

(11) Número de Publicação: **PT 2066325 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/496 (2011.01) **A61K 9/22** (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2007.09.26**

(30) Prioridade(s): **2006.09.26 GB 0618879**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.06.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.01.11**
073/2012

(73) Titular(es):

ZYSIS LIMITED
10 GLEBE STREET BEESTON NOTTINGHAM
NG9 1BZ GB

(72) Inventor(es):

IAN WILDING GB
RUSSELL PENDLETON GB

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE ARIPIPRAZOL**

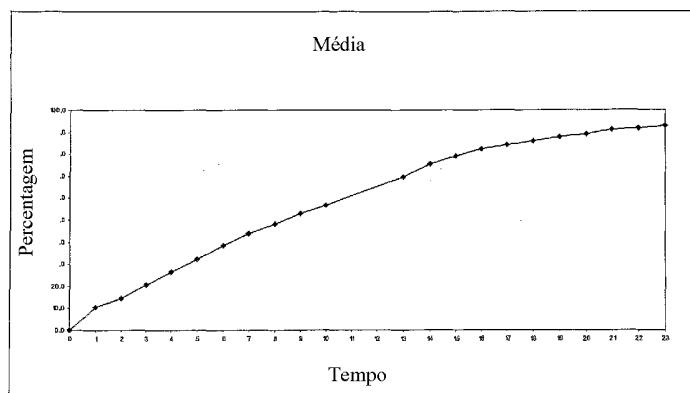
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL PARA A LIBERTAÇÃO CONTROLADA DE ARIPIPRAZOL. A COMPOSIÇÃO COMPREENDE UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE ARIPIPRAZOL E PELO MENOS UM EXCIPIENTE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL. AS COMPOSIÇÕES DA INVENÇÃO PODEM APRESENTAR UM OU MAIS DOS PERFIS DE LIBERTAÇÃO DEFINIDOS NESTE FASCÍCULO.

RESUMO

"Composições farmacêuticas de aripiprazol"

Percentagens de liberação de aripiprazol, ao longo de 23 horas, do comprimido de compressão direta do Exemplo 1, em tampão de fosfato a pH 4.



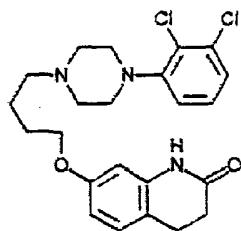
A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica de administração oral para a liberação controlada de aripiprazol. A composição compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de aripiprazol e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. As composições da invenção podem apresentar um ou mais dos perfis de liberação definidos neste fascículo.

DESCRIÇÃO

"Composições farmacêuticas de aripiprazol"

A invenção diz respeito a formulações farmacêuticas que compreendem aripiprazol. Mais especialmente, a invenção diz respeito a composições farmacêuticas de administração oral para a libertação controlada de aripiprazol.

O aripiprazol consiste em 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona e tem a seguinte estrutura:



O aripiprazol parece mediar os seus efeitos antipsicóticos principalmente por agonismo parcial do receptor D2. Foi demonstrado que o agonismo parcial dos receptores D2 modula a atividade dopaminérgica em áreas onde a atividade da dopamina pode ser elevada ou baixa, tais como as áreas mesolímbica e mesocortical do cérebro esquizofrénico, respetivamente. Além da atividade agonista parcial no receptor D2, o aripiprazol também é um agonista parcial do receptor 5-HT1A e, tal como outros antipsicóticos atípicos, o aripiprazol apresenta perfil de antagonista no receptor 5-HT2A. O aripiprazol exibe uma afinidade moderada pelos receptores da histamina e pelos receptores adrenérgicos alfa e nenhuma afinidade apreciável pelos receptores muscarínicos colinérgicos. O aripiprazol é usado atualmente para o tratamento de esquizofrenia e episódios agudos maníacos/mistas associados ao transtorno bipolar I.

Crê-se que a atividade clínica é devida principalmente ao composto inalterado, o aripiprazol, e em menor medida, ao seu principal metabolito, o desidroaripiprazol, que demonstrou ter uma afinidade pelos receptores D2 semelhante à do composto inalterado e representa 40% da exposição

plasmática deste (ver as informações de prescrição em ABILIFY® (aripiprazol), Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Tóquio, 101-8535, de Junho de 2006). As semividas médias de eliminação são cerca de 75 horas e 94 horas para o aripiprazol e o desidroaripiprazol, respetivamente. As concentrações de equilíbrio são atingidas 14 dias após a administração inicial para ambas as moléculas ativas. A acumulação de aripiprazol pode ser prevista a partir da farmacocinética de dose única. Em estado estacionário, a farmacocinética do aripiprazol é dose-proporcional. A eliminação do aripiprazol ocorre principalmente através do metabolismo hepático que envolve duas isozimas do citocromo P450, a CYP2D6 e a CYP3A4 (Kubo M et al, Influence of itraconazole co-administration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic ARIPIPRAZOLE. Drug Metab Pharmacokinet. 2005 Feb;20(1):55-64).

O aripiprazol é bem absorvido após a administração de um comprimido de liberação imediata (LI), com as concentrações máximas no plasma ocorrendo 3 a 5 horas após a administração; a biodisponibilidade oral absoluta da formulação do comprimido LI é de 87%. A administração de um comprimido LI de 15 mg de aripiprazol, com uma refeição normal de elevado teor de gordura, não afeta significativamente a $C_{\text{máx}}$ ou a AUC do aripiprazol ou do seu metabolito ativo, o desidroaripiprazol, mas retarda o $t_{\text{máx}}$ em 3 horas para o aripiprazol e em 12 horas para o desidroaripiprazol. O aripiprazol também é bem absorvido quando administrado por via oral, na forma de solução. Em doses equivalentes, as concentrações plasmáticas de aripiprazol a partir de solução são mais elevadas do que a partir de uma formulação de comprimido LI.

Num estudo de biodisponibilidade relativa em indivíduos saudáveis, de comparação da farmacocinética de 30 mg de aripiprazol, na forma de solução oral, e de 30 mg de aripiprazol, na forma de comprimidos LI, as rácios de solução para comprimido dos valores da média geométrica de $C_{\text{máx}}$ e de AUC foram de 122% e 114%, respetivamente. O volume de distribuição do aripiprazol em estado estacionário após administração intravenosa é elevado (404 L ou 4,9 L/kg), indicando uma distribuição extravascular extensa. Em

concentrações terapêuticas, mais de 99% do aripiprazol e do seu principal metabolito estão ligados a proteínas de soro, principalmente à albumina. Em voluntários humanos saudáveis que receberam 0,5 a 30 mg/dia de aripiprazol durante 14 dias, houve ocupação dose-dependente dos receptores D2, indicando penetração de aripiprazol no cérebro de seres humanos (Swainston Harrison T and Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. Drugs. 2004; 64(15):1715-36).

O aripiprazol é metabolizado principalmente por três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e N-desalquilação. Com base em estudos *in vitro*, as enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pela desidrogenação e hidroxilação do aripiprazol e a N-desalquilação é catalisada por CYP3A4. O aripiprazol é a fração do fármaco predominante na circulação sistémica. No estado estacionário, o desidroaripiprazol, o seu metabolito ativo, representa cerca de 40% da AUC de aripiprazol no plasma.

Cerca de 8% dos caucasianos não têm a capacidade para metabolizar os substratos de CYP2D6 e são classificados como metabolizadores fracos (PM), enquanto os outros são metabolizadores extensivos (EM). Os PM apresentam um aumento de 80% na exposição ao aripiprazol e uma redução de 30% na exposição ao metabolito ativo em relação aos EM, resultando numa exposição cerca de 60% superior para as moléculas totais ativas de uma determinada dose de aripiprazol relativamente aos EM. As semividas médias de eliminação do aripiprazol são cerca de 75 horas e 146 horas para os EM e PM, respectivamente. O aripiprazol não inibe ou induz a via CYP2D6.

Após uma dose oral única de aripiprazol [¹⁴C]-marcado, cerca 25% e 55% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e fezes, respectivamente. Menos de 1% de aripiprazol inalterado foi excretado na urina e cerca 18% da dose oral foi recuperada inalterada nas fezes. WO 2005/048979 descreve composições de liberação prolongada ou controlada de pelo menos um ingrediente ativo, em que o aripiprazol é um entre as centenas enumerados nesse documento. Nenhuma das composições exemplificadas em 2005 WO/048979 contém aripiprazol.

A dose inicial e a dose final de aripiprazol recomendadas para a esquizofrenia são de 10 ou 15 mg/dia, administradas uma vez por dia, independentemente das refeições. Se for necessária uma dose maior, recomenda-se que não seja antes de 2 semanas, que é o tempo necessário para atingir o estado estacionário. Na doença bipolar, a dose inicial é de 30 mg uma vez por dia. No entanto, numa fase III de ensaios clínicos, cerca 15% dos pacientes tiveram a sua dose reduzida para 15 mg com base na avaliação de tolerabilidade (Drugs at FDA; Abilify (NDA#021436 Tablet Oral)). A referência a um documento previamente publicado ou a sua análise neste fascículo não deve necessariamente ser um reconhecimento de que esse documento faz parte do estado da técnica ou que é do conhecimento geral comum.

Existem algumas desvantagens associadas ao regime de administração de aripiprazol descrito atrás para o tratamento de esquizofrenia, doença bipolar e outras afeções do CNS. Pesquisa de mercado sugere que os doentes preferem muito mais medicações orais, que possam ser tomadas tão irregularmente quanto possível e que sejam bem toleradas. O regime de administração oral de uma dose diária pode ser considerado demasiado frequente para muitos doentes. Além disso, um subgrupo significativo da população-alvo do aripiprazol é suscetível de ser constituído por pacientes idosos e esquecidos. Estes pacientes requerem geralmente administração supervisionada, a qual requer tempo e é dispendiosa.

A presente invenção procura abordar uma ou mais das deficiências atrás referidas proporcionando uma composição farmacêutica de administração oral, para a libertação controlada de aripiprazol conforme definido na reivindicação 1. A composição compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de aripiprazol, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável como definido na reivindicação 1. Estas composições (adiante referidas como "as composições da invenção" a menos que indicado em contrário) podem ser utilizadas no tratamento de esquizofrenia, doença bipolar e várias outros estados clínicos conforme descrito mais adiante neste fascículo.

Crê-se que as composições da invenção têm vantagens, como (mas não lhes estando limitadas) uma ou mais das que se descrevem a seguir.

Normalmente, as composições da invenção controlam (por exemplo, retardam, prolongam ou sustentam) a libertação de uma dose de aripiprazol para que, após a administração, o perfil de eventos adversos seja reduzido, ou pelo menos não aumente de forma significativa em relação ao atual regime de administração.

Dito de outra forma, as composições da invenção permitem que maiores quantidades de aripiprazol sejam administradas numa única dose sem aumentar significativamente eventos adversos em comparação com o atual regime de administração de uma dose de LI convencional por dia. Crê-se que qualquer redução na frequência de administração conduza a melhorias concretas em termos de conveniência e adesão por parte dos pacientes.

A redução na frequência de administração oferece vantagens farmacoeconómicas significativas em relação ao atual regime de administração, reduzindo o custo humano indireto do tratamento com fármacos (por exemplo: reduzindo o tempo necessário dos médicos para controlar a administração dos fármacos).

As composições da invenção também proporcionam um regime de administração de uma dose diária, em que a libertação de aripiprazol é controlada. Crê-se que isto poderá reduzir o perfil de eventos adversos em comparação com os regimes de administração atualmente disponíveis de uma dose diária e/ou poderá proporcionar um regime de administração de uma dose diária mais eficiente.

Excepto se aqui indicado em contrário, o termo "aripiprazol" refere-se a 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]butoxi]-3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-ona, aos seus sais farmaceuticamente aceitáveis e às suas misturas. "Sais farmaceuticamente aceitáveis" incluem derivados de aripiprazol, em que o aripiprazol é modificado pela sua conversão em sais não tóxicos de ácidos ou bases, e refere-se

ainda a solvatos farmaceuticamente aceitáveis (incluindo hidratos) destes sais. Entre os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis constam, mas não lhes estando limitados, sais de ácidos orgânicos ou minerais com a funcionalidade amina do aripiprazol. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais não tóxicos, bem como os sais de amónio quaternário de aripiprazol formados, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos e inorgânicos. Estes sais incluem os sais derivados de ácidos inorgânicos, tais os ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, fosfórico e nítrico, os sais de metais tais como sal de sódio, sal de potássio e sal de césio, sais de metais alcalino-terrosos como sal de cálcio e sal de magnésio, e suas combinações. Entre os sais orgânicos farmaceuticamente aceitáveis constam sais de ácidos orgânicos como os ácidos acético, trifluoroacético propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mállico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfónico, metanossulfónico, etanodissulfónico, oxálico, isetíônico, $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ (onde $n = 0-4$) e sais preparados a partir de aminoácidos como arginato, asparginato e glutamato. Entre os sais orgânicos farmaceuticamente aceitáveis preferidos constam sais de ácidos orgânicos como os ácidos acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mállico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfónico, metanossulfónico, etanodissulfónico, oxálico, isetíônico, $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{H}$ (onde $n = 0-4$) e sais preparados a partir de aminoácidos como arginato, asparginato e glutamato. O termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" inclui também misturas de qualquer um dos anteriores derivados de aripiprazol.

O termo "de administração oral" inclui o significado adequado para oral, incluindo a administração per oral e intraoral (por exemplo, sublingual ou bucal). De preferência, as composições da invenção são concebidas para administração per oral a um paciente, ou seja, por ingestão (por exemplo, comer ou beber).

O termo "libertação controlada" inclui o significado de que após a administração, a libertação do aripiprazol é controlada de modo a proporcionar um regime de administração no qual o aripiprazol pode ser administrado com menor frequência do que no atual regime de administração, por exemplo com frequência inferior a uma vez por dia (no entanto, perfis de libertação melhorados para a administração de uma dose diária também estão incluídos neste contexto). Isto pode incluir retardar e/ou prolongar e/ou sustentar a libertação de aripiprazol, para que se possa prolongar o tempo entre a administração das doses de aripiprazol. Essa libertação retardada/prolongada/sustentada também pode ser acompanhada por uma dose única maior de aripiprazol nas composições da invenção em comparação com as formulações LI de uma dose diária atualmente utilizadas.

