão em peso dos triglicerídeos de cadeia média para os mono/diglicerídeos de cadeia média facilita a solubilidade e estabilidade do ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, dutasterida) na mistura não emulsionada antes e depois da adição da mistura na cápsula. Os triglicerídeos de cadeia média e mono/diglicerídeos de cadeia média podem estar presentes numa razão em peso de cerca de 10:1 a cerca de 5:1, ou de cerca de 10:1 a cerca de 7:1.

[0275] Além dos componentes anteriores, podem ser utilizados outros excipientes conhecidos de um versado na técnica, por exemplo, os excipientes utilizados na composição oral podem ser diluentes, ligantes, lubrificantes, desintegrantes, agentes flavorizantes, agentes corantes, estabilizadores, deslizantes, plastificantes, conservantes e adoçantes.

[0276] Os diluentes podem incluir diluentes líquidos como qualquer triglicerídeo de cadeia longa (óleo de amendoim, óleo de amêndoa, óleo de amendoim, óleo de palma, óleo de semente de semente de groselha negra, óleo de farelo de arroz, óleo de soja, óleo de canola, óleo de milho, óleo de coco, semente de algodão óleo, óleo de mamona, azeite, óleos de Linn (Neem), óleo de gergelim, óleo de primula, óleo vegetal, Lipex 108 (Abitec), óleo de gérmen de trigo, óleo de peixe, óleo de colza, óleo de girassol e óleo de açafrão. Em modalidades alternativas, é contemplado que possam ser utilizados outros diluentes, por exemplo, diluentes selecionados de silicatos de cálcio-alumínio (Sipernat 106PQ), carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de

cálcio tribásico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, celulose silicificada microcristalina, celulose em pó, dextratos, dextrose, frutose, lactitol, lactose anidra, lactose mono-hidratada, lactose di-hidratada, lactose tri-hidratada, manitol sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, sacarose, talco, xilitol, maltodextrina, maltitol, dióxido de silício, HPMC e combinações dos mesmos.

[0277] A formulação inclui a via de administração, tipo de preparação, liberação de princípios ativos, estabilidade, escala, novos processos para a preparação de ativos, novos processos para formulação.

[0278] A avaliação do desempenho in vivo inclui dados farmacocinéticos, como pK/pD, tais como T_{máx}, C_{máx}, curva da concentração plasmática, eficácia, efeitos colaterais, etc.

[0279] Outros perfis de liberação incluem, mas não se limitam a, controlado, entérico, sustentado, rápido, multifásico, etc.

[0280] Outras utilizações conhecidas e a serem determinadas das formulações da invenção de domperidona e domperidona deuterada estão abrangidas pela invenção.

[0281] Cada uma das referências citadas anteriormente, assim como as listadas abaixo, são aqui incorporadas na íntegra, a título de referência:

Chang and Robinson, capítulo 4: Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 3, Eds. Lieberman, Lachman, and Schwartz, Marcel Dekker, Inc., 1991

Campbell and Sackett, Chapter 3: Film coating, Pharmaceutical Unit Operations: Coating, edited by Avis, Shukla, and Chang, Interpharm Press, Inc., 1999.

Youssef et al., Identification of Domperidone Metabolites in Plasma and Urine of Gastroparesis Patients with LC-ESI-MS/MS, Xenobiotica 43 (2013) 1073-1083.

Michaud et al., An Improved HPLC Assay with Fluorescence Detection for the Determination of Domperidone and Three Major Metabolites for

Application to in vitro Drug Metabolism Studies, J. Chromatogr. B, 852 (2007) 611-616.

[0282] As composições divulgadas incluem uma quantidade terapêutica de domperidona ou domperidona deuterada ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e pelo menos um excipiente. O excipiente pode, por exemplo, facilitar a liberação do ativo. Como anteriormente divulgado, outros agentes ativos podem ser incluídos, por exemplo, agentes analgésicos, agentes anestésicos, antioxidantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, vitaminas, etc.

[0283] Um ou mais agentes analgésicos podem ser incluídos nas composições farmacêuticas para proporcionar alívio da dor que pode resultar da gastroparesia. Exemplos de analgésicos incluem, mas não se limitam a analgésicos simples tais como paracetamol ou aspirina; fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDS) tais como ibuprofeno, diclofenaco de sódio ou naproxeno de sódio; e/ou opióides como codeína, dihidrocodeína, fosfato de codeína, fentanil, metadona, cloridrato de tramadol, cloridrato dextropropoxifeno, morfina, oxicodona, buprenorfina ou cloridrato de petidina.

[0284] Um ou mais agentes anestésicos podem ser incluídos nas composições farmacêuticas para induzir a ausência temporária e reversível da sensação de dor causada pela gastroparesia. Exemplos de anestésicos incluem, mas não se limitam a, um ou mais lidocaína, benzocaína, bupivacaína, articaína, cocaína, etidocaína, flecamida, mepivacaína, pramoxina, prilocaína, procaína, cloroprocaína, oxiprocaína, proparacaína, ropivacaína, tetracaína, diclonina, dibucaína, cloroxilenol, cincocaína, dexivacaína, diamocaína, hexilcaína, levobupivacaína, propoxicaína, pirrocaína, risocaína, rodocaína e derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0285] Um ou mais antioxidantes podem ser incluídos nas composições farmacêuticas. Exemplos de antioxidantes incluem, mas não se limitam a, palmitato de ascorbila, hidróxi anisol butilado, hidróxi tolueno butilado, ácido dietilenotriaminopenta-acético (DTPA), edetatos (EDTA), monotioglicerol,

ascorbato de sódio, sulfoxilato de formaldeído de sódio, metabissulfito de sódio, hidróxi tolueno butilado (BHT), hidróxi anisol butilado (BHA), bissulfito de sódio, triglicolamato, vitamina E ou um derivado dos mesmos e galato de propila.

[0286] Em uma modalidade, a domperidona ou domperidona deuterada e, opcionalmente, qualquer outro agente, são incorporadas em ou sobre partículas, incluindo nanopartículas. Domperidona ou partículas de domperidona deuteradas podem ser suspensas ou dispersas num meio aquoso. O tamanho de partícula pode, portanto, variar de micropartículas (μm) a nanopartículas (nm).

[0287] Um humano ou outro mamífero afetado com gastroparesia, ou outros distúrbios da motilidade gastrointestinal, pode ser tratado através da administração periódica das composições farmacêuticas divulgadas da invenção uma ou mais vezes por dia. Os agentes farmacêuticos, incluindo domperidona ou domperidona deuterada e qualquer agente terapêutico suplementar, estão presentes na composição em uma quantidade que constitui uma dose terapeuticamente eficaz. Uma dose terapeuticamente eficaz é uma quantidade do agente farmacêutico que, após tratamento, resulta num grau de redução dos sintomas em relação ao estado pré-dose de tais sintomas.

[0288] As composições farmacêuticas podem ser administradas uma a quatro vezes por dia.