As composições da invenção são adequadas para um regime de uma dose diária de libertação controlada e para regimes de administração menos frequentes do que o de uma dose diária. Regimes de administração menos frequentes do que uma vez por dia, incluem uma vez cada 2, 3, 4, 5 ou 6 dias, três vezes semanalmente, duas vezes semanalmente, uma vez semanalmente e suas combinações. Um grupo preferido de regimes de administração consiste em uma vez por dia, uma vez em cada 2 dias (ou seja, de dois em dois dias), duas vezes por semana e uma vez por semana, por exemplo uma vez em cada 2 dias, duas vezes semanalmente e uma vez semanalmente.

As características de libertação controlada das composições da invenção podem ser definidas em relação ao seu perfil de libertação *in vitro* ou *in vivo* ou a valores relacionados como $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$ e AUC, conforme descrito adiante em mais pormenor.

Por exemplo, as composições da invenção apresentam um perfil de libertação *in vitro* em que, em média, não mais do que cerca de 60% do aripiprazol, preferencialmente não mais do que cerca de 50%, mais preferencialmente não mais do que cerca de 40% é dissolvido volvidas 3 horas após a colocação num teste de dissolução padrão.

Salvo indicação em contrário, como aqui empregue, o termo "teste de dissolução padrão", significa um teste realizado de acordo com o "Método da pá", a 100 rpm, em 900 ml de um meio de dissolução no intervalo de pH fisiológico aquoso entre e 7, a 37 °C, conforme descrito na farmacopeia dos Estados Unidos, ou outras condições de teste substancialmente equivalentes a estas, por exemplo, ácido clorídrico 0,1 M e tampão de fosfato a pH 4,0.

Como referido atrás, a presente invenção procura proporcionar regimes de administração em que a administração é menos frequente do que a administração atual de uma vez por dia ou proporcionar a entrega controlada da dose diária. Composições com o perfil de libertação *in vitro* definido acima podem ser adequadas tanto para regimes de administração de uma dose diária como para regimes de administração que requeiram uma administração ainda menos frequente da composição da droga do que uma dose diária, conforme explicado adiante em mais pormenor.

Para evitar dúvidas, a frase "regimes de administração que requeiram uma administração ainda menos frequente da composição da droga do que uma dose diária", como aqui usada em relação à composição da invenção com as características de libertação controlada aqui descritas (por exemplo, perfil de libertação *in vitro*), inclui uma vez em cada 2, 3, 4, 5 ou 6 dias, três vezes por semana, duas vezes por semana, uma vez por semana e suas combinações.

As composições da invenção adequadas para a administração de uma dose diária podem normalmente exibir um perfil de libertação *in vitro* onde, em média, desde cerca de 10 até cerca de 50%, tal como desde cerca de 15 até cerca de 45%, por exemplo, desde cerca de 15 até cerca de 30% do aripiprazol está dissolvido volvidas 3 horas após a colocação num teste de dissolução padrão.

As composições da invenção adequadas para regimes de administração que requeiram uma administração ainda menos frequente da composição da droga do que uma dose diária podem apresentar um perfil de libertação *in vitro* onde, em média, cerca de 2 a cerca de 40% (por exemplo, cerca de 2 até cerca

de 30 ou 35%), tal como desde cerca de 5 até cerca de 25%, por exemplo desde cerca de 10 até cerca de 20% de aripiprazol está dissolvido volvidas 3 horas após a colocação num teste de dissolução padrão.

As composições da invenção adequadas para administração de uma dose diária podem normalmente exibir um perfil de libertação *in vitro* onde, em média, desde cerca de 25 até cerca de 100%, tal como desde cerca de 30 até cerca de 100%, por exemplo, desde cerca de 40 até cerca de 100%, ou desde cerca de 50 até cerca de 100% de aripiprazol está dissolvido volvidas 8 horas após a colocação num teste de dissolução padrão.

As composições da invenção adequadas para regimes de administração que requeiram uma administração ainda menos frequente da composição da droga do que uma dose diária podem exibir um perfil de libertação *in vitro* onde, em média, não mais do que cerca de 70% do aripiprazol, preferencialmente não mais do que cerca de 60%, mais de preferência não mais do que cerca de 50%, por exemplo, não mais do que cerca de 40% está dissolvido volvidas 8 horas após a colocação num teste de dissolução padrão. Normalmente, essas composições apresentam um perfil de libertação *in vitro* onde, em média, cerca de 10 a 65%, tal como desde cerca de 15 até cerca de 55%, por exemplo, desde cerca de 20 até cerca de 45% de aripiprazol está dissolvido volvidas 8 horas após a colocação num teste de dissolução padrão.

As composições da invenção podem exibir uma taxa de dissolução *in vitro* após colocação num teste de dissolução padrão em que:

desde cerca 2 até cerca de 50% do aripiprazol é libertado após 2 horas;

desde cerca de 5 até cerca de 80% do aripiprazol é libertado após 4 horas;

25% ou mais do aripiprazol é libertado após 8 horas; e 40% ou mais do aripiprazol é libertado após 12 horas.

De preferência, a taxa de libertação *in vitro* é independente do pH entre 1 e 7.

Composições com o perfil de libertação *in vitro* definido acima podem ser adequadas tanto para a administração de uma

dose diária como para os regimes de administração que requeiram uma administração ainda menos frequente da composição do fármaco do que uma dose diária, conforme explicado adiante em mais pormenor.

As composições da invenção adequadas para administração de uma dose diária podem exibir uma taxa de dissolução *in vitro* após colocação num teste de dissolução padrão em que:

desde cerca de 5% até cerca de 40% (por exemplo, de 10% a 30%) do aripiprazol é libertado após 2 horas;
desde cerca de 15% até cerca de 70% (por exemplo, de 20% a 50%) do aripiprazol é libertado após 4 horas; e
50% ou mais (por exemplo, 60% ou mais) do aripiprazol é libertado após 8 horas.

De preferência, a taxa de libertação *in vitro* é independente do pH entre 1 e 7.

As composições da invenção adequadas para regimes de administração que requeiram uma administração ainda menos frequente da composição do fármaco do que uma dose diária podem normalmente exibir uma taxa de dissolução *in vitro* após colocação num teste de dissolução padrão em que:

desde cerca de 2% até cerca de 35%, desde cerca de 2% até cerca de 25% (por exemplo, de 5% a 15%) do aripiprazol é libertado após 2 horas;
desde cerca de 5% até cerca de 50% (por exemplo, de 10% a 40%) de aripiprazol é libertado após 4 horas;
desde cerca de 25 até cerca de 80% (por exemplo, de 30 a 60) do aripiprazol é libertado após 8 horas; e
40% ou mais (por exemplo, 50% ou mais) do aripiprazol é libertado após 12 horas.

De preferência, a taxa de libertação *in vitro* é independente do pH entre 1 e 7.

As composições da invenção podem apresentar um perfil de absorção plasmática de aripiprazol *in vivo*, após a administração oral de uma dose única, em que o tempo para 50% do aripiprazol ser absorvido pelo plasma (de um paciente humano ou animal) é pelo menos 2 horas, de preferência, pelo

menos 3 horas, mais de preferência, pelo menos 4 horas (por exemplo, pelo menos cerca de 5 ou 6 horas).

A frase "perfil de absorção plasmática de aripiprazol" pretende referir a concentração plasmática de aripiprazol ao longo do tempo após a sua administração a um paciente humano ou animal. Como conhecido pelos peritos na especialidade, o perfil de absorção plasmática pode ser medido pela deconvolução da farmacocinética de libertação contínua em relação a uma referência de libertação imediata.

As composições com o perfil de libertação *in vivo* definido acima podem ser adequadas tanto para a administração uma dose diária como para regimes de administração que requeiram uma administração ainda menos frequente da composição da droga do que uma dose diária, conforme explicado adiante em mais pormenor.

As composições da invenção adequadas para administração de uma dose diária podem normalmente exibir um perfil de absorção plasmática *vivo* de aripiprazol, após administração oral de uma dose única, em que o tempo para 50% do aripiprazol ser absorvido pelo plasma é de cerca 2 a cerca de 12 horas, tal como de cerca de 3 a cerca de 10 horas, por exemplo de cerca de 4 a cerca de 9 horas, ou de cerca de 5 a cerca de 7 horas (por exemplo, cerca de 6 horas).

As composições da invenção adequadas para regimes de administração que requeiram uma administração ainda menos frequente da composição do fármaco do que uma dose diária podem exibir normalmente um perfil de absorção plasmática, após a administração oral de uma dose única, em que o tempo para 50% do aripiprazol ser absorvido no plasma é de cerca de 6 a cerca de 24 horas, por exemplo, de cerca 7 a cerca de 20 horas, por exemplo de cerca 8 a cerca de 18 horas, ou de cerca de 10 a 16 horas.

As composições da invenção podem igualmente ser definidas em termos da quantidade de aripiprazol que é libertada das composições *in vivo* em determinados períodos de tempo após a administração oral. Por exemplo, as composições da invenção podem geralmente apresentar um perfil de

libertação em que:

desde cerca de 2 até cerca de 50% do aripiprazol é libertado volvidas 2 horas após a administração;

desde cerca de 5 até cerca de 80% do aripiprazol é libertado volvidas 4 horas após a administração;

25% ou mais do aripiprazol é libertado volvidas 8 horas após a administração; e

40% ou mais do aripiprazol é libertado volvidas 12 horas após a administração.

Composições com o perfil de libertação *in vivo* anteriormente definido podem ser adequadas tanto para o regime de administração de uma dose diária, como para regimes de administração que requeiram uma administração ainda menos frequente da composição do fármaco do que uma dose diária, conforme explicado adiante em mais pormenor.

As composições da invenção adequadas para administração de uma dose diária podem exibir um perfil de absorção plasmática de aripiprazol *in vivo* em que:

desde cerca 5% até cerca de 40% (por exemplo, desde 10% a 30%) do aripiprazol é libertado volvidas 2 horas após a administração;

desde cerca de 15% até cerca de 70% (por exemplo, desde 20% até 50%) do aripiprazol é libertado volvidas 4 horas após a administração; e

50% ou mais (por exemplo, 60% ou mais) do aripiprazol é libertado volvidas 8 horas após a administração.

As composições da invenção adequadas para regimes de administração que requeiram uma administração ainda menos frequente da composição da droga do que uma dose diária, geralmente exibem um perfil de absorção plasmática de aripiprazol *in vivo* em que:

desde cerca de 2% até cerca de 35%, desde cerca de 2% até cerca de 25% (por exemplo, de 5% a 15%) do aripiprazol é libertado volvidas 2 horas após a administração;

desde cerca de 5 até cerca de 50% (por exemplo, de 10% a 40%) em peso do aripiprazol é libertado volvidas 4 horas após a administração;

desde cerca de 25% a cerca de 80% do aripiprazol (por exemplo, de 30% a 60%) é libertado volvidas 8 horas após a

administração; e

40% ou mais (por exemplo, 50% ou mais) do aripiprazol é libertado volvidas 12 horas após a administração.

As características de libertação controlada das composições da invenção adequadas para administração de uma dose diária podem ser definidas relativamente ao valor máximo da concentração plasmática ($C_{máx}$) de aripiprazol quando administrado a pacientes humanos ou animais. Por exemplo, as composições da invenção adequadas para administração de uma dose diária geralmente exibem um valor $C_{máx}$ de aripiprazol após a administração oral de cerca de 10% a cerca de 99%; por exemplo, de cerca de 20% a cerca de 80%, por exemplo, de cerca 25% a cerca de 70% (por exemplo, de cerca de 30% a 60%) do valor $C_{máx}$ alcançado com uma forma farmacêutica convencional de libertação imediata (LI) de aripiprazol quando administrada por via oral, a uma dose idêntica.

A frase "forma farmacêutica convencional de libertação imediata (LI) de aripiprazol" inclui o significado de que a forma farmacêutica liberta praticamente todo o aripiprazol nela contida imediatamente, por exemplo volvidos 30 minutos após a administração. Noutras palavras, estas formas farmacêuticas LI normalmente não têm praticamente nenhum componente que atue no sentido de retardar e/ou prolongar e/ou sustentar a libertação de aripiprazol. Esta definição destina-se a incluir as composições de aripiprazol descritas nas páginas introdutórias do presente fascículo, que são atualmente usadas para o tratamento de esquizofrenia e doença bipolar.

As características de libertação controlada das composições da invenção adequadas para administração de uma dose diária podem ser definidas pelo quociente da concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) de aripiprazol e a concentração plasmática de aripiprazol 24 horas após a administração (C_{24}), quando este é administrado a pacientes humanos ou animais e antes da administração de qualquer dose adicional. As composições da invenção normalmente exibem uma razão de $C_{máx}$ para C_{24} , preferencialmente em condições de equilíbrio, que é inferior a cerca de 3:1, de preferência inferior a cerca de 2:1, mais de preferência inferior a cerca

de 1,5:1, tal como de 1,1:1 até cerca de 1,5:1 (por exemplo, cerca de 1:1).

As composições da invenção podem apresentar um ou mais dos perfis de libertação controlada atrás definidos.

As composições da invenção compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de aripiprazol e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Para se atingir um ou mais dos perfis de libertação controlada descritos atrás, a quantidade terapeuticamente eficaz de aripiprazol pode ser formulada de várias maneiras diferentes, incluindo, mas não se limitando a formulações de difusão controlada (como matriz de cera ou peletes), formulações de dissolução controlada (como formulações revestidas por compressão), formulações de dissolução/difusão controladas, formulações facilmente administráveis (tais como formulações para mastigar, de dissolução rápida, de polvilhar ou de sabor mascarado), formulações com revestimento entérico, formulações de tecnologia de bomba osmótica, formulações invioláveis, formulações de erosão controlada, resinas de permuta iônica e combinações das mesmas. As formulações anteriores serão descritas adiante em mais pormenor.

As formulações aqui descritas para as composições da invenção são concebidas principalmente para administração oral. Formas farmacêuticas orais adequadas incluem, mas não lhes estando limitadas, cápsulas, comprimidos, líquidos, pós, grânulos, suspensões, matriz, microesferas, sementes, peletes e/ou contas das formulações anteriores. Combinações destas formas farmacêuticas também podem ser usadas na invenção. Por exemplo, uma forma farmacêutica oral contendo aripiprazol pode ser sob a forma de microcomprimidos fechados no interior de uma cápsula, por exemplo, de uma cápsula de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou de uma cápsula de gelatina. Qualquer cápsula de gelatina adequada pode ser usada, por exemplo a cápsula de gelatina rígida conhecida por CAPSUGEL.

As formas sólidas de administração oral descritas atrás podem utilizar uma substância farmacêutica com um tamanho de partícula médio superior a 100 nm, de preferência superior a 500 nm, 1000 nm ou 2000 nm (por exemplo, superior a 2500nm).

As composições da invenção podem ser formulações de difusão controlada. O termo "formulações de difusão controlada" inclui formulações em que a difusão do aripiprazol dissolvido da formulação tem um papel significativo na taxa de libertação controlada do aripiprazol dessa formulação. No entanto, também podem estar envolvidos processos de dissolução. Formulações típicas de difusão controlada incluem os chamados "sistemas de reservatório", nos quais um núcleo de aripiprazol é revestido com um polímero (normalmente um polímero insolúvel em água), e os chamados "sistemas de matriz", no qual o aripiprazol é disperso numa matriz (por exemplo, uma matriz expansível), que, opcionalmente, pode ser revestida. Em qualquer um dos sistemas, o fluxo e a saída do fármaco dissolvido são controlados para se alcançar um ou mais dos perfis de libertação atrás definidos.

As composições da invenção podem basear-se na tecnologia de matriz. Nesta tecnologia, o aripiprazol é incorporado num excipiente que constitui um núcleo que não se desagrega denominado matriz. A difusão do aripiprazol (dissolvido) ocorre através do núcleo.

De preferência, as composições de libertação controlada da invenção são formuladas para que haja pelo menos alguma demora até concentrações plasmáticas significativas de aripiprazol serem alcançadas. Noutras palavras, as composições da invenção podem ter um componente de libertação retardada e/ou sustentada e/ou prolongada. Essas composições podem evitar uma concentração repentina inicial de aripiprazol, ou podem ser formuladas para que a libertação de aripiprazol numa determinada parte do trato gastrointestinal (por exemplo, no estômago) seja retardada. Isso pode ser útil para minimizar os perfis de eventos adversos associados ao aripiprazol.

Formulações revestidas entéricas que podem proteger o estômago contra os efeitos irritantes do aripiprazol também são desejáveis. Estas formulações podem ser revestidas com uma composição não tóxica e incluem um polímero entérico farmaceuticamente aceitável, que é predominantemente solúvel

no fluido intestinal, mas substancialmente insolúvel no suco gástrico.

Normalmente, as composições da invenção prolongam a libertação de aripiprazol, por exemplo, por várias horas, em comparação com a libertação de aripiprazol da conhecida forma de libertação imediata.

As composições da invenção compreendem um material retardador da libertação sob a forma de uma matriz ou de um revestimento. As composições da invenção podem incluir, por exemplo, uma partícula de aripiprazol combinada com um material retardador da libertação. O material retardador de libertação é normalmente um material que permite a libertação de aripiprazol, a uma taxa sustentada, em meio aquoso. O material retardador de libertação pode ser seletivamente escolhido para se alcançar, em combinação com as outras propriedades descritas, uma taxa de libertação desejada.

Os materiais retardadores de libertação podem ser polímeros e/ou materiais hidrofílicos e/ou hidrofóbicos. Entre os materiais retardadores de libertação adequados constam, mas não lhes estando limitados, polímero acrílico de alquilcelulose, goma-laca, zeína, óleo vegetal hidrogenado, óleo de rícino hidrogenado e combinações que compreendem um ou mais dos materiais atrás referidos. As composições da invenção tipicamente podem conter entre 1% e cerca de 80% (em peso) do material retardador de libertação.

Os polímeros acrílicos adequados incluem, por exemplo, copolímeros de ácido acrílico e metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico e alquilamida, poli(metacrilato de metilo), poli(anidrido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímeros poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de metacrilato de glicidilo e combinações de um ou mais dos polímeros precedentes.

Entre as alquilceluloses adequadas consta, por exemplo, a etilcelulose. Os peritos na especialidade reconhecerão que outros polímeros celulósicos, incluindo outros polímeros de alquilcelulose, podem ser substituídos pela totalidade ou parte do polímero de etilcelulose.

Outros materiais hidrofóbicos adequados são tipicamente insolúveis em água e podem ter um ponto de fusão entre cerca 30 °C e cerca de 200 °C, de preferência entre cerca de 45 °C e cerca de 90 °C. O material hidrofóbico pode incluir ceras neutras ou sintéticas, álcoois gordos (tais como os álcoois laurílico, miristílico, estearílico, cetílico ou de preferência cetoestearílico), ácidos gordos, incluindo ésteres de ácidos gordos, glicéridos de ácidos gordos (mono-, di- e tri-glicéridos), gorduras hidrogenadas, hidrocarbonetos, óleos ou gorduras hidrogenados (por exemplo, óleo de colza, óleo de rícino, sebo bovino, óleo de palma, óleo de rebento de soja hidrogenados), ceras, ácido esteárico, álcool estearílico, polietilenoglicol, materiais hidrofóbicos e hidrofílicos com estruturas principais de hidrocarbonetos e combinações que compreendem um ou mais dos materiais atrás referidos.

As ceras adequadas incluem cera de abelhas, Glicowax, cera de rícino, cera de carnaúba e substâncias do tipo cera, por exemplo, materiais que são normalmente sólidos à temperatura ambiente e que têm um ponto de fusão entre cerca de 30 °C e cerca de 100 °C, bem como combinações que compreendem duas ou mais destas ceras.

O material retardador de libertação também pode compreender hidrocarbonetos digestíveis, de longa cadeia (por exemplo, C₈-C₅₀, de preferência C₁₂-C₄₀), substituídos ou não substituídos, tais como ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres glicerílicos de ácidos gordos, óleos minerais e vegetais, ceras e combinações de um ou mais dos materiais referidos. Podem ser utilizados hidrocarbonetos com um ponto de fusão entre cerca de 25 °C e cerca de 90 °C. As composições da invenção podem conter até cerca de 60% em peso de pelo menos um hidrocarboneto digestível de longa cadeia e/ou até 60% em peso de pelo menos um polialquilenoglicol.

O material retardador de libertação também pode incluir ácido poliláctico, ácido poliglicólico ou um copolímero de ácido láctico e ácido glicólico. O material retardador de libertação, inclui opcionalmente outros aditivos, tal como um agente promotor de erosão (por exemplo, amido e gomas) e/ou um polímero semipermeável.

Opcionalmente, podem ser utilizados nas composições da invenção agentes modificadores de libertação, que afetam as propriedades de libertação da composição. O agente modificador de libertação pode, por exemplo, funcionar como um formador de poros. Normalmente, um formador de poros cria canais que facilitam (por exemplo, aceleram) a libertação do fármaco. O formador de poros pode ser orgânico ou inorgânico e pode incluir materiais que podem ser dissolvidos, extraídos ou lixiviados do revestimento no ambiente de utilização. O formador de poros pode incluir um ou mais polímeros hidrofílicos, como hidroxipropilmetilcelulose, lactose, estearatos de metais (por exemplo, estearato de magnésio), policarbonatos (poliésteres lineares de ácido carbónico, nos quais os grupos carbonatos voltam a ocorrer na cadeia de polímero) e combinações de dois ou mais dos referidos agentes modificadores de libertação.

O material retardador de libertação também pode incluir um meio de saída que inclua pelo menos uma passagem, orifício ou afins. A passagem pode ter qualquer forma, por exemplo, redonda, triangular, quadrada ou elíptica. Este meio de saída pode ser usado em formulações de bomba osmótica, que são descritas aqui em mais pormenor.

Além dos ingredientes referidos, as composições da invenção podem também conter quantidades adequadas de outros materiais, por exemplo, diluentes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e deslizantes, que sejam convencionais na arte farmacêutica.

Entre os exemplos de lubrificantes adequados constam o ácido esteárico, estearato de magnésio, behenato de glicerilo, talco, óleo mineral (em PEG). Os exemplos de aglomerantes adequados incluem polímeros solúveis em água,

tais como amido modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, etc. Entre os exemplos de cargas adequadas constam lactose, celulose microcristalina. Um exemplo de um deslizante é o dióxido de silício.

As composições da invenção podem incluir um ou mais substratos que compreendem aripiprazol. Estes substratos podem ser revestidos com um revestimento de libertação sustentada e/ou retardada e/ou prolongada constituído por um material retardador de libertação. Estas composições podem ser usadas num sistema multiparticulado, como contas, esferas de resina iônica, esferóides, microesferas, sementes, peletes, matrizes, grânulos e outros sistemas multiparticulados a fim de se obter a desejada libertação controlada de aripiprazol. O sistema multiparticulado pode ser apresentado numa cápsula ou noutra forma farmacêutica adequada, tal como um comprimido ou uma saqueta.

Em certos casos, mais do que um sistema multiparticulado pode ser usado, cada um exibindo características diferentes, tais como dependência do pH da libertação, tempo de libertação em vários meios (por exemplo, ácido, fluido intestinal simulado por uma base), libertação *in vivo*, tamanho e composição.

Em alguns casos, para incentivar a esferoidização, os excipientes podem ser utilizados juntamente com o princípio ativo para formar esferóides. Celulose microcristalina e lactose hidratada impalpável são exemplos desses agentes de esferoidização. Além disso (ou alternativamente), os esferóides podem conter um polímero insolúvel em água, de preferência um polímero acrílico, um copolímero acrílico, como um copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, ou de etilcelulose. Nesta formulação, qualquer revestimento de libertação sustentada presente pode incluir um material insolúvel em água, tal como uma cera, por si só ou em mistura com um álcool gordo, goma-laca ou zeína.

Esferóides ou contas revestidos com um princípio ativo podem ser preparados, por exemplo, pela dissolução de aripiprazol em água e, em seguida, pulverização da solução num substrato, tal como esferas de açúcar. Opcionalmente,

ingredientes adicionais podem ser adicionados antes do revestimento dos grânulos para auxiliar a ligação do princípio ativo aos substratos, e/ou para corar a solução, etc. O resultante substrato-material ativo pode ser revestido por cima com um material barreira para separar o aripiprazol do próximo revestimento de material, por exemplo, um material retardador de libertação. O material barreira pode ser um material constituído por hidroxipropilmetylcelulose. No entanto, pode-se utilizar qualquer formador de películas conhecido na arte. De preferência, o material barreira aumenta a estabilidade durante o processamento e/ou armazenagem, sem afetar a velocidade de dissolução do produto final.

A fim de alcançar as características de libertação desejadas, o aripiprazol pode ser revestido com uma quantidade de material retardador de libertação suficiente a fim de se obter um ganho de peso de cerca de 1 a cerca de 80% (por exemplo, de cerca 2 a cerca de 40%), embora mais ou menos material retardador de libertação possa ser usado dependendo, por exemplo, da taxa de libertação desejada. Além disso, poderá haver mais do que um material retardador de libertação utilizado no revestimento, bem como vários outros excipientes farmacêuticos. O material retardador de libertação pode estar sob a forma de um revestimento de película compreendendo uma dispersão de um polímero hidrofóbico. Os solventes normalmente utilizados para aplicação do revestimento retardador de libertação incluem solventes farmaceuticamente aceitáveis, tais como água, álcoois (metanol ou etanol), cloreto de metíleno e combinações compreendendo um ou mais dos solventes precedentes.

O perfil de libertação *in vivo* ou/e *in vitro* das composições da invenção pode ser alterado, por exemplo, pode ser otimizado, utilizando mais do que um material retardador de libertação, variando a espessura do material retardador de libertação, alterando o específico material retardador de libertação utilizado, alterando as quantidades relativas do material retardador de libertação, alterando a maneira em que o plastificante é adicionado, variando a quantidade de plastificante relativamente ao material retardador, incluindo

ingredientes ou excipientes adicionais, alterando o método de fabrico, ou pela sua combinação.

Para além ou em vez de estar presente numa matriz, o agente retardador de libertação pode estar presente como revestimento. Opcionalmente, um núcleo pode ser revestido, ou uma cápsula de gelatina pode ser ainda mais revestida com um revestimento de libertação sustentada e/ou retardada e/ou prolongada, como as aqui descritas. Os revestimentos podem incluir uma quantidade suficiente de um material hidrófobo a fim de aumentar o peso da dose de cerca de 1 para cerca de 80% (por exemplo, de cerca 2 para cerca de 40%), embora o revestimento possa aumentar o peso da forma farmacêutica numa percentagem maior dependendo da taxa de libertação desejada, entre outras coisas.

As composições da invenção de preferência libertam o aripiprazol lentamente, por exemplo, quando ingerido e exposto a fluidos gástricos e, em seguida, a fluidos intestinais. O perfil de libertação controlada das formulações pode ser modificado, por exemplo, variando a quantidade de agente retardador de libertação, por exemplo, de material hidrofóbico, variando a quantidade de plastificante relativamente ao material hidrofóbico, introduzindo ingredientes ou excipientes adicionais, alterando o método de fabrico, ou por combinações dos precedentes.

As composições da invenção podem ser preparadas por forma a que praticamente todo o aripiprazol esteja presente na forma amorfa. O termo "amorfo" refere-se à estrutura desordenada de moléculas que não possuem uma rede cristalina distingível. Um processo típico para formar uma composição com aripiprazol amorfo compreende misturar o aripiprazol com água e um transportador polimérico farmaceuticamente aceitável e secar a mistura para formar uma composição com o aripiprazol amorfo e o transportador polimérico.