[0289] Em uma modalidade, a domperidona ou domperidona deuterada é administrada na faixa entre 0,5 mg a 100 mg, ou no intervalo entre 0,05% a 10,0%, ou no intervalo entre 0,07 mg/kg a 1,43 mg/kg. Em uma modalidade, a domperidona ou domperidona deuterada é administrada na faixa entre 1 mg a 60 mg, ou entre 0,1% e 6,0%, ou entre 0,014 mg/kg e 0,86 mg/kg. Em uma modalidade, a domperidona ou domperidona deuterada é administrada na faixa entre 2,0 mg a 30 mg, ou entre 0,2% e 3,0%, ou entre 0,028 mg/kg e 0,43 mg/kg.

[0290] As formulações também podem incluir excipientes. Excipientes exemplificadores incluem, mas não se limitam a ligantes, cargas,

solventes, lubrificantes, antioxidantes, agentes tamponantes, sais, surfactantes, vitaminas, pigmentos, aromatizantes, agentes desintegrantes e/ou plastificantes.

[0291] Excipientes sólidos podem ser adicionados à composição farmacêutica e depois moídos e formados em comprimidos. Excipientes sólidos exemplificadores incluem, mas não se limitam a, açúcares, incluindo lactose, sacarose, sucralose, manitol ou sorbitol; materiais à base de celulose, tais como amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, goma adragante, gelatina, metilcelulose, polivinilpirrolidona, hidróxi propilmetil-celulose e/ou carboximetilcelulose de sódio. Os excipientes para facilitar a desintegração do comprimido após a ingestão incluem, mas não se limitam a, ágar, ácido algínico e/ou sais dos mesmos, manitol, celulose microcristalina, amido de milho, polpa cítrica, lauril sulfato de sódio, bentonita, amido glicolato de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, argilas, alinhamentos, gomas, celulose de madeira, esponja natural em pó e/ou resinas de troca catiônica.

[0292] A composição pode incluir outros excipientes e aditivos para modificar uma ou mais características da composição, tais como capacidade de revestimento, viscosidade, palatabilidade, etc. Os excipientes para melhorar a palatabilidade podem incluir, mas não se limitam a, açúcares como lactose, sacarose, sucralose, dextrose, manitol ou sorbitol; adoçantes naturais como o mel; aditivos à base de celulose, tais como amido de milho, amido de trigo, amido de arroz; outros adoçantes tais como alitame, aspartame, ácido ciclâmico e sais do mesmo, di-hidrochalconas, glicirrizinatos, monelina, sacarina sódica, taumatina ou acessulfame de potássio; e/ou outros adoçantes ou aromatizantes.

[0293] Excipientes modificadores de viscosidade opcionais podem ser adicionados a uma formulação líquida da composição para alterar as características de fluxo da composição. As características de fluxo podem ser modificadas para incorporação em um dispositivo específico ou mecanismo de aplicação para aplicar a composição a um local de tratamento. Excipientes modificadores de viscosidade exemplificadores incluem, mas não se limitam a, glicerina, um homopolímero de carbômero, um copolímero de carbômero, acácia

(goma arábica), agar, silicato de alumínio e magnésio, alginato de sódio, estearato de sódio, alga de bladderwrack, bentonita, carbômero, carragenana, ceratonia, algas chondrus, dextrose, furcellarano, gelatina, goma ghatti, goma guar, gomaesterculia, goma tragacanta, goma de xantana, hectorita, lactose, maltodextrina, manitol, sacarose, sorbitol, mel, amido de milho, amido de trigo, amido de batata, polietileno glicóis, celulose, etilcelulose, etil-hidroxietilcelulose, etilmetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxietilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, poli (hidroxietilmetacrilato), oxipoligelatina, pectina, poligelina, carbonato de propileno, éter metil viniléter/anidrido maleico (PVM/MA), poli (metacrilato de metoxietil), poli (metacrilato de metoxietoxietil), hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose (CMC) (incluindo os sais dos mesmos), dióxido de silício, polivinilpirrolidona (PVP) e/ou SPLENDA®.

[0294] As composições farmacêuticas podem também incluir um ou mais ligantes, cargas, solventes, lubrificantes, antioxidantes, agentes tamponantes, sais, surfactantes, vitaminas, pigmentos, aromatizantes, agentes desintegrantes e/ou plastificantes. Ligantes exemplificadores incluem, mas não se limitam a, qualquer um dos amidos divulgados anteriormente tais como amido de milho, amido de trigo, amido de arroz e/ou amido de batata, derivados celulósicos, tais como metilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxietilmetilcelulose, polímeros de óxido de polietileno POLYOXTM de qualquer peso molecular ou grau, irradiado ou não, polivinilpirrolidona (PVP), pó de celulose microcristalina AVICEL®, etc. Cargas exemplificadoras incluem, mas não se limitam a, qualquer um dos açúcares e amidos anteriormente divulgados, celulose, sais de cálcio, terra de diatomáceas e/ou dióxido de titânio. Os tampões exemplificadores incluem, mas não se limitam a, tampões de acetato, tampões de citrato e/ou tampões de fosfato.

[0295] Surfactantes adicionados à composição farmacêutica podem ser aniônicos, catiônicos, não iônicos ou zwitteriônico. Surfactantes exemplificadores incluem, mas não se limitam a, alquil sulfatos de sódio (por

exemplo, dodecil sulfato de sódio (SDS)), amônio quaternário e surfactantes catiônicos piridínicos, polissorbatos, ésteres de sorbitano, ácidos biliares, sais de ácidos biliares, ésteres de ácidos graxos nonoxinol ou polioxietileno glicol, e/ou poloxâmeros. Lubrificantes exemplificadores incluem, mas não se limitam a, talco, óleos graxos hidrogenados, estearato de magnésio, estearato de cálcio e/ou ácido esteárico. Os aromatizantes podem incluir sabores naturais ou sintéticos. Os plastificantes incluem, mas não se limitam a, glicerol e sorbitol.

[0296] Composições farmacêuticas para tratamento de gastroparesia e outros distúrbios da motilidade gastrointestinal com domperidona ou domperidona deuterada podem ser formuladas para administração oral tópica a superfícies de mucosa. As tecnologias de entrega mucoadesiva fornecem uma entrega segura e eficaz de domperidona ou domperidona deuterada através da mucosa oral. Estas tecnologias de entrega mucoadesiva incluem todos os métodos de difusão na mucosa oral: (i) difusão passiva, incluindo trans-celular (através das células) e para-celular (em que o material passa por domínios ricos em lipídios ao redor das células), (ii) transporte mediado pelo veículo, e (iii) endocitose/exocitose onde o material é ativamente absorvido e excretado pelas células através da via endocítica. A bioadesão, também conhecida como mucoadesão, define a capacidade de um material biológico ou sintético para aderir ou "aderir" a uma membrana mucosa, resultando na adesão do material ao tecido por um tempo prolongado. Esta capacidade proporciona aplicação na administração de fármaco e maior biodisponibilidade de fármaco que resulta do tempo prolongado em que a forma de dosagem bioadesiva está em contato com os tecidos absorventes, em função de uma forma de dosagem padrão. Para um material ser bioadesivo, ele deve interagir com o muco. O muco é uma camada de hidrogel aniônico altamente hidratado que protege a mucosa. A mucina é composta de cadeias de glicoproteínas flexíveis.