Transportadores poliméricos farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem, por exemplo, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose sódica, acetatoftalato de celulose, acetatobutirato de

celulose, hidroxietilcelulose, etilcelulose, álcool polivinílico, polipropileno, dextrano, dextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, quitosano, copolímeros láctico/glicólido, poliortoéster, polianidrido, cloreto de polivinilo, acetato de polivinilo, acetato de vinilo e etileno, lectinas, carbopol, elastómeros de silicone, polímeros poliacrílicos, maltodextrinas, lactose, frutose, inositol, trealose, maltose, rafinose, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenoglicol (PEG) e alfa-, beta- e gama-ciclodextrinas e combinações dos transportadores precedentes.

Os transportadores poliméricos preferidos são um ou mais entre polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, copolímeros de bloco de óxido de etileno e óxido de propileno e polietilenoglicol. A polivinilpirrolidona (PVP) normalmente tem um peso molecular ponderal médio de cerca de 2500 a cerca de 3 000 000, por exemplo de cerca de 10 000 a cerca de 450 000.

De preferência, o transportador polimérico é (i) miscível com a base livre do aripiprazol e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis (especialmente o sal cloridrato), (ii) capaz de manter o sal na forma de uma dispersão de estado sólido homogénea e não cristalina após a evaporação da água, (iii) quimicamente inerte em relação ao aripiprazol (iv), pelo menos parcialmente solúvel em água, e mais de preferência totalmente solúvel em água.

O aripiprazol, o transportador polimérico e a água podem ser combinados em qualquer ordem. Normalmente, são combinados de modo a formar uma solução de aripiprazol e de transportador polimérico. Na preparação de uma solução de transportador polimérico e água, o aquecimento da solução não é geralmente necessário a concentrações mais baixas mas é recomendado a concentrações mais elevadas, desde que a temperatura não cause decomposição ou degradação de nenhum material. É preferível adicionar o aripiprazol após a dissolução do transportador polimérico em água, convenientemente entre cerca de 25 °C e cerca de 100 °C, por exemplo, entre cerca de 45 °C e cerca de 80 °C, para formar uma solução límpida.

A proporção de aripiprazol para o transportador polimérico pode variar consoante, por exemplo, o específico perfil de libertação necessário. Ráios de peso típicos entre o transportador polimérico e o aripiprazol oscilam entre cerca de 100:1 e cerca de 0,5:1, preferencialmente entre cerca de 50:1 e cerca de 1:1, tal como entre cerca de 20:1 e cerca de 2:1 (por exemplo, cerca de 5:1).

Após a formação da solução (de preferência límpida), o processo continuará com a recuperação da água para formar uma dispersão de estado sólido do aripiprazol no transportador polimérico. Pode recorrer-se a qualquer método de remoção da água que resulte numa dispersão de estado sólido homogénea, em que os métodos adequados incluem evaporação sob vácuo ou secagem por pulverização. Os métodos de evaporação sob vácuo incluem evaporação rotativa, secagem sob vácuo estático e a combinação de ambos. Um perito na especialidade de formulações farmacêuticas pode determinar facilmente uma temperatura razoável à qual a água pode ser removida, desde que a temperatura não seja tão elevada que cause degradação ou decomposição dos materiais. Normalmente, a evaporação ocorre entre cerca de 25 °C e cerca de 100 °C. A evaporação da água deve resultar numa dispersão de estado sólido homogénea e praticamente isenta de água. Praticamente isenta significa que a dispersão de estado sólido normalmente contém menos de 20% em peso de água residual, de preferência menos de 10%, mais de preferência menos de 5%, e de maior preferência menos de 1%.

Qualquer excipiente farmaceuticamente aceitável adequado pode ser adicionado às composições da invenção. Diluentes, veículos de aripiprazol, ligantes, desagregantes, deslizantes, edulcorantes, auxiliares da formação de comprimidos, corantes, aromatizantes, agentes de suspensão, dispersantes, formadores de películas, tintas de impressão, lubrificantes e/ou conservantes são exemplos de excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Estes excipientes podem ser utilizados de maneira convencional, e por si só ou em qualquer combinação.

A composição farmacêutica pode ser formulada por métodos convencionais de mistura, como mistura, enchimento,

granulação e compressão. A compressão direta e a granulação por via húmida são dois exemplos de métodos que podem ser utilizados para formular as composições da invenção. Estes e outros métodos são descritos e/ou exemplificados adiante em mais pormenor.

Os excipientes podem ser adicionados por inúmeras razões, por exemplo, para facilitar o fabrico, melhorar a estabilidade, controlar a libertação, melhorar as características do produto, melhorar a biodisponibilidade, melhorar a aceitabilidade dos pacientes e suas combinações.

Entre os ligantes típicos que podem ser utilizados para ajudar a manter unida a forma farmacêutica constam polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, metilmetylcelulose, hidroxietilcelulose, açúcares e suas combinações. Os desagregantes (por exemplo, croscarmelose sódica) expandem ao serem molhados e causam a desintegração do comprimido. Os lubrificantes normalmente facilitam o processamento de materiais em pó. Lubrificantes típicos incluem estearato de cálcio, behenato de glicerol, estearato de magnésio, óleo mineral, polietilenoglicol, estearilfumarato de sódio, ácido esteárico, talco, óleo vegetal, estearato de zinco e suas combinações. Um exemplo de um deslizante é dióxido de silício.

As formulações aqui descritas podem conter uma carga, tal como uma carga insolúvel ou solúvel em água, ou suas combinações. Entre as cargas insolúveis em água típicas constam dióxido de silício, dióxido de titânio, talco, alumina, amido, caulino, Polacrilin Potássio, celulose em pó, celulose microcristalina e suas combinações. Cargas solúveis em água típicas incluem açúcares solúveis em água e álcoois de açúcar, de preferência lactose, glicose, frutose, sacarose, manose, dextrose, galactose, os correspondentes álcoois de açúcar e outros álcoois de açúcar, como manitol, sorbitol, xilitol e suas combinações.

O aripiprazol e quaisquer aditivos opcionais podem ser preparados como subunidades ou peletes, por exemplo por uma técnica de peletização de material fundido. Nesta técnica, o

aripiprazol na forma finamente dividida é combinado com um ligante e outros ingredientes inertes opcionais, e, subsequentemente, a mistura é aglomerada, por exemplo, trabalhando mecanicamente a mistura num misturador de alto corte para formar as peletes. O termo "peletes" inclui peletes, grânulos, esferas e contas. A seguir, as peletes podem ser peneiradas para se obterem as peletes do tamanho necessário.

O material ligante também pode estar na forma de partículas e geralmente tem um ponto de fusão superior a cerca de 40 °C. Substâncias ligantes adequadas incluem óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, outras gorduras hidrogenadas, álcoois gordos, ésteres de ácidos gordos, glicéridos de ácidos gordos e suas combinações.

As formas farmacêuticas orais podem ser preparadas de modo a incluir uma quantidade eficaz de subunidades contendo aripiprazol e, opcionalmente, outros agentes, sob a forma de partículas ou peletes múltiplas no interior de uma cápsula. Por exemplo, uma pluralidade de multiparticulados pode ser colocada numa cápsula de gelatina em quantidade suficiente para originar um perfil de libertação como definido atrás.

Subunidades (por exemplo, sob a forma de multiparticulados) podem ser compactadas na forma de um comprimido oral por meio de equipamentos e técnicas convencionais. A formulação dos comprimidos pode incluir excipientes, como, por exemplo, um diluente inerte (por exemplo, lactose), agentes de granulação e desagregação (por exemplo, amido de milho), agentes de ligação (por exemplo, amido) e de lubrificação (por exemplo, estearato de magnésio).

Em alternativa, subunidades contendo aripiprazol e, opcionalmente, contendo agentes ativos adicionais podem ser sujeitas a um processo de extrusão, em que o extrudido resultante é de seguida moldado em comprimidos por métodos conhecidos na arte. O diâmetro da abertura ou saída da extrusora pode ser ajustado de forma a variar a espessura dos fios extrudidos. Além disso, a parte da saída da extrusora pode ter qualquer forma adequada, por exemplo redonda,

oblonga ou retangular. Os fios à saída podem ser reduzidos a partículas por meio de qualquer método adequado, por exemplo com um cortador de fio quente ou uma guilhotina.

Um sistema multiparticulado de extrusão de material fundido pode estar, por exemplo, sob a forma de grânulos, esferoides, peletes ou afins, dependendo do orifício de saída da extrusora. Os termos "multiparticulado(s) por extrusão de material fundido" e "sistema(s) multiparticulado(s) por extrusão de material fundido", assim como "partículas por extrusão de material fundido" são empregues indistintamente neste documento e normalmente incluem uma pluralidade de subunidades, de preferência de tamanho e/ou forma similares. Os multiparticulados por extrusão de material fundido oscilam normalmente entre cerca de 0,1 e cerca de 12 mm de comprimento e entre cerca de 0,1 e cerca de 5 mm de diâmetro. Além disso, os multiparticulados extrudidos de fundido podem ter qualquer forma geométrica dentro desta faixa de tamanho. Em alternativa, o extrudido pode simplesmente ser cortado em comprimentos desejados e dividido em unidades de doses de aripiprazol sem necessidade de uma etapa de peletização.

Muitas das formas farmacêuticas orais aqui descritas contêm aripiprazol e, opcionalmente, outros agentes ativos sob a forma de partículas. Essas partículas podem ser compactadas na forma de um comprimido, estar presentes num elemento central de uma forma farmacêutica revestida, tal como uma forma farmacêutica de sabor mascarado, uma forma farmacêutica revestida por compressão ou uma forma farmacêutica com revestimento entérico, ou então as partículas podem estar contidas numa cápsula, numa forma farmacêutica de bomba osmótica ou outra forma farmacêutica.

Para as partículas (por exemplo, partículas de pó) presentes no elemento central de uma forma farmacêutica revestida, as partículas podem ter um tamanho de partícula de cerca de 1 μm a cerca de 250 μm , preferencialmente de cerca de 25 μm a cerca de 200 μm , mais de preferência de cerca de 35 μm a cerca de 150 μm . Normalmente, o elemento central tem uma distribuição de tamanho de partícula com uma mediana de cerca de 100 μm .

Outro parâmetro a considerar é a forma das partículas e/ou de qualquer elemento central. Por exemplo, a forma das partículas/núcleo pode influenciar o revestimento e a estabilidade de qualquer revestimento utilizado. Tanto a cristalinidade do aripiprazol como a razão entre a altura e a largura (*aspect ratio*) das partículas estão relacionadas com a forma das partículas/núcleos. Se o aripiprazol presente na forma farmacêutica revestida tiver uma morfologia cristalina, ângulos agudos do cristal podem causar pontos fracos (por exemplo, pontos de tensão) no revestimento, podendo conduzir à libertação prematura de aripiprazol da forma farmacêutica. Além disso, áreas de revestimento fino são suscetíveis a rutura e fissuração e, consequentemente, menos eficazes para a libertação sustentada e mascaramento de sabor. Este problema pode ser de certa forma remediado por partículas/núcleos com uma razão entre a altura e a largura relativamente baixa. O *aspect ratio* é a razão entre a altura e a largura. Por exemplo, uma razão pequena entre a altura e largura, de cerca de 1, seria uma caixa ou esfera. Cristais com uma razão elevada entre a altura a largura são mais pontiagudos, com cristais do tipo agulha. Cristais com uma razão elevada entre a altura e a largura podem resultar num revestimento relativamente fino nas pontas de agulha do cristal, conduzindo a uma taxa de libertação mais rápida de aripiprazol do que seria preferível. Uma forma esférica, com uma razão baixa entre a altura e a largura da partícula, é vantajosa tanto sob o ponto de vista da solubilidade do revestimento como da maior probabilidade de todo o aripiprazol contido na formulação ser libertado. Por isso, é preferível que a razão entre a altura e a largura seja inferior a cerca de 3, mais de preferência inferior a cerca de 2 e de maior preferência inferior a cerca 1, proporcionando uma forma praticamente arredondada. Isto pode ser conseguido, por exemplo, por esferoidização.

Heterogeneidade no tamanho e forma podem levar a um revestimento inconsistente. Quando as partículas com aripiprazol são de tamanho e forma diferentes, os materiais de revestimento polimérico, tal como a etilcelulose, podem depositar de forma diferente em cada partícula. Por conseguinte, para as formas farmacêuticas revestidas é preferível que a maior parte, se não todas as partículas da

forma farmacêutica tenham essencialmente o mesmo tamanho e forma, para que o processo de revestimento seja melhor controlado e mantido.

As composições aqui descritas podem ser revestidas com um material de revestimento. O revestimento normalmente compreende desde cerca de 0 até cerca de 90% em peso da composição. O material de revestimento normalmente inclui um polímero, de preferência um polímero formador de película, por exemplo, metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, hidroxibutilmetylcelulose, acetato de celulose, propionato de celulose, acetatopropionato de celulose, acetatobutirato de celulose, acetatoftalato de celulose, carboximetylcelulose, triacetato de celulose, sal de sódio de sulfato de celulose, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polietileno de alta ou baixa densidade, polipropileno, poli(etilenoglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(álcool vinílico), poli(éter isobutilvinílico), poli(acetato de vinilo), poli(cloreto de vinilo), polivinilpirrolidona e suas combinações.

O material de revestimento pode ser solúvel ou insolúvel em água. Para determinadas aplicações, tal como mascaramento de sabor, é preferível usar um polímero insolúvel em água. Entre os polímeros insolúveis em água adequados constam etilcelulose ou dispersões de etilcelulose, polímeros de ésteres acrílicos e/ou metacrílicos, acetatos de celulose, butiratos ou propionatos ou copolímeros de acrilatos ou metacrilatos com um teor baixo de amónio quaternário e combinações dos polímeros precedentes.

Os polímeros hidrofóbicos ou insolúveis em água preferidos para utilização nas composições da invenção incluem, por exemplo, ésteres de ácido metacrílico, etilcelulose, acetato de celulose, copolímeros de álcool polivinílico-anidrido maleico, polímeros de β -pineno, ésteres glicerílicos de resinas de madeira e combinações destes materiais.