[0297] Nesta modalidade, as composições farmacêuticas incluem uma quantidade terapêutica de domperidona ou domperidona deuterada e qualquer outro ativo opcional, se presente, e pelo menos um excipiente que pode incluir

um adesivo mucoadesivo ou bioadesivo para aumentar a duração do contato entre o agente farmacologicamente ativo e a mucosa oral, e para aumentar a absorção da mucosa do ativo. A superfície de absorção é a superfície do tecido por baixo da mucosa oral à qual o agente farmacologicamente ativo se destina a ser aplicado. As composições farmacêuticas podem ser aplicadas na forma de unguentos, cremes, loções, géis, pós ou pastas, e podem ser aplicadas a locais de tratamento com ou sem oclusão por películas ou fitas ou por bandagens adesivas específicas. As composições também podem incluir um veículo para facilitar a administração da composição à mucosa oral.

[0298] Exemplos de excipientes mucoadesivos ou bioadesivos incluem, mas não se limitam a, polímeros que são naturais, sintéticos ou biológicos; lipídeos, fosfolipídeos, etc. Exemplos de polímeros sintéticos e/ou naturais incluem derivados celulósicos tais como metilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxietilmetilcelulose microcristalina, etc.; gomas naturais, tais como goma de guar, goma de xantana, goma de alfarroba, goma de karaya, goma de vea, etc.; poliacrilatos tais como polímeros de CARBOPOL®, policarbófilo, etc.; alginatos, polímeros contendo tiol, polióxi etilenos, polietileno glicóis (PEG) com pesos moleculares preferivelmente entre 1000 e 40.000 Da se linear ou ramificado, dextranos com pesos moleculares de preferência entre 1000 e 40.000 Da de qualquer fonte, copolímero em bloco, por exemplo, combinações de ácido láctico e ácido glicólico, tal como PLA, PGA, PLGA de diversas viscosidades, pesos moleculares e razões ácido-láctico-glicólico; copolímeros em bloco de polietileno glicol-polipropileno glicol de qualquer número e combinação de unidades repetitivas tais como copolímeros em bloco PLURONIC®, copolímeros em bloco TETRONIC® ou copolímeros em bloco de GENAPOL®, combinação dos copolímeros acima, unidades física ou quimicamente ligadas, por exemplo, PEG-PLA ou misturas de copolímeros de PEG-PLGA. O material bioadesivo pode ser selecionado de polietileno glicóis, polióxi etilenos, polímeros de ácido poliacrílico, como polímeros CARBOPOL®

(tais como CARBOPOL® 71G, 934P, 971P 974P) e polícarbófilos (tais como NOVEON® AA-1, CA-1 e polícarbófilos CA-2), celulose e derivados dos mesmos, polietileno glicol, polímeros CARBOPOL® e/ou um derivado celulósico ou combinação; um polímero de polivinil pirrolidona solúvel (PVP), um homopolímero de carbômero, um copolímero de carbômero, uma ou mais maltodextrinas, alginato, um gel de goma de alginato reticulado, um polímero funcional carbóxi fibroso dilatável em água, mas insolúvel em água, uma goma de polissacarídeo hidrofílico, tiômeros, por exemplo, quitosano tiolado, polícarbófilo tiolado, alginato tiolado, derivados de celulose tiolada, carboximetilcelulose tiolada, ácido poliacrílico tiolado ou poliacrilatos tiolados; lectina, hidroxipropilmetil celulose (HPMC), derivados de celulose, copolímeros de HPMA, um polímero de vinila polícarboxilado dispersível em água, polímeros catiônicos, polímeros não iônicos ou polímeros aniônicos. Polímeros catiônicos incluem, mas não se limitam o quitosano (Wella “baixa viscosidade”), quitosano (Wella “alta viscosidade”), quitosano (Dr. Knapczyk), daiquitosano H, daiquitosano VH, Sea Cure 240, Sea Cure 210+, quitosano (Sigma), mistura de Polícarbófilo/Diquitosano VH, DEAE-dextrano e aminodextrano. Os polímeros não iônicos incluem, mas não se limitam a Scleroglucan, He-amido e HPC. Polímeros aniônicos incluem, mas não se limitam a, carboximetilcelulose (CMC) baixa, média ou alta viscosidade), pectina, goma de xantana e/ou polícarbófilo. Em uma modalidade, o agente mucoadesivo é um polímero CARBOPOL® e/ou um derivado celulósico.

[0299] Quitosano, devido ao seu caráter mucoadesivo (Lehr et al. 1992) e propriedades toxicológicas favoráveis, é um potencializador da absorção através dos epitélios intestinais. O glutamato de quitosano reduziu a resistência elétrica transepitelial (TEER) in vitro de uma linhagem de células epiteliais intestinais cultivadas (Caco-2) (Borchard et al., 1996) e aumentou o transporte de moléculas hidrofílicas como [14C] manitol, peso molecular (MW) 182,2 e um dextrano-fluoresceína (MW 4400) significativamente em monocamadas de células Caco-2 (Artursson et al. 1994; Borchard et al., 1996; Schipper et al.,

1996). Similarmente, o transporte do fármaco peptídico 9-desglicinamida, 8-arginina vasopressina (DGAVP, MW 1412) aumentou acentuadamente após co-administração com glutamato de quitosano em monocamadas de células Caco-2 (Luessen et al. 1997). Os sais de quitosano, tais como o glutamato de quitosano e o cloridrato de quitosano, são utilizados in vivo como potencializadores da absorção de fármacos peptídicos. A aplicação nasal de insulina com glutamato de quitosano reduziu significativamente os níveis de glicose no sangue de ratos e ovelhas (Illum et al. 1994), e a aplicação intraduodenal de buserelina (PM 1299.5) e cloridrato de quitosano em uma formulação em gel aumentou a biodisponibilidade absoluta da buserelina de $0,1 \pm 0,1$ para $5,1 \pm 1,5\%$ (Luessen et al. 1996a). Estes aumentos na absorção podem ser atribuídos ao efeito do quitosano na integridade das junções estreitas epiteliais. As junções estreitas desempenham um papel crucial na manutenção da função de barreira seletiva das membranas celulares e no selamento de células em conjunto para formar uma camada de células contínua através da qual mesmo pequenas moléculas não podem penetrar. No entanto, junções estreitas são permeáveis à água, eletrólitos e outras moléculas carregadas ou não carregadas até um certo tamanho (Madara, 1989; Wilson e Washington, 1989). As junções estreitas são conhecidas por responder a modificações em concentrações de cálcio, AMP cíclico (AMPC), osmolaridade, pH e o estado do citoesqueleto (Cereijido et al., 1993).