O revestimento também pode incluir um ou mais materiais monoméricos tais como açúcares (por exemplo, lactose, sacarose, frutose e manitol), sais (por exemplo, cloreto de sódio e cloreto de potássio) e ácidos orgânicos (por exemplo, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico e ácido láctico). O revestimento também pode incluir uma carga como aqui descrito anteriormente.

A composição de revestimento pode incluir aditivos para melhorar as propriedades físicas da película de revestimento. Pode, por exemplo, incluir um plastificante. A título de exemplo, a etilcelulose tem uma temperatura de transição vítreia relativamente alta e não forma películas flexíveis em condições normais de revestimento, e por isso pode ser vantajoso adicionar plastificante à etilcelulose antes de a utilizar como material de revestimento. Geralmente, a quantidade de plastificante de uma solução de revestimento é baseada na concentração do polímero, variando normalmente entre 0 e cerca de 50% em peso da composição do revestimento. Concentrações adequadas de plastificante podem ser determinadas por testes de rotina.

Entre os exemplos de plastificantes para a etilcelulose e outras celuloses constam plastificantes como sebacato de dibutilo, dietilftalato, citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina, monoglicéridos acetilados, ésteres ftalatos, óleo de rícino e suas combinações.

Ésteres de ácido cítrico, como citrato de trietilo 21, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, 1,2-propilenoglicol, polietilenoglicóis, propilenoglicol, dietilftalato, óleo de rícino, triacetina, monoglicéridos acetilados, ésteres ftalatos, óleo de rícino e suas combinações são exemplos de plastificantes para polímeros acrílicos.

Um revestimento típico compreende (a) um componente pouco permeável à água como uma alquilcelulose (por exemplo, etilcelulose), por exemplo AQUACOAT (solução a 30%) ou SURELEASE (solução a 25%) e (b) um componente solúvel em água, por exemplo, um agente que pode formar canais através

do componente pouco permeável à água após a hidratação ou dissolução do componente solúvel.

De preferência, o componente solúvel em água (b) é um material polimérico de baixo peso molecular, por exemplo, hidroxialquilcelulose, hidroxialquil(alquilcelulose), carboximetilcelulose ou seus sais. Exemplos específicos destes materiais poliméricos solúveis em água incluem hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilmethylcelulose, hidroxipropilmethylcelulose (por exemplo, METHOCEL), carboximetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e suas combinações. O componente solúvel em água (b) tem de preferência um peso molecular relativamente baixo, de preferência inferior a cerca de 25 000, de preferência inferior a cerca de 21 000.

No revestimento, a relação em peso do componente solúvel em água (b) e a porção fracamente permeável à água (a) é tipicamente de cerca 1:4 a cerca 2:1, por exemplo, de cerca de 1:2 a cerca de 1:1, por exemplo cerca de 2:3. O revestimento normalmente constitui desde cerca de 1 até cerca de 90% em peso, como desde cerca de 2% até cerca de 50%, por exemplo desde cerca de 5% até cerca de 30% do peso da composição total.

De preferência, o revestimento pode ser um revestimento essencialmente contínuo e livre de orifícios. Isto é particularmente vantajoso, por exemplo, quando o revestimento é utilizado para mascarar o sabor. A frase "revestimento essencialmente contínuo" inclui um revestimento que mantém uma aparência suave e contínua quando ampliada 1000 vezes sob um microscópio de varrimento eletrónico e onde não são evidentes orifícios ou rutas. Tipicamente, o revestimento é de cerca de 0,005 até cerca de 25 µm de espessura, preferencialmente desde cerca de 0,05 até cerca de 5 µm.

Um ou mais dos revestimentos descritos aqui podem ser utilizados nas composições da presente invenção. Se houver dois ou mais revestimentos presentes, o material de revestimento utilizado para cada revestimento pode ser o mesmo ou diferente.

Qualquer método adequado pode ser utilizado para aplicar o revestimento. Os processos de aplicação incluem coacervação simples ou complexa, polimerização interfacial, secagem de líquido, gelificação térmica e/ou iônica, secagem por pulverização, refrigeração por pulverização, revestimento em leito fluidizado, revestimento em tambor rotativo e deposição eletrostática. Um revestimento essencialmente contínuo pode ser obtido, por exemplo, por secagem por pulverização de uma suspensão ou dispersão de aripiprazol numa solução da composição de revestimento, incluindo um polímero num solvente num gás de secagem com baixo ponto de orvalho.

Quando se utiliza um solvente para aplicar o revestimento, o solvente consiste preferivelmente num solvente orgânico, que é um bom solvente para o material de revestimento e um mau solvente para o aripiprazol. Enquanto o aripiprazol pode dissolver parcialmente no solvente, é preferível que o ingrediente ativo precipite no solvente durante o processo de secagem por pulverização mais rapidamente do que o material de revestimento. O solvente pode ser selecionado entre álcoois como o metanol e o etanol, hidrocarbonetos halogenados como o diclorometano (cloreto de metíleno), hidrocarbonetos como o ciclo-hexano, e suas combinações.

A concentração do polímero no solvente será normalmente inferior a cerca de 75% em peso, geralmente desde cerca de 10% até cerca de 30% em peso. Após o revestimento, as formas farmacêuticas revestidas são normalmente deixadas a curar durante cerca de 1 a cerca de 2 horas, a uma temperatura entre cerca de 50 °C e cerca de 60 °C.

A forma farmacêutica (por exemplo, um comprimido) pode ser preparada por várias técnicas convencionais de mistura, cominuição e fabrico, as quais serão evidentes aos peritos na especialidade de formulação de fármacos. Exemplos de tais técnicas são a compressão direta (usando matrizes e punções apropriados, montados numa máquina de comprimir rotativa), moldagem por injeção ou por compressão utilizando moldes adequados montados numa unidade de compressão, granulação seguida por compressão e extrusão, para um molde ou em forma de extrudido para ser cortado em segmentos.

Quando as partículas ou comprimidos são feitos por compressão direta, a adição de lubrificantes às partículas/comprimidos pode ser útil e, por vezes, importante para promover o fluxo do pó e evitar o *capping* (quebra de uma parte da partícula) da partícula quando a pressão é aliviada. Pode-se utilizar qualquer um dos lubrificantes descritos anteriormente. Os lubrificantes preferidos incluem estearato de magnésio e/ou estearilfumarato de sódio (normalmente, numa concentração desde cerca de 0,1 até cerca de 10%, por exemplo, desde cerca de 0,25 até cerca de 3% em peso, na mistura em pó) e óleo vegetal hidrogenado, por exemplo, triglicéridos hidrogenados e refinados dos ácidos esteárico e palmítico podem ser usados numa quantidade desde cerca de 1 até cerca de 5% em peso, na mistura de pó. Excipientes adicionais podem ser adicionados para melhorar a fluidez do pó e reduzir a aderência. Composições da invenção feitas por compressão direta estão descritas em mais pormenor nos exemplos.

As formas farmacêuticas orais podem ser preparadas encerrando uma quantidade eficaz de subunidades obtidas por extrusão de material fundido, sob a forma de partículas múltiplas, no interior de uma cápsula. Por exemplo, uma pluralidade de multiparticulados obtidos pela extrusão de material fundido pode ser colocada dentro de uma cápsula de gelatina em quantidade suficiente para se obter o perfil de liberação desejado quando a cápsula é administrada por via oral. Alternativamente, a composição pode estar sob a forma de microcomprimidos encerrados numa cápsula de gelatina. Os microcomprimidos normalmente têm um tamanho de 0,5 a 7 mm na sua maior dimensão, tal como de 1 a 6 mm, por exemplo de 3 a 4 mm.

Algumas formulações com componentes preferidos são descritas adiante. Deve ser entendido que quaisquer componentes descritos aqui para utilização num tipo de formulação também podem ser utilizados noutro tipo de formulação, mesmo que estes componentes possam não ser referidos como fazendo parte de outras formulações. Além disso, as formulações descritas adiante também podem conter qualquer um dos excipientes descritos atrás, ou mesmo quaisquer excipientes conhecidos na arte.

As composições da invenção podem estar sob a forma de uma formulação de cera. Uma formulação de cera é uma forma farmacêutica sólida que compreende o aripiprazol numa matriz cerosa.

O material de cera usado na composição da invenção pode ser, por exemplo, uma cera amorfa, uma cera aniónica, uma cera emulsionante aniónica, uma cera branqueada, uma cera de carnaúba, uma cera de éster cetílico, uma cera de abelhas, uma cera de rícino, uma cera emulsionante tal como uma cera emulsionante catiónica, uma cera emulsionante de cetrimida, ou uma cera emulsionante não iônica, um behenato de glicerol, uma cera microcristalina, uma cera não iônica, uma parafina, uma cera de petróleo, uma cera de espermacete, uma cera branca e combinações de uma ou mais das ceras precedentes.

Uma cera de éster cetílico adequada para utilização na invenção possui geralmente um peso molecular de cerca de 470 a cerca de 490, e é uma mistura que contém principalmente ésteres de álcoois gordos saturados e de ácidos gordos saturados. Uma matriz de cera adequada para utilização nas composições da invenção contém cera de carnaúba e nenhum outro material ceroso. Outra matriz de cera adequada inclui cera de carnaúba e behenato de glicerol. As matrizes de cera adequadas para utilização na invenção podem ser usadas com ou sem revestimento.

O material de cera pode ser usado na faixa de cerca de 30% a cerca de 95%, preferencialmente de cerca de 40% a cerca de 85%, mais de preferência de cerca de 45% a cerca de 80%, mais de preferência de cerca de 50% a cerca de 75% do peso total do material da matriz. O restante material da matriz é tipicamente aripiprazol, embora outros componentes opcionais (por exemplo, sabões de ácidos gordos, ver a seguir) possam também estar presentes. Quando é utilizada uma combinação de ceras, os componentes de cera podem ser usados em qualquer proporção adequada. Por exemplo, se for usada uma combinação de cera de carnaúba e de behenato de glicerilo, as quantidades relativas de cada cera normalmente são de cerca de 99 a 60 partes de cera de carnaúba (por exemplo de 99 a cerca de 85 partes) e de cerca de 1 a cerca de 40 partes de

behenato de glicerilo (por exemplo desde 1 a cerca de 15 partes). Nas formulações que possuem uma combinação de cera de carnaúba e cera de rícino, as quantidades relativas de cada cera normalmente são de cerca de 99 a cerca de 60 partes de cera de carnaúba (por exemplo, de 99 a cerca de 85 partes) e de cerca 1 a cerca de 40 partes de cera de rícino (por exemplo de 1 a cerca de 15 partes). Quando cera de carnaúba, behenato de glicerilo e cera de castor estão presentes, a cera de carnaúba é constituída normalmente, pelo menos, por cerca de 85% do material ceroso presente, o equilíbrio sendo composto por uma combinação de behenato de glicerilo e cera de rícino.

Ácidos gordos e sabões de ácidos gordos podem estar presentes na forma farmacêutica cerosa. Em alguns casos, os ácidos gordos e/ou sabões de ácidos gordos podem substituir uma parte do material de cera. Estes ácidos gordos opcionais e sabões de ácidos gordos podem ser os mesmos que são geralmente utilizados na indústria farmacêutica como lubrificantes em comprimidos. Esses ácidos gordos e sabões de ácidos gordos incluem ácidos gordos sólidos (por exemplo ácidos gordos com cerca de 16 a cerca de 22 átomos de carbono), seus sais de metais alcalino-terrosos (principalmente os sais de magnésio e cálcio) e combinações destes materiais. Por exemplo, o ácido gordo pode ser ácido esteárico. Os ácidos gordos e sabões gordos opcionais, quando presentes, são geralmente utilizados em quantidades de cerca de 10% do peso total do material de matriz, tal como desde cerca de 1 a cerca de 9%, por exemplo, desde cerca de 2 a cerca de 8%, ou desde cerca de 3 a cerca de 6% do peso total do material da matriz.

Para preparar a formulação de cera, a cera ou ceras podem ser derretidas e usadas no granulado de aripiprazol por meio de técnicas de granulação de material fundido. O granulado pode ser deixado a arrefecer e, em seguida, moído até um tamanho adequado. O granulado é convenientemente moído até um tamanho médio de partícula desde cerca de 75 μm a cerca de 850 μm , de preferência desde cerca de 150 μm a cerca de 425 μm . O granulado moído pode ser misturado com adjuvantes tecnológicos opcionais. Os adjuvantes tecnológicos incluem, por exemplo, dióxido de silício coloidal

hidrofóbico. O dióxido de silício hidrofóbico normalmente pode ser usado em quantidades inferiores ou iguais a cerca de 0,5% em peso do material da matriz, mas as formulações individuais podem variar conforme necessário. A mistura da cera granulada e dos adjuvantes tecnológicos, caso existam, pode ser compactada e, em seguida, opcionalmente revestida.

A formulação de cera pode ser formulada em qualquer forma farmacêutica adequada, por exemplo, comprimidos revestidos (por exemplo, com uma composição de revestimento funcional ou uma composição de revestimento relacionada não funcional) ou comprimidos não revestidos, peletes comprimidas contidas em cápsulas, ou pó solto ou cápsulas cheias de pó.

Quando a composição de revestimento é uma composição de revestimento funcional, normalmente inclui um componente insolúvel em água e um componente solúvel em água. Quando a composição de revestimento é uma composição de revestimento não funcional, é geralmente composta por um componente solúvel em água, de preferência na ausência de um componente insolúvel em água. A composição de revestimento pode compreender corantes e pigmentos farmaceuticamente aceitáveis ou suas misturas.

Como descrito atrás, as composições da invenção podem incluir um ou mais agentes ativos para além do aripiprazol. Portanto, a formulação de cera pode também incluir um agente ativo, para além do aripiprazol, na matriz.

As formulações de cera aqui descritas podem ser feitas através da fusão a quente de um material ceroso para formar um fundido e da granulação do aripiprazol com o fundido para formar um granulado. Em seguida, o granulado é geralmente moído e compactado para formar uma matriz. O método ainda pode incluir a mistura do granulado com um adjuvante tecnológico antes da compressão do granulado para formar a matriz. O método pode ainda compreender o revestimento da matriz com um revestimento funcional e/ou um revestimento não funcional.