[0300] Os sais de quitosano são propostos para abrir junções estreitas de uma maneira dependente da concentração e do pH para permitir o transporte paracelular de grandes compostos hidrofílicos. O aumento no transporte destes compostos pode ser atribuído a uma interação de um grupo amino carregado positivamente na posição C-2 do quitosano com locais carregados negativamente nas membranas celulares e junções estreitas das células epiteliais da mucosa para permitir a abertura das junções. Sabe-se que o glutamato de quitosano induz mudanças na distribuição de F-actina (Artursson et al. 1994). Sabe-se também que agentes farmacológicos que interagem com a

F-actina do citoesqueleto aumentam simultaneamente a permeabilidade paracelular (Meza et al. 1982). Isto concorda com a hipótese de que a F-actina está direta ou indiretamente associada com as proteínas nas junções estreitas, como ZO-1 (Madara, 1987). Schipper et al. (1997) mostraram que o quitosano induz uma redistribuição da F-actina do citoesqueleto e da proteína de junção estreita ZO-1. A microscopia confocal de varredura a laser confirmou que o quitosano é capaz de abrir as junções apertadas para permitir o transporte paracelular de grandes compostos hidrofílicos (Borchard et al. 1996; Schipper et al. 1997). A mucoadesão pode desempenhar um papel adicional neste processo, aumentando o tempo de permanência das drogas nas superfícies celulares.

[0301] Em modalidades, o excipiente mucoadesivo/bioadesivo está tipicamente presente na faixa de cerca de 1% a cerca de 50% p/p, ou em uma faixa de cerca de 1% a cerca de 40% p/p, ou em uma faixa de cerca de 2 a cerca de 30% p/p. Um único mucoadesivo ou bioadesivo ou combinações podem ser utilizadas. A bioadesão aumenta o tempo de residência de uma forma de dosagem no local de absorção e, desse modo, pode resultar no aumento da biodisponibilidade do fármaco. O uso de um mucoadesivo facilita o contato prolongado entre a composição farmacêutica e a membrana mucosa oral. Por contato da composição farmacêutica com a membrana de mucosa, a umidade no muco plastifica o mucoadesivo, que pode então consolidar com a membrana da mucosa, formando ligações fracas com as glicoproteínas no muco e/ou interligando-se mecanicamente com as glicoproteínas e lipídeos no muco. O mucoadesivo pode aumentar o tempo de residência do contato do agente farmacologicamente ativo e da superfície de absorção e pode facilitar a absorção dos agentes farmacologicamente ativos pela superfície de absorção.

[0302] Os exemplos a seguir não são limitantes.

Exemplo 1

[0303] Preparação de 2,3-di-hidro (4,5,6,7-D4)-1H-1,3-benzodiazol-2-ona:

[0304] Um frasco de fundo redondo de 100 mL equipado com uma barra de agitação e atmosfera de nitrogênio em/saída foi carregado com (D₄) benzeno-1,2-diamina (1eq, 2g, 17,83 mmol) e 30 ml de DMF seco, em seguida, agitado sob nitrogênio para dissolver antes de carregar 1- (1H-imidazol-1-carbonil) -1H-imidazol (1eq, 2,89g, 17,83 mmol) e agitar a temperatura ambiente durante 22h. O solvente foi evaporado sob vácuo para dar um óleo amarelo denso que foi diluído em uma quantidade mínima de diclorometano (DCM) para cristalizar. O sólido desejado foi recolhido por filtração a vácuo, lavado com DCM e seco a vácuo para produzir 2,09g (15,13 mmol, 85%) do produto desejado.

Exemplo 2

[0305] Preparação de terc-butil-2-oxo-2,3-di-hidro(4,5,6,7-D₄)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de metila:

[0306] A um frasco de fundo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado com uma barra de agitação e atmosfera de nitrogênio entrada/saída foi carregado 2,3-di-hidro (4,5,6,7-D₄) -1H-1,3-benzodiazol-2 -ona (1eq, 2,09 g, 15,13 mmol) e 40 ml de DMF seco. A esta solução agitada, foi adicionado hidreto de sódio (1,1eq, 197mg, 8,200 mmol) em porções e a reação foi deixada sob as mesmas condições durante 1,5 h. Após este período, foi adicionado di-terc-butil dicarbonato (1eq, 3,30 g, 15,13 mmol), dissolvido em 8 mL de DMF seco, gota a gota e deixado reagir durante 3h. A reação estava completa e foi tratada com uma solução saturada de NH₄Cl, seguida de diluição com H₂O e extração com 4x50 mL de EtOAc. As frações orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada até à secura sob vácuo. O material bruto assim obtido foi purificado através de uma cromatografia em gel de sílica(Biotage ISOLERA TM, cartucho KP-Sil 50 g, eluindo com um gradiente de Cy: EtOAc de 90:10 a AcOEt puro) para produzir 3,134g (13,15 mmol, 87%) do composto desejado.

Exemplo 3

[0307] Preparação de terc-butil 3-(3-cloropropil)-2-oxo-2,3-di-hidro(D₄)-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de metila:

[0308] A um frasco de fundo redondo de 3 bocas carregou-seterc-butil 2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,3- benzodiazol-1-carboxilato (1eq, 3,134g, 13,15 mmol) em 60 mL de seco DMF e agitado à temperatura ambiente. A esta solução, carbonato de potássio (3eq, 5,452g, 39,45 mmol) foi adicionado em porções e deixado sob as mesmas condições durante 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 1-bromo-3-cloropropano (1eq, 1,300 ml, 13,15 mmol) à solução e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi, em seguida, temperada por meio da diluição com acetato de etila (EtOAc) e H₂O. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 3x25 ml de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada até secura sob vácuo. O material bruto, assim obtido, foi purificado utilizando uma cromatografia em gel de sílica (Biotage ISOLERATM, cartucho KP-Sil 50 g, eluindo com um gradiente de Cy: EtOAc desde 90:10 a Cy: EtOAc de 1:1) para render o composto desejado (3,929g, 12,48 mmol, 95%).

Exemplo 4

[0309] Preparação de 1-(3-iodopropil)-2,3-di-hidro(4,5,6,7-D₄)-1H-1,3-benzodiazol-2-ona:

[0310] Um frasco de fundo redondo de 250 mL foi carregado com terc-butil-3- (3-cloropropil) -2-oxo-2,3-di-hidro (D₄) -1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de metila (1eq, 3,929g, 12,48 mmol), dissolvidos em 100 ml de acetonitrila e agitados à temperatura ambiente. Iodeto de sódio (4,5eq, 8,417g, 56,16 mmol) foi adicionado em porções e a reação foi refluxada de um dia para o outro. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a reação foi filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O material cru, assim obtido, foi purificado por cromatografia em gel de sílica (Biotage ISOLERA TM, cartucho KP-Sil 100 g, eluindo com um gradiente de DCM puro para DCM puro:MeOH/1:1) para render o composto desejado (3,631g, 11,86 mmol, rendimento=95%).