As composições da invenção podem estar sob a forma de formulações de revestimento por compressão. Estas formulações

compreendem uma composição de núcleo contendo aripiprazol, com uma composição de revestimento aplicada por compressão sobre o núcleo. A composição do núcleo normalmente compreende um material ceroso contendo aripiprazol. A composição de revestimento normalmente compreende um polímero hidrofílico e, opcionalmente, aripiprazol.

O material ceroso da composição do núcleo é geralmente um material ceroso hidrofóbico capaz de proporcionar libertação controlada de aripiprazol. Estes materiais cerosos podem ser, por exemplo, cera de carnaúba, tribehenina, álcoois gordos (especialmente aqueles com 12-24 átomos de carbono, tais como álcool laurílico, álcool miristílico, álcool estearílico, álcool palmitílico, etc.), ácidos gordos (especialmente aqueles com 12-24 átomos de carbono, tais como o ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido palmítico, etc), polietilenos, cera de castor, triglicéridos de ácidos gordos C₁₆₋₃₀, cera de abelhas e combinações de uma ou mais das ceras precedentes.

O polímero hidrofílico da composição de revestimento é normalmente escolhido para auxiliar a libertação controlada de aripiprazol. Um exemplo de tal polímero hidrofílico é um polímero formador de película, tal como um polímero hidrofílico de celulose, em particular, um polímero de hidroxialquilcelulose. Hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropilmetylcelulose (HMPC), hidroxipropiletilelcelulose (HPEC), hidroxipropilpropilcelulose (HPPC), hidroxipropilbutilcelulose (HPBC) e combinações de um ou mais dos polímeros atrás são exemplos de polímeros de hidroxialquilcelulose.

Tanto a composição do núcleo como a composição de revestimento podem incluir independentemente uma carga, tal como uma carga solúvel ou insolúvel em água, ou uma sua mistura. Entre os exemplos de cargas insolúveis em água constam o talco e sais de cálcio, tais como fosfato de cálcio, por exemplo, um fosfato dicálcico. Se a composição de revestimento incluir uma carga, esta pode ser a mesma ou diferente da carga da composição do núcleo, se presente. Por exemplo, a composição do núcleo pode conter uma carga solúvel

em água, enquanto a composição de revestimento pode incluir uma carga insolúvel em água.

Excipientes opcionais podem igualmente estar presentes na composição do núcleo e/ou na composição de revestimento. Tais excipientes incluem lubrificantes (tais como estearato de talco e magnésio), deslizantes (tais como sílica pirogenada ou coloidal), modificadores de pH (tais como ácidos, bases e sistemas tampão), adjuvantes tecnológicos farmaceuticamente úteis e combinações de um ou mais dos excipientes anteriores. Os excipientes das composições podem ser os mesmos ou diferentes daqueles das composições do núcleo.

Para preparar as formulações de revestimento por compressão, os componentes da composição do núcleo (aripiprazol, material ceroso e excipientes opcionais) são normalmente misturados e compactados na forma de núcleos adequados. A mistura pode ocorrer numa ordem adequada de adição. Os núcleos podem ser misturados começando com o componente de menor volume e adicionando sucessivamente os componentes de maior volume. Um processo alternativo é derreter a cera e combinar o aripiprazol e os excipientes opcionais com a cera derretida. Em alternativa, o aripiprazol, a cera e quaisquer excipientes opcionais podem ser misturados e, em seguida, submetidos a uma temperatura à qual cera funde. Após arrefecimento, a massa solidificada pode ser moída em grânulos para compressão em núcleos.

Normalmente, a composição do núcleo é revestida por compressão com a composição de revestimento para formar um comprimido. O comprimido pode ser ainda mais revestido com revestimentos adicionais opcionais. Os revestimentos adicionais podem ser pH-dependente ou pH-independente, estético ou funcionais, e podem conter aripiprazol ou um agente ativo diferente.

Se aripiprazol estiver presente na composição de revestimento, a proporção molar do aripiprazol da composição do núcleo para o aripiprazol da composição do revestimento é de cerca de 500:1 a cerca de 1:10, tal como desde cerca de 100:1 a cerca de 1:5, por exemplo, desde cerca de 10:1 a cerca de 1:1.

Uma formulação preferida de revestimento por compressão compreende uma composição de núcleo constituída por aripiprazol, revestida com uma composição de revestimento constituída por hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). A composição do núcleo compreende opcionalmente uma ou mais matérias cerasas, por exemplo, cera de carnaúba, e a composição do revestimento inclui opcionalmente aripiprazol. Estas formulações de revestimento por compressão podem ser preparadas revestindo por compressão a composição de revestimento sobre a composição do núcleo.

As composições da invenção podem ser formuladas utilizando tecnologia de bomba osmótica. A tecnologia de bomba osmótica utiliza pressão osmótica para entregar o aripiprazol a uma taxa controlada. As formas farmacêuticas de bomba osmótica normalmente incluem uma membrana semipermeável que cerca um núcleo contendo pelo menos dois componentes, em que um dos componentes compreende o aripiprazol e o outro é constituído por uma camada de pressão osmótica (um elemento acionador expansível osmoticamente ativo), tal como um polímero osmoticamente ativo. Após a ingestão da forma farmacêutica, a água penetra na membrana a uma taxa determinada principalmente pela natureza da membrana. Isto faz com que a camada da pressão osmótica expanda, libertando aripiprazol a uma taxa controlada através de um meio de saída que inclui uma passagem ou orifício (por exemplo, um orifício perfurado a laser), pela ação do elemento acionador osmoticamente ativo.

A formulação de bomba osmótica normalmente compreende uma membrana semipermeável, por exemplo uma cápsula ou comprimido ou outra forma farmacêutica, com uma parede exterior constituída por um material seletivamente semipermeável. O material seletivamente permeável possui de preferência as seguintes características: (i) não prejudica um receptor ou animal, (ii) é permeável à passagem de um fluido aquoso externo, tal como água ou fluidos biológicos, permanecendo essencialmente impermeável à passagem do aripiprazol, (iii) é praticamente insolúvel nos fluidos corporais, (iv) é não tóxico e (v) não erode nos ambientes a que é submetida.

Entre os materiais típicos da parede seletivamente permeável constam homopolímeros e copolímeros semipermeáveis. Entre os materiais adequados constam, por exemplo, ésteres de celulose, monoésteres de celulose, diésteres de celulose, triésteres de celulose, éteres de celulose, ésteres-éteres de celulose e suas combinações. Estes polímeros celulósicos possuem um grau de substituição (GS) na sua unidade de glicose anidra superior a 0 e inferior a cerca de 3. O "grau de substituição" é o número médio de grupos hidroxilo originalmente presentes na unidade de glicose anidra que foram substituídos por um grupo substituinte, ou convertidos noutro grupo. A unidade de glicose anidra pode ser parcial ou completamente substituída por um polímero semipermeável, formando grupos tais como acilo, alcanoílo, aroílo, alcenilo, alcoxi, halogénio, carboalquilo, alquilcarbamato, alquilcarbonato, alquilsulfonato e alquilsulfamato.

Outros materiais seletivamente semipermeáveis incluem, por exemplo, acilato de celulose, diacilato de celulose, triacilato de celulose, acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose, mono-, di- e tri-alcanilatos de celulose, mono-, di- e tri-alcenilatos de celulose, mono-, di- e tri-aroilatos de celulose e combinações dos materiais atrás referidos. Polímeros típicos incluem acetato de celulose com um GS de 1,8 a 2,3 e um teor de acetilo desde cerca de 32% até cerca de 40%, diacetato de celulose com um GS de 1 a 2 e um teor de acetilo de cerca de 21% até cerca de 35%, triacetato de celulose, com um GS de 2 a 3 e um teor de acetilo de cerca de 34% até cerca de 45%. Outros exemplos de polímeros celulósicos incluem propionato de celulose, com um GS de 1,8 e um teor de propionilo de cerca de 38,5%, acetatopropionato de celulose, com um teor de acetilo de cerca de 1,5% a cerca de 7% e um teor de propionilo de cerca de 39% a cerca de 42%, acetatopropionato de celulose, com um teor de acetilo de cerca de 2,5% a cerca de 3%, um teor médio de propionilo de cerca de 39% a cerca de 45% e um teor de hidroxilo de cerca de 2,8% a cerca de 5,4%. Ainda outros polímeros celulósicos típicos são acetatobutirato de celulose, com um GS de 1,8, um teor de acetilo de cerca de 13% a cerca de 15% e um teor de butirilo de cerca de 34% a cerca de 39%, acetatobutirato de celulose,

com um teor de acetilo de cerca de 2% a cerca de 29,5%, um teor de butirilo de cerca de 17% a cerca de 53% e um teor de hidroxilo de cerca de 0,5% a cerca de 4,7%. Ainda outros exemplos de polímeros celulósicos adequados incluem triacilatos de celulose, com um GS de 2,9 a 3, tais como trivalerato de celulose, trilaurato de celulose, tripalmitato de celulose, trioctanoato de celulose e tripropionato de celulose, diésteres de celulose com um GS de 2,2 a 2,6, tal como disuccinato de celulose, dipalmitato de celulose, dioctanoato de celulose, dicarpilato de celulose, mistura de ésteres de celulose, como acetatovalerato de celulose, acetatosuccinato de celulose, propionatosuccinato de celulose, acetato-octanoato de celulose, valeratopalmitato de celulose, acetato-heptonato de celulose e combinações dos polímeros celulósico precedentes.

Outros polímeros semipermeáveis potencialmente adequados incluem, por exemplo, acetato de dimetilcelulose de acetaldeído, acetatoetilcarbamato de celulose, acetato metilcarbamato de celulose, dimetilaminoacetato de celulose, poliamidas permeáveis, poliuretanos permeáveis, polissulfanos semipermeáveis, poliésteres sulfonados semipermeáveis, polímeros reticulados seletivamente permeáveis formados pela coprecipitação de um polianião e de um policatião, borrachas de silicone semipermeáveis, derivados de poliestireno semipermeáveis, poli(estirenossulfonato de sódio) semipermeável, polímeros semipermeáveis de cloreto de poli(vinilbenziltrimetil)amónio e combinações que incluem os polímeros precedentes, incluindo combinações de um ou mais dos materiais seletivamente permeáveis referidos no parágrafo anterior.

O elemento acionador osmoticamente expansível (ou camada de pressão osmótica) da forma farmacêutica de bomba osmótica é normalmente uma camada interna que incha e expande. Os materiais adequados para formar a camada de pressão osmótica, incluem materiais poliméricos e/ou materiais poliméricos combinados com agentes osmóticos, que normalmente interagem com água ou um fluido biológico, absorvem o fluido e incham ou expandem até atingir um estado de equilíbrio na presença do fluido, sem dissolver. De preferência, o polímero deve apresentar a capacidade de reter uma fração significativa de

líquido absorvido na estrutura molecular do polímero. Estes polímeros podem ser de gel e podem inchar ou expandir muito, exibindo por exemplo um aumento de volume de cerca de 2 a cerca de 50 vezes.

Os polímeros expansíveis e hidrofílicos adequados, que são também conhecidos como osmopolímeros, podem ser não reticulados ou ligeiramente reticulados. As ligações cruzadas podem ser ligações covalentes ou iónicas com o polímero. O polímero pode ser de origem vegetal, animal ou sintética. Materiais poliméricos úteis para o presente efeito incluem poli(metacrilato de hidroxialquilo) com um peso molecular de cerca de 5000 até cerca de 5 000 000, poli(vinilpirrolidona), com um peso molecular de cerca de 10 000 até cerca de 360 000, hidrogéis aniónicos e catiónicos, complexos poli(electrólitos), poli(álcool vinílico) com um valor residual de acetato baixo, uma mistura expansível de ágar e carboximetilcelulose, uma composição expansível constituída por metilcelulose misturada com um ágar ligeiramente reticulado, um copolímero expansível com água produzido por uma dispersão de um finamente dividido copolímero de anidrido maleico com estireno, etileno, propileno e isobutileno, polímeros expansíveis com água de N-vinil-lactamas e combinações dos polímeros precedentes.

Outros polímeros gelificantes, que absorvem e retêm fluidos e são úteis para formar a camada de pressão osmótica incluem pectinas com um peso molecular entre cerca de 30 000 e cerca de 300 000, polissacarídeos como ágar, goma arábica, goma karaia, goma adragante, goma algina e goma de guar, poli(ácidos carboxílicos) e seus sais derivados, poliacrilamidas, polímeros de anidrido maleico de indeno expansíveis com água, ácido poliacrílico com um peso molecular de cerca de 80 000 até cerca de 200 000, polímeros de óxido de polietileno com um peso molecular de cerca 100 000 até cerca de 5 000 000 (mas pode ser mais elevado), copolímeros com enxerto de amido, polímeros de permuta polianiónica e policationica, copolímeros de amido-poliacrilonitrilo, polímeros de acrilato com uma absorção de água de cerca de 100 a cerca de 600 vezes o seu peso original, diésteres de poliglicano, uma mistura reticulada de álcool polivinílico e poli(N-vinil-2-pirrolidona), zeína

(disponível como prolamina), poli(etilenoglicol) com um peso molecular de cerca de 4 000 até cerca de 100 000 e combinações dos polímeros precedentes.

A camada acionadora osmoticamente expansível da forma farmacêutica de bomba osmótica pode conter ainda um composto osmoticamente eficaz (agente osmótico), que pode ser usado no estado puro ou misturado homogénea ou heterogeneamente com o polímero expansível atrás referido. Estes agentes osmóticos são geralmente solutos osmoticamente eficazes, solúveis no fluido absorvido pelo polímero expansível e apresentam um gradiente de pressão osmótica através da parede semipermeável em relação a um fluido exterior.

Agentes osmóticos adequados incluem, por exemplo, compostos sólidos, como sulfato de magnésio, cloreto de magnésio, cloreto de sódio, cloreto de lítio, sulfato de potássio, sulfato de sódio, manitol, ureia, sorbital, inositol, sacarose, glicose e suas combinações. A pressão osmótica dos agentes osmóticos é normalmente de cerca de 0 a cerca 500 atm, mas pode ser superior.