Exemplo 5

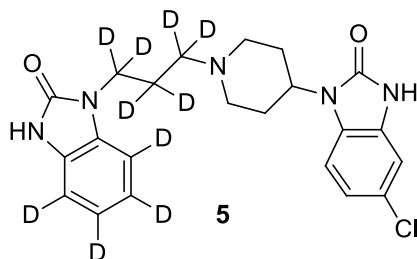
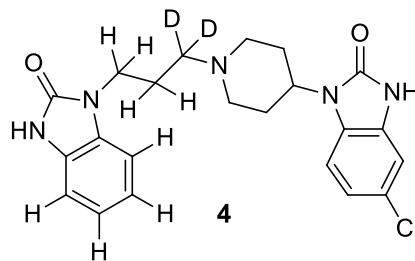
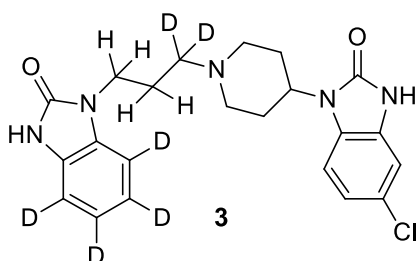
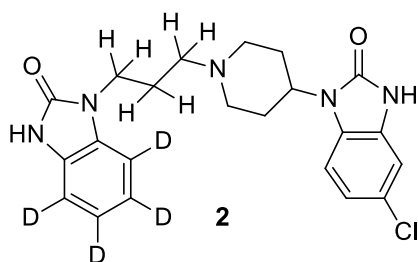
[0311] Preparação de 1-{3-[4-5-cloro-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-1,3-benzodiazol-1-il]-piperidin-1-il] propil}-2,3-di-hidro (4,5,6,7-D₄)-1H-1,3-benzodiazol-2-ona (Composto 2):

[0312] Um frasco de fundo redondo de 500 mL foi carregado com 5-cloro-1-(piperidin-4-il) -2,3-di-hidro-1H-1,3- benzodiazol-2-ona (1,2 eq, 3,582g, 14,23 mmol) depois dissolvido em 250 ml de THF seco e 25 ml de DMF seco. Esta solução foi agitada sob nitrogênio a temperatura ambiente e uma solução de 1- (3-iodopropil) -2,3-di-hidro (4,5,6,7-D₄) -1H-1,3-benzodiazol-2-ona (1 eq, 3,631g, 11,86 mmol) em 120 ml de THF seco foi adicionado gota a gota ao longo de 10 minutos. A solução amarela resultante foi agitada durante 2h antes de carregar o carbonato de potássio (1,5 eq, 2,458g, 17,79 mmol) e agitar a temperatura ambiente durante 48h até que a cor amarela desaparecesse. A reação foi filtrada e o sólido foi lavado com EtOAc e o filtrado foi concentrado até à secura sob vácuo. O material bruto assim obtido foi passado através de uma cromatografia em gel de sílica (Biotage ISOLERATM, cartucho KP-Sil 340 g, eluindo com um gradiente de DCM:MeOH de 98:2 para DCM: MeOH/1:1). No final do processo de purificação, 3,245 g (7,45 mmol, 64%) do composto 2 desejado foi obtido sob a forma de um sólido cristalino branco.

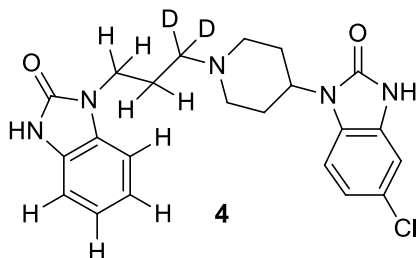
[0313] As modalidades mostradas e descritas no relatório descritivo são apenas modalidades específicas de inventores que são versados na técnica e não se limitam de qualquer forma. Portanto, várias alterações, modificações ou alterações a essas modalidades podem ser feitas sem se afastar do escopo da invenção no âmbito das reivindicações seguintes. Cada uma das referências citadas é expressamente aqui incorporada na íntegra, a título de referência.

REIVINDICAÇÕES

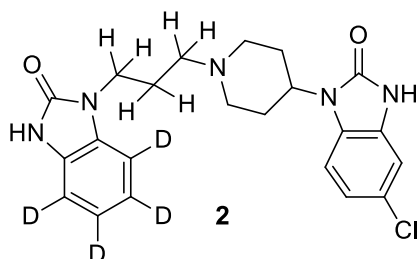
1. Composto caracterizado pelo fato de ser domperidona-d₂ (4), domperidona-d₄ (2), domperidona-d₆ (3), ou domperidona-d₁₀ (5), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



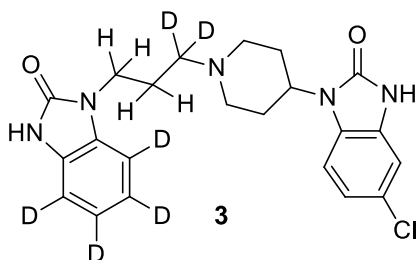
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser domperidona-d₂ (4) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



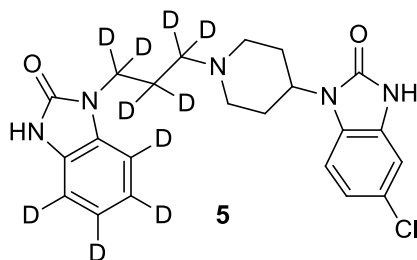
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser domperidona-d₄ (2) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:



4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser domperidona-d₆ (3) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:



5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser domperidona-d₁₀ (5) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:



6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 e pelo menos um excipiente.

7. Uso de um composto conforme definido em na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para preparação de um medicamento para

melhorar um distúrbio, que é gastroparesia, náusea além da gastroparesia, vômito além de gastroparesia, náusea associada com gastroparesia, vômito associado com gastroparesia, lactação insuficiente ou uma combinação dos mesmos.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de o medicamento melhorar a gastroparesia.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de o medicamento melhorar pelo menos uma náusea ou vômito como um distúrbio separado de náusea ou vômito como um resultado de gastroparesia.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de o medicamento melhorar a lactação insuficiente.