O polímero que incha e expande da camada acionadora osmoticamente expansível, para além de proporcionar uma força motriz para a entrega de aripiprazol da forma farmacêutica, também pode funcionar como uma matriz de suporte para um composto osmoticamente eficaz (ou agente osmótico). O composto osmótico pode ser misturado de forma homogénea ou heterogénea com o polímero para originar a desejada parede ou bolsa expansíveis. Uma forma farmacêutica típica de bomba osmótica pode incluir desde cerca de 20 até cerca de 90% em peso do polímero e desde cerca de 80 até cerca de 10% em peso de composto osmótico, de preferência desde cerca de 35 até cerca de 75% em peso de polímero e desde cerca de 65 até cerca de 25% em peso de composto osmótico, com base no peso total da formulação.

O aripiprazol como forma farmacêutica de bomba osmótica pode ser formulado sob qualquer forma adequada, por exemplo como uma formulação termorresponsiva, na qual o aripiprazol está disperso numa composição termorresponsiva. Em alternativa, a forma farmacêutica de bomba osmótica pode

conter um elemento termorresponsivo, que compreende uma composição termorresponsiva na interface da camada de pressão osmótica e da composição de aripiprazol. Composições termorresponsivas típicas (com os seus pontos de fusão entre parênteses) são manteiga de cacau, (32 °C-34 °C), manteiga de cacau e cera de abelhas a 2% (35 °C-37 °C), monoestearato e distearato de propilenoglicol (32 °C-35 °C), óleos hidrogenados como óleo vegetal hidrogenado (36 °C-37,5 °C), óleo vegetal hidrogenado a 80% e monopalmitato de sorbitano a 20% (39 °C-39,5 °C), óleo vegetal hidrogenado a 80% e Polissorbato 60 a 20% (36 °C-37 °C), óleo vegetal hidrogenado a 77,5%, triolato de sorbitano a 20%, cera de abelhas a 2,5% e água destilada a 5,0%, (37 °C-38 °C), mono-, di- e triglicéridos de ácidos com 8 a 22 átomos de carbono, incluindo ácidos saturados e insaturados, como os ácidos palmítico, esteárico, oleico, lineólico e arquidónico; triglicéridos de ácidos gordos saturados com mono- e di-glicéridos (34 °C-35,5 °C), mono- e di-estearatos de propilenoglicol (33 °C-34 °C), óleo de algodão parcialmente hidrogenado (35 °C-39 °C), copolímeros de bloco de polioxialquíleno e propilenoglicol, copolímeros de bloco de óxido de 1,2-butileno e óxido de etileno, copolímeros de bloco de óxido de propileno e óxido de etileno, álcoois gordos e matéria gorda hidrogenados (33 °C-36 °C), hexadienol, lanolina hidratada, trietanolamina, monoestearato de glicerilo (38 °C), misturas eutéticas de mono-, di- e tri-glicéridos (35 °C-39 °C), WITEPSOL#15, triglicéridos de ácidos gordos vegetais saturados com monoglicéridos (33,5 °C-35,5 °C), WITEPSOL H32 isento de grupos hidroxilo (31 °C-33 °C), WITEPSOL W25 com um valor de saponificação de 225-240 (33,5 °C-35,5 °C), WITEPSOL E75 com um valor de saponificação de 220-230 (37 °C-39 °C), um polialquílenoglicol como o polietilenoglicol 1000, um polímero linear de óxido de etileno (38 °C-41 °C), polietilenoglicol 1500 (38 °C-41 °C), monoestearato de polietilenoglicol (39 °C-42,5 °C), polietilenoglicol 1500 a 33%, polietilenoglicol 6000 a 47% e água destilada a 20% (39 °C-41 °C), polietilenoglicol 1500 a 30%, polietilenoglicol 4000 a 40% e polietilenoglicol 400 a 30%, (33 °C-38 °C), misturas de mono-, di- e tri-glicéridos de ácidos gordos saturados com 11 a 17 átomos de carbono (33 °C-35 °C) e misturas dos precedentes.

Crê-se que as composições termorresponsivas, incluindo transportadores termorresponsivos, são úteis para armazenar aripiprazol numa composição sólida, a uma temperatura de cerca de 20 °C a cerca de 33 °C e mantendo um limiar imiscível na interface da composição expansível, bem como para dispensar o agente na forma de uma composição fluida, a uma temperatura superior a cerca de 33 °C e de preferência desde cerca de 33 °C até cerca de 40 °C.

Quando as formulações termorresponsivas de aripiprazol atrás referidas são utilizadas, a integridade da membrana semipermeável, a qual também está presente nas formulações de bomba osmótica, de preferência não será comprometida (por exemplo, derretida ou desgastada) pela presença das formulações termorresponsivas.

O aripiprazol na forma farmacêutica de bomba osmótica pode ser formulado por quaisquer técnicas adequadas conhecidas na especialidade, por exemplo por granulação húmida ou granulação em leito fluidizado, conforme descrito adiante em mais pormenor.

Em primeiro lugar, o aripiprazol e os ingredientes constituintes da camada de aripiprazol são combinados utilizando um solvente orgânico, tal como álcool isopropílico-dicloreto de etileno 80:20 v/v (volume: volume) como fluido de granulação. Outros fluidos de granulação, como álcool desnaturado a 100%, podem ser utilizados para esta finalidade. Os ingredientes que formam a camada de aripiprazol são passados individualmente através de um crivo, como um crivo de mesh 40 e são então completamente misturados com um misturador. Em seguida, os outros ingredientes que constituem a camada de aripiprazol são dissolvidos numa porção do fluido de granulação. Esta mistura húmida preparada é então adicionada lentamente à mistura de aripiprazol, sob constante agitação no liquidificador. O fluido de granulação é adicionado até uma mistura húmida ser produzida, cuja massa húmida é então forçada através de um crivo, tal como um crivo de mesh 20, para tabuleiros de forno. A mistura é seca durante cerca de 18 a cerca de 24 horas, a cerca de 30 °C a cerca de 50 °C. O tamanho dos grânulos secos é então determinado com um crivo, como um crivo de mesh 20. Em

seguida, um lubrificante é passado através de um crivo, como um crivo de mesh 80, e é adicionado à mistura de grânulos secos. A mistura é colocada em frascos de moagem e misturada durante cerca de 1 a cerca de 15 minutos. A camada de pressão osmótica pode também ser feita pelas mesmas técnicas de granulação húmida. As composições são aplicadas por compressão nas suas camadas individuais, numa máquina de comprimir camadas KILIAN.

Outro processo de produção da camada de aripiprazol e da camada acionadora osmoticamente expansível compreende misturar independentemente os ingredientes em pó de cada camada, num granulador de leito fluidizado. Depois de os ingredientes em pó serem misturados a seco no granulador, um fluido de granulação (por exemplo, poli(vinilpirrolidona) em água, álcool desnaturado, álcool etílico/água 95:5 ou misturas de etanol e água) é pulverizado sobre os pós. Opcionalmente, os ingredientes podem ser dissolvidos ou suspensos no fluido de granulação. Em seguida, o pó revestido é geralmente seco num granulador. Este processo granula os ingredientes presentes em simultâneo com a adição do fluido de granulação. Depois de os grânulos estarem secos, um lubrificante, como ácido esteárico ou estearato de magnésio, é adicionado ao granulador. Os grânulos de cada camada individual podem então ser compactados do modo descrito atrás para o método de granulação húmida.

A formulação de aripiprazol de pressão osmótica e a camada de pressão osmótica da forma farmacêutica de pressão osmótica também podem ser produzidas misturando aripiprazol com os ingredientes constituintes da composição e pressionando a composição numa lâmina sólida. Outro método alternativo de fabrico, o aripiprazol, quaisquer outros ingredientes constituintes da composição e um solvente são normalmente misturados na forma de um sólido ou semissólido, por métodos tais como moagem por bolas, calandragem, agitação ou moagem por rolos e, em seguida, são pressionados numa camada pré-selecionada com uma determinada forma. Em seguida, uma camada da composição constituída por um polímero osmótico e um agente osmótico opcional são normalmente colocadas em contato com a camada composta por aripiprazol. A disposição em camadas da primeira camada composta por aripiprazol e da

segunda camada composta pelo polímero osmótico e pela opcional composição de agente osmótico, pode ser levada a cabo por uma técnica convencional de compressão de camadas.

A parede semipermeável pode ser aplicada por moldagem, pulverização ou por imersão das formas de bicamada compactada nos materiais que formam a parede. Um processo de revestimento por suspensão no ar, que compreende a suspensão e queda das duas camadas numa corrente de ar até a composição que forma a parede rodear as camadas, também pode ser usado para formar a parede semipermeável das formulações osmóticas.

O dispensador da forma farmacêutica de bomba osmótica pode estar, por exemplo, sob a forma de uma cápsula mole ou dura. A cápsula também pode ser osmótica.

A cápsula rígida pode ser composta por duas partes, uma tampa e um corpo, que geralmente são montadas juntas depois de o corpo (que é geralmente maior do que a tampa) estar cheio com aripiprazol. A cápsula dura pode ser unida deslizando ou encaixando a seção da tampa ao longo da seção do corpo, desta forma rodeando e encapsulando completamente o aripiprazol.

A cápsula mole da forma farmacêutica de bomba osmótica pode ser uma cápsula mole de peça única. Normalmente, a cápsula mole compreende uma unidade selada que encapsula o aripiprazol. A cápsula pode ser feita por vários processos, tais como o processo de placa (*plate process*), o processo de matriz rotativa, o processo de matriz alternativa e o processo contínuo.

Os materiais úteis para formar a forma farmacêutica de bomba osmótica podem ser materiais comercialmente disponíveis, incluindo gelatina (normalmente, com uma viscosidade de cerca de 5 a cerca 30 milipoise e uma força de gel de até cerca de 150 gramas, ou gelatina com uma força de gel de 150 gramas, ou gelatina com uma força de gel de cerca de 150 até cerca de 250), uma composição que inclua gelatina, glicerina, água e dióxido de titânio, uma composição que inclua gelatina, eritrosina, óxido de ferro e dióxido de titânio, uma composição que inclua gelatina, glicerina, sorbitol, sorbato de potássio e dióxido de titânio, uma

composição que inclua gelatina, goma arábica, glicerina e água, e suas combinações. Cápsulas de gelatina comercialmente disponíveis (por exemplo, CAPSUGEL) também podem ser utilizadas.

A parede semipermeável que forma a composição pode ser aplicada ao componente que contém o aripiprazol e/ou à superfície exterior da cápsula, em regime laminar, por moldagem, criando forma, pulverização por ar, imersão ou escovação. Técnicas alternativas para aplicação da parede semipermeável incluem métodos de suspensão no ar e de revestimento em tambor rotativo. Por exemplo, um método de suspensão no ar compreende suspender e deixar cair a estrutura da cápsula numa corrente de ar e na composição da parede semipermeável até a parede rodear e revestir a cápsula. O procedimento pode ser repetido com uma composição diferente de parede semipermeável para formar uma parede laminada semipermeável.

Entre os solventes típicos adequados para o fabrico da parede semipermeável constam solventes orgânicos e inorgânicos inertes que não afetem adversamente os materiais utilizados nas formulações de bomba osmótica, por exemplo, a parede da cápsula, o aripiprazol, a composição termorresponsiva, o elemento expansível ou o dispensador final. Estes solventes incluem solventes aquosos, álcoois, cetonas, ésteres, hidrocarbonetos alifáticos de éteres, solventes halogenados, solventes cicloalifáticos, aromáticos, heterocíclicos, e suas combinações. Os solventes específicos incluem acetona, álcool de diacetona, metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, metilpropilcetona, n-hexano, n-heptano, éter monoetílico de etilenoglicol, acetato de monoetilo de etilenoglicol; dicloreto de metileno, dicloreto de etileno, dicloreto de propileno, tetracloreto de carbono, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, éter etílico, éter isopropílico, ciclo-hexano, ci-lo-octano, benzeno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetra-hidrofuran, água e suas misturas tais como acetona e água, acetona e metanol, acetona e álcool etílico, dicloreto de metileno e metanol e dicloreto de etileno; metanol e combinações destes materiais.

Nas formulações de bomba osmótica, o meio de saída ou orifício para libertação do aripiprazol pode ser produzido durante o fabrico ou durante a utilização. Por exemplo, o meio de saída ou orifício pode ser formado por perfuração mecânica ou a laser, ou desgastando um elemento erodível na parede, tal como um tampão de gelatina. O orifício pode ser um polímero inserido na parede semipermeável, que é um polímero (micro)poroso, normalmente com pelo menos um (micro)poro.

Um exemplo de uma formulação de libertação controlada de aripiprazol no estômago e no trato gastrointestinal é uma em que o aripiprazol é disperso numa matriz polimérica que incha na presença de água, ao invés de uma matriz meramente hidrofílica. Estas matrizes que incham com água normalmente também apresentam uma velocidade de erosão consideravelmente mais lenta do que a sua velocidade de expansão e libertam o aripiprazol principalmente por difusão.

A velocidade de difusão de aripiprazol da matriz pode ser alterada através da variação de inúmeras características da formulação. Por exemplo, a velocidade de difusão do aripiprazol pode ser retardada pelo aumento do tamanho de partícula do aripiprazol, pela escolha do polímero utilizado na matriz e/ou do peso molecular do polímero. A matriz é normalmente um polímero de peso molecular relativamente elevado, que incha após a sua ingestão, preferencialmente para um tamanho de, pelo menos, cerca de duas vezes o seu volume não inchado e que, além disso, pode promover a retenção gástrica. Ao inchar, a matriz pode transformar-se ao longo de um período de tempo prolongado (por exemplo, desde cerca 1 até cerca de 48 horas, por exemplo, desde cerca de 2 até cerca de 24 horas, ou desde cerca de 3 até cerca de 12 horas) de um polímero cristalino ou vítreo para um polímero da consistência de borracha.

Normalmente, o fluido penetrante causa a libertação do aripiprazol de forma gradual e prolongada, através do processo de difusão de solução, ou seja, dissolução do aripiprazol no fluido penetrante e difusão do fármaco dissolvido de volta para fora da matriz.