1/8

Níveis de Plasma de Referência e Dose Oral Normalizada para 10 mg/Kg em Rato

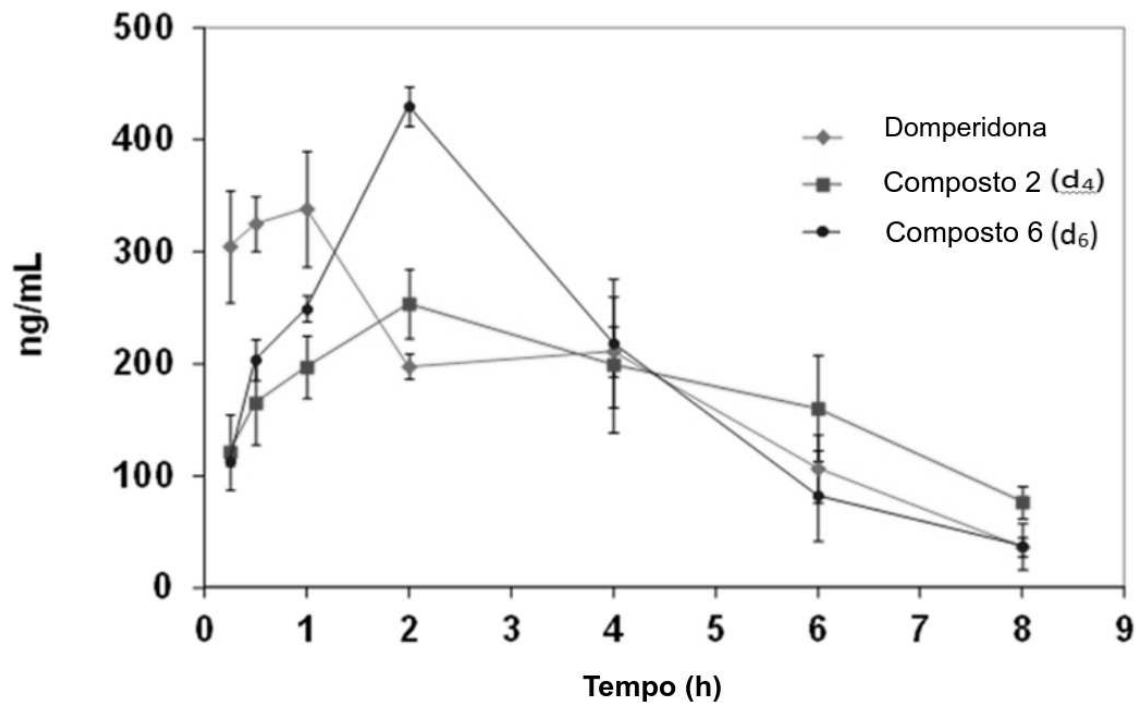


FIG. 1A

10 mg/kg, Oral	Domperidona	Composto 2 (d ₄)	Composto 6 (d ₆)
C _{max} , ng/mL	340 ± 51	254 ± 31	429 ± 21
t _{max} , h	0,7 ± 0,3	2 ± 0	2 ± 0
AUC _{0-t} , ng*h/mL	1732 ± 238	2042 ± 422	2291 ± 469
AUC _{0-∞} , ng*h/mL	1482 ± 211	1456 ± 301	1633 ± 335
t _{1/2} , h	3,6 ± 0,6	3 ± 0,1	3,6 ± 0,3
Média ± DP, n=3	Dose normalizada para 10 mg/kg		

FIG. 1B

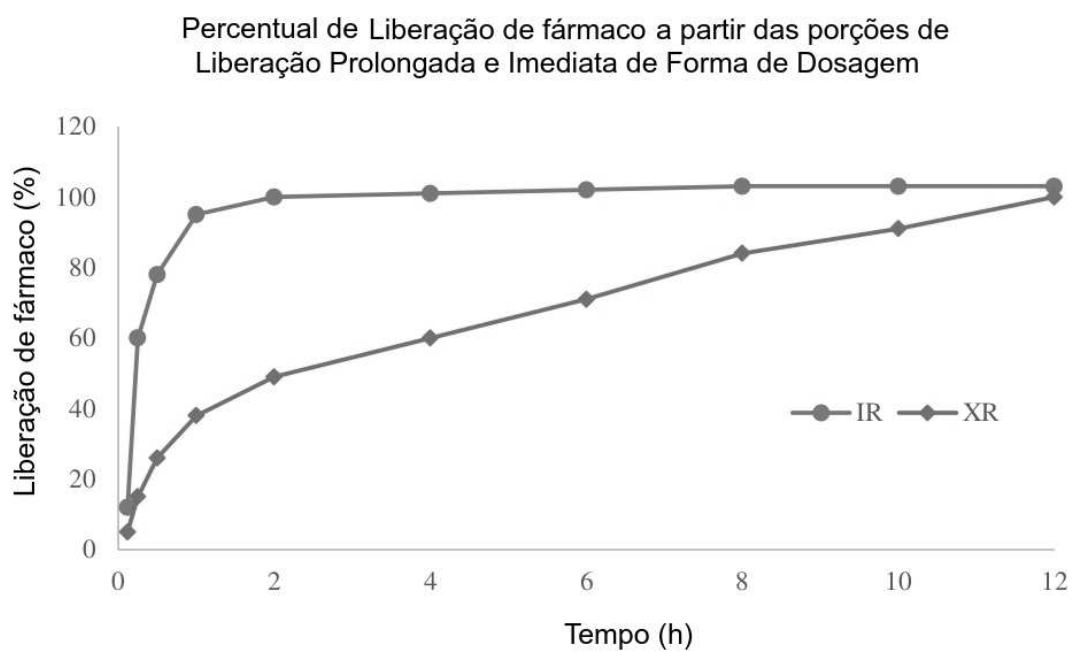


FIG. 2

Perfil de Plasma Estimulado de Floroglucinol a partir de Forma de Dosagem de Liberação Modificada

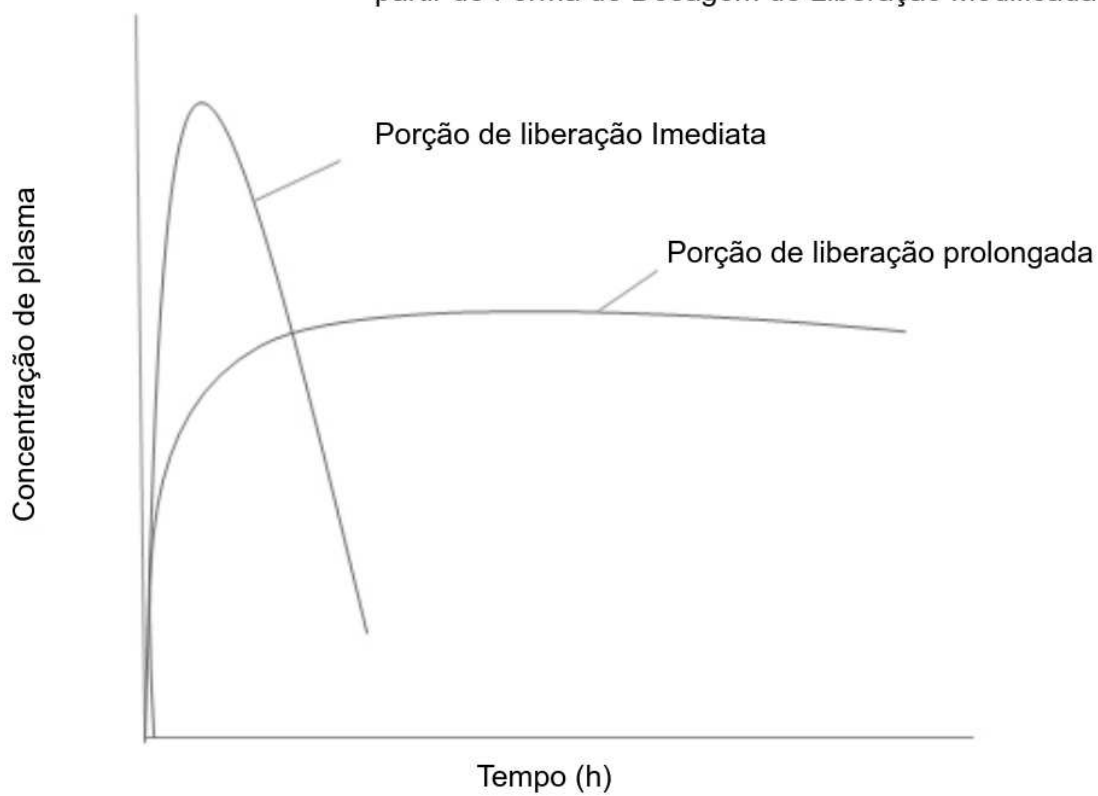


FIG. 3

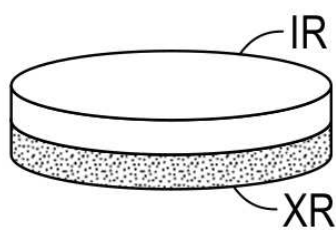


FIG. 4

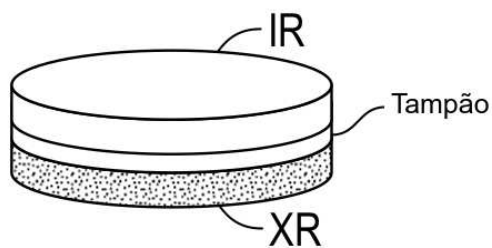


FIG. 5

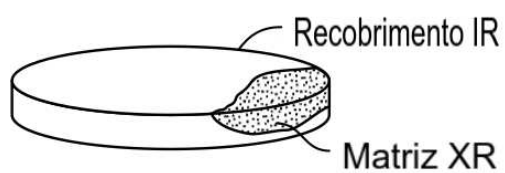


FIG. 6

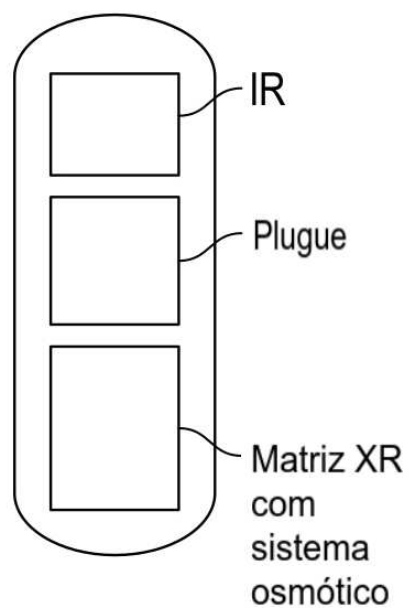


FIG. 7

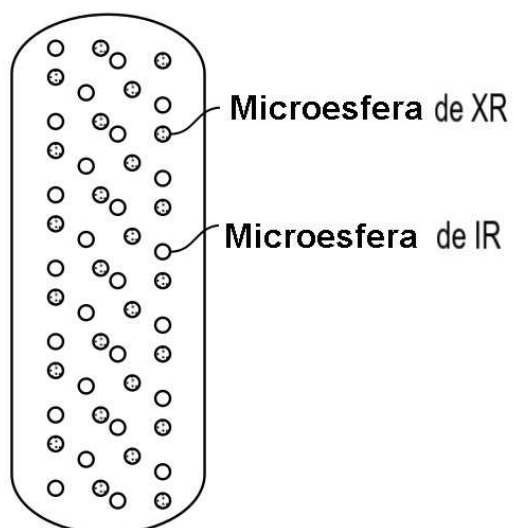


FIG. 8

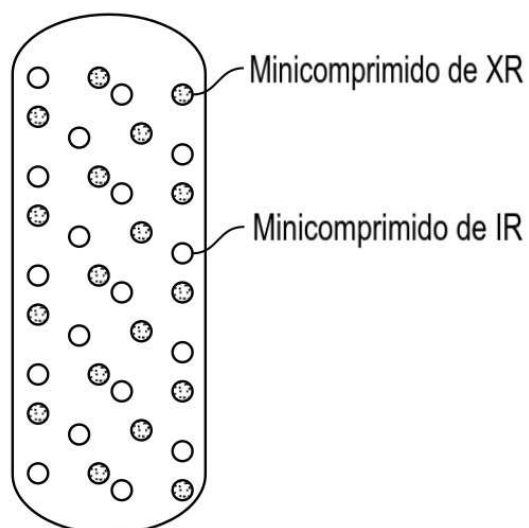


FIG. 9

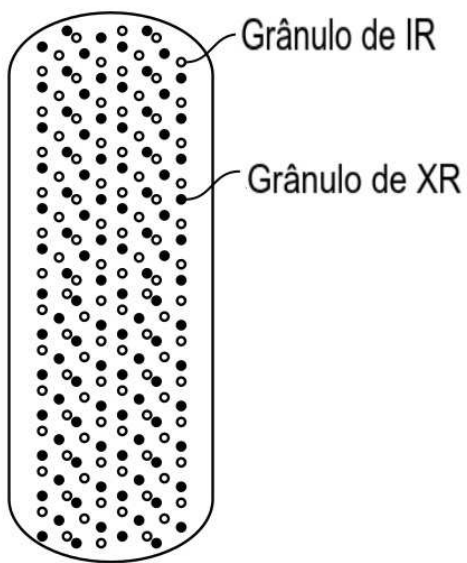


FIG. 10

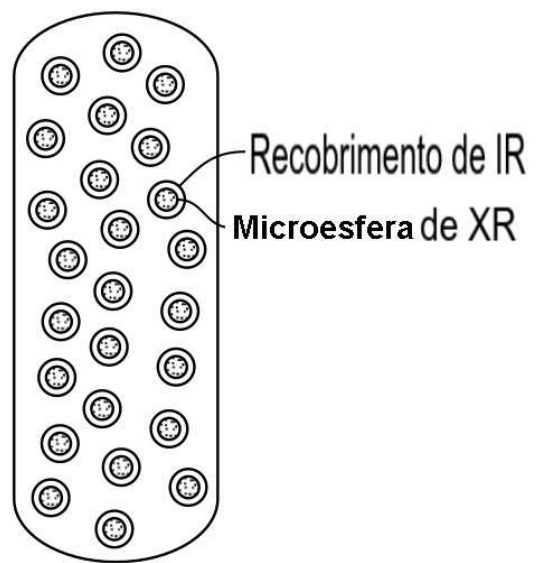


FIG. 11

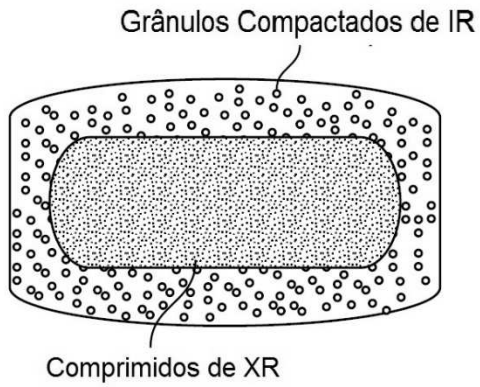


FIG. 12

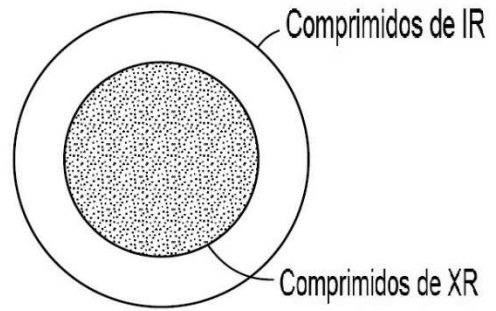


FIG. 13

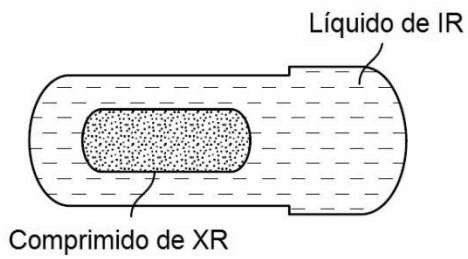
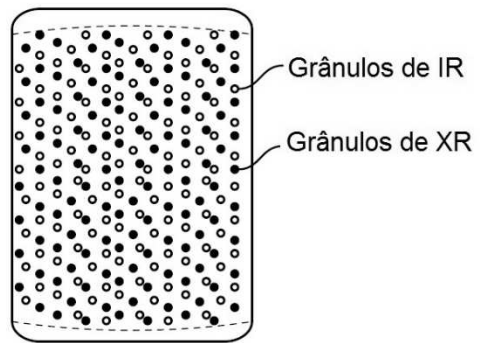
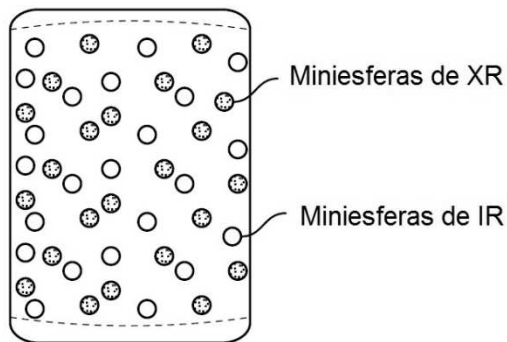


FIG. 14



Sachê

FIG. 15



Sachê

FIG. 16

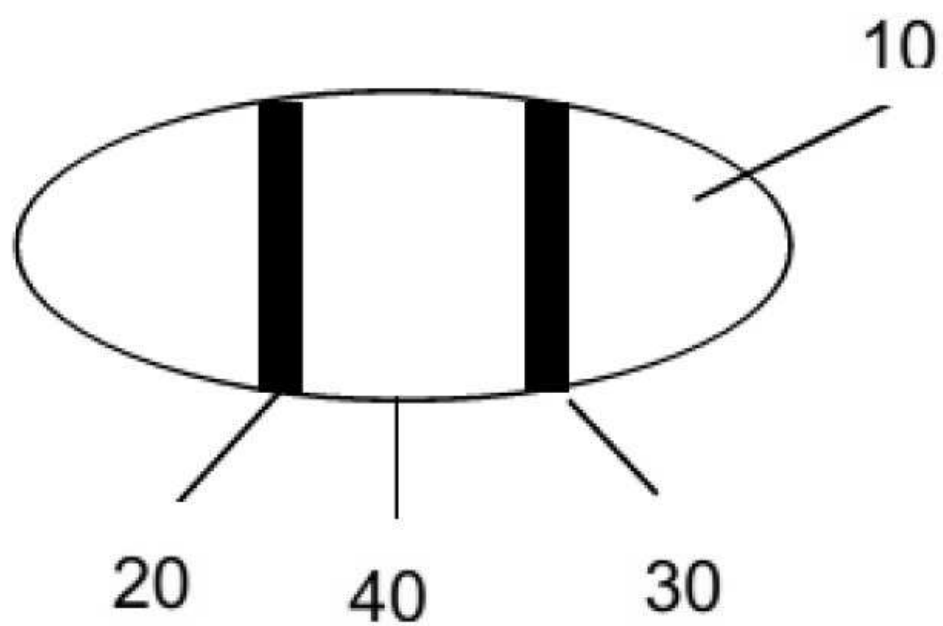


FIG. 17

Fármaco em Matriz Polimérica

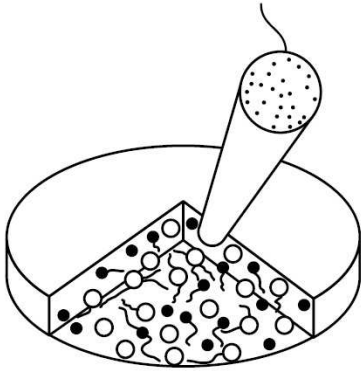


FIG. 18

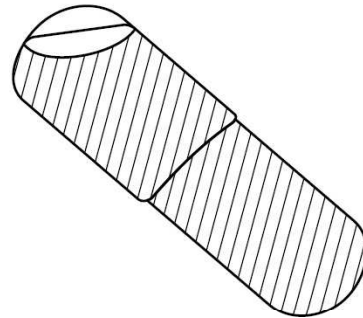


FIG. 19

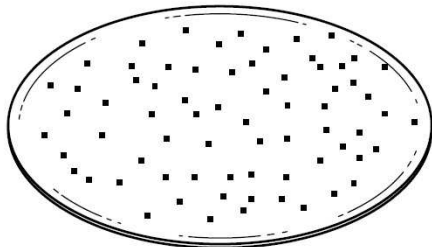


FIG. 20

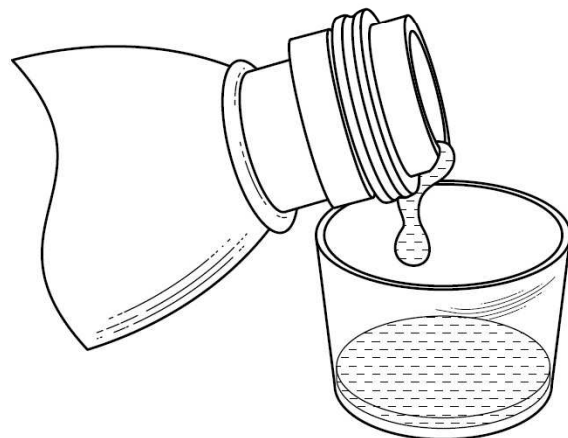


FIG. 21