Normalmente, a matrix em si é sólida antes de administração e, uma vez administrada, permanece não dissolvida (ou seja, não é desgastada) no fluido gástrico durante um período de tempo suficiente para permitir que a maior parte do aripiprazol seja libertado de forma controlada (como definido pelos perfis de libertação descritos atrás), por difusão na solução. Portanto, crê-se que o fator limitante da velocidade de libertação do aripiprazol é a difusão controlada do aripiprazol da matriz e não a erosão, dissolução ou decomposição química da matriz.

O polímero que forma a matriz e é expansível com água é um polímero não tóxico, que incha de forma dimensionalmente irrestrita após a absorção de água (e/ou outros fluidos) e que proporciona a libertação sustentada do aripiprazol incorporado. Entre os exemplos de polímeros adequados constam, por exemplo, polímeros de celulose e seus derivados (tais como hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose e celulose microcristalina), polissacarídeos e seus derivados, óxidos de polialquíleno, polietilenoglicóis, quitosano, poli(álcool vinílico), gomas de polissacarídeos, copolímeros de anidrido maleico, poli(vinilpirrolidona), amido e polímeros à base de amido, poli(2-etil-2-oxazolina), poli(etilenoimina), hidrogéis de poliuretano, ácidos poliacrílicos reticulados e seus derivados, copolímeros dos polímeros precedentes, incluindo copolímeros de bloco e polímeros enxertados (por exemplo, PLURONIC e TECTONIC, que são copolímeros de bloco de óxido de polietileno-óxido de polipropileno) e suas misturas.

Como aqui empregue, salvo indicação em contrário, os termos "celulose" e "celulósico" denotam um polímero linear de glicose anidra. Entre os polímeros celulósicos adequados constam, por exemplo, polímeros celulósicos substituídos com grupos alquilo e que acabam por se dissolver no trato gastrointestinal de uma maneira previsivelmente retardada. Exemplos específicos são metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose e carboximetilcelulose. A viscosidade de polímeros adequados de celulose substituídos com grupos alquilo é normalmente de cerca de 100 a cerca de

110 000 centipoise, tal como uma solução aquosa a 2% e a 20 °C, ou de cerca de 1 000 até cerca de 4 000 centipoise, tal como uma solução aquosa a 1% e a 20 °C. Celuloses substituídas com grupos alquilo típicas são a hidroxietilcelulose e a hidroxipropilmetilcelulose. Um exemplo específico de uma hidroxietilcelulose é NATRASOL 250HX NF.

Os óxidos de polialquíleno adequados possuem as propriedades descritas atrás para polímeros de celulose substituídos com grupos alquilo. Um exemplo de um óxido de polialquíleno é poli(óxido de etileno) (PEO), cujo termo é empregue aqui para designar um polímero linear de óxido de etileno não substituído. Polímeros PEO adequados normalmente têm pesos moleculares superiores a cerca de 4 000 000, preferencialmente desde cerca de 4 500 000 até cerca de 10 000 000, mais preferivelmente desde cerca de 5 000 000 até cerca de 8 000 000. Os óxidos de polietileno preferidos possuem um peso molecular ponderal médio entre cerca de 1×10^5 e cerca de 1×10^7 , de preferência entre cerca de 9×10^5 e cerca de 8×10^6 . Os polímeros PEO adequados normalmente possuem uma viscosidade entre cerca de 50 e cerca de 2 000 000 centipoise, como uma solução aquosa a 2% e a 20 °C. Dois exemplos específicos de polímeros PEO são POLIOX NF, coagulante da classe WSR com um peso molecular de 5 milhões, e da classe WSR 303, com um peso molecular de 7 milhões.

São exemplos de gomas de polissacarídeo adequadas as gomas naturais e modificados de polissacarídeo (semissintéticas) tais como dextrano, goma xantana, goma gelana, goma Welan e goma Rhamsan.

Entre os ácidos poliacrílicos reticulados adequados constam aqueles cujas propriedades são as mesmas ou similares às descritas atrás para celulose substituída com grupos alquilo e polímeros de óxido de polialquíleno. Geralmente, estes ácidos poliacrílicos reticulados têm uma viscosidade de cerca de 4000 até cerca de 40 000 centipoise, tal como uma solução aquosa a 1% e a 25 °C. Três exemplos específicos são as classes 971P, 974P e 934P de CARBOPOL NF. Outros exemplos incluem polímeros conhecidos como WATER LOCK, que são copolímeros de amido/acrilatos/acrilamida.

Como referido atrás, a hidrofilicidade e a expansão com água dos polímeros anteriores causam a expansão em tamanho das matrizes contendo aripiprazol na cavidade gástrica devido à penetração de água e/ou de outros fluidos. Esta expansão promove a retenção das matrizes no estômago durante a fase de alimentação. A hidrofilicidade e a expansão com água também tornam as matrizes deslizantes, o que oferece resistência ao peristaltismo e promove ainda mais a sua retenção no estômago.

A velocidade de libertação do aripiprazol da matriz depende principalmente da velocidade de absorção da água e da velocidade à qual o aripiprazol dissolve e difunde do polímero expandido, o que por sua vez está relacionado com a solubilidade e a velocidade de dissolução do aripiprazol, o tamanho de partícula do aripiprazol e a concentração de aripiprazol na matriz. Além disso, uma vez que os polímeros que formam a matriz geralmente dissolvem muito lentamente no fluido gástrico, a matriz mantém a sua integridade física ao longo de pelo menos um período substancial de tempo, geralmente de pelo menos 70 ou 80% do período de administração e em muitos casos, de pelo menos 90%, e até mesmo mais de 100%, do período de administração. Em geral, as partículas, em seguida, dissolvem ou decompõem-se lentamente. Completa dissolução ou decomposição pode não ocorrer antes de 24 horas ou mais após a administração, embora em muitos casos a dissolução ou decomposição completas ocorram volvidas 10 a 24 horas após o período de administração.

As formas farmacêuticas de matriz expansível podem incluir aditivos que lhes confiram um certo grau de hidrofobicidade, para retardar ainda mais a velocidade de libertação do aripiprazol no fluido gástrico. Exemplos destes retardadores da velocidade de libertação são o monoestearato de glicerilo, ácidos gordos e sais de ácidos gordos, (por exemplo, miristato de sódio). Normalmente, a relação em peso de aditivo para aripiprazol está na faixa de cerca de 1:10 até cerca 10:1, por exemplo, de cerca de 1:5 até cerca 5:1.

A quantidade de polímero relativamente à do aripiprazol pode variar consoante a específica natureza do desejado

perfil de libertação, do seu peso molecular e dos excipientes que possam estar presentes na formulação. No entanto, a quantidade de polímero será suficiente para que a matriz polimérica permaneça praticamente intacta até todo o aripiprazol ser libertado. O termo "substancialmente intacto" é utilizado aqui para denotar uma matriz polimérica na qual a porção do polímero retém praticamente o seu tamanho e forma, sem deterioração devido ao facto de se tornar solúvel no fluido gástrico ou devido à rutura em fragmentos ou pequenas partículas.

Os polímeros que incham com água podem ser usados individualmente ou em combinação. Frequentemente, certas combinações proporcionarão uma libertação mais controlada de aripiprazol do que os seus componentes utilizados individualmente. Estas combinações incluem polímeros à base de celulose (por exemplo, hidroxietilcelulose ou hidroxipropilcelulose) ou poli(óxido de etileno) combinado com gomas, (por exemplo, goma de xantana).

As vantagens da forma farmacêutica de matriz expansível são (normalmente presentes para uma ampla gama de teores de aripiprazol, por exemplo, rácios em peso de aripiprazol para polímero desde cerca de 0,001:1 até cerca de 10:1. Teores típicos (expressas em termos de percentagem em peso de aripiprazol relativamente ao aripiprazol e polímero combinados) são de cerca de 0,001% até cerca de 50%, de preferência de cerca de 0,01% até cerca de 40%, tal como desde cerca de 0,1% até cerca de 30%, por exemplo desde cerca de 1% até cerca de 20%.

As formulações de matriz expansível também são bastante úteis quando administradas a um indivíduo que se encontra no estado digestivo (também conhecido como o estado pós-prandial ou "alimentado"). O estado pós-prandial é distinguível do estado interdigestivo (ou "jejum") por padrões distintos da atividade motora gastroduodenal, que determinam a retenção gástrica ou o tempo de trânsito gástrico do conteúdo do estômago.

Por conseguinte, a administração da formulação durante o estado digestivo resulta na libertação localizada de

aripiprazol no estômago e intestino delgado, e assim reduz e/ou impede substancial degradação, inativação ou perda de biodisponibilidade no cólon.

Os pacientes jovens e idosos muitas vezes requerem formas farmacêuticas fáceis de engolir para, por exemplo, reduzir o risco de asfixia após a administração e/ou melhorar a adesão dos pacientes. As composições da invenção podem estar sob a forma de formas farmacêuticas facilmente administráveis, tornando-as mais adequadas à adesão por parte do paciente. Essas formulações facilmente administráveis incluem, por exemplo, formas farmacêuticas de polvilhar, formas farmacêuticas líquidas de gosto mascarado, formas farmacêuticas de rápida dissolução e formas farmacêuticas para mastigar.

Deve ser entendido que qualquer uma das formas farmacêuticas facilmente administráveis descritas adiante pode compreender qualquer das formulações descritas atrás, a fim de se obter uma composição com o perfil de liberação de aripiprazol desejado de acordo com a presente invenção.

Um exemplo de uma forma farmacêutica mastigável é uma pastilha para mastigar contendo aripiprazol. Esta pastilha mastigável compreende uma base para mastigar e, opcionalmente, um edulcorante. A base mastigável normalmente compreende um excipiente tal como manitol, sorbitol, lactose ou uma combinação destes. O edulcorante opcional utilizado na forma farmacêutica mastigável pode ser, por exemplo, sacarose, glicose líquida, sorbitol, dextrose, isomalte, maltitol líquido, aspartamo, lactose ou uma combinação dos mesmos. Em certos casos, a base para mastigar e o edulcorante podem ser o mesmo componente. A base mastigável e o opcional edulcorante normalmente compreendem cerca de 50% a cerca de 90% do peso total da forma farmacêutica mastigável.

A forma farmacêutica para mastigar também pode conter conservantes, agentes para retardar e/ou evitar a aderência à cavidade oral bem como a cristalização de açúcares, aromatizantes, agentes acidificantes, corantes e combinações de um ou mais destes materiais. Glicerina, lecitina, óleo de palma hidrogenado ou monoestearato de glicerilo podem ser

utilizados como agente protetor contra a cristalização dos açúcares, tipicamente numa quantidade desde cerca de 0,01 até cerca de 2% do peso total dos ingredientes. Estes agentes protetores ajudam a evitar a aderência à cavidade oral e a melhorar a maciez ou a mastigação da forma farmacêutica. Além disso, ou em alternativa, isomalte ou maltitol líquido podem ser usados para melhorar as propriedades de mastigação da forma farmacêutica mastigável.

O método para fazer a forma farmacêutica de mastigar com aripiprazol descrita atrás é semelhante ao método usado para fazer produtos de confeitoria macios. Este método geralmente envolve a preparação de uma mistura de xarope de milho e açúcar fervida, à qual é adicionada uma mistura de batido. A mistura de xarope de milho e açúcar fervida pode ser preparada a partir de açúcar e xarope de milho misturados em rácios de partes em peso de 90:10 a 10:90. Esta mistura pode ser aquecida a temperaturas superiores a 120 °C para remover a água e formar uma massa fundida. A mistura de batido pode ser preparada a partir de gelatina, albumina de ovo, proteínas do leite, como caseína, e proteínas vegetais, como proteína de soja e similares, que são adicionadas a uma solução de gelatina e misturadas rapidamente à temperatura ambiente para formar uma massa com ar do tipo esponja. Esta mistura de batido é então adicionada à base de doce derretido e misturada até homogeneidade, geralmente a temperaturas entre 60 °C e cerca de 120 °C. Uma matriz, comprimido ou outra formulação contendo aripiprazol pode então ser adicionada à mistura, a uma temperatura desde cerca de 60 °C até cerca de 90 °C, após o que podem ser adicionados ingredientes adicionais tais como aromas, corantes e conservantes. A formulação é então normalmente resfriada e formada em bocados com as dimensões desejadas.

As formas farmacêuticas de dissolução rápida podem incluir micropartículas e um ou mais agentes efervescentes que possibilitem a desintegração rápida na boca das formas farmacêuticas, ao mesmo tempo que mascaram adequadamente o sabor. Em alternativa, formas farmacêuticas de dissolução rápida podem conter um agente ativo e uma matriz que inclua uma carga de compressão não direta e um lubrificante. A Patente US 5 178 878 e a Patente US 6 221 392 ensinam sobre formas farmacêuticas de dissolução rápida.

Entre as formas farmacêuticas de dissolução rápida típicas para utilização na presente invenção constam uma mistura que incorpora um agente efervescente ativado por água e/ou saliva, um desagregante e micropartículas. As micropartículas normalmente incorporam aripiprazol juntamente com um material que engloba substancialmente o aripiprazol. O termo "engloba substancialmente" inclui o significado de que o material protetor protege substancialmente o aripiprazol do contacto com o ambiente externo das micropartículas. Assim, cada micropartícula pode incorporar uma massa discreta de aripiprazol coberta por um revestimento de material protetor e neste caso a micropartícula pode ser referida como uma "microcápsula" ou um "microcomprimido". Em alternativa, ou como acréscimo, cada micropartícula pode ter aripiprazol disperso ou dissolvido numa matriz de material protetor, opcionalmente revestido por uma composição de revestimento conforme aqui descrito.

A mistura com as micropartículas e o agente efervescente está normalmente na forma de um comprimido com um tamanho e forma adaptados para administração oral direta a um paciente. A desagregação do comprimido é praticamente completa após exposição à água e/ou saliva. O agente de desintegração efervescente está presente numa quantidade eficaz tanto para ajudar a desintegração do comprimido, como para proporcionar uma sensação distinta de efervescência quando o comprimido é colocado na boca de um paciente.

A sensação efervescente normalmente não é apenas agradável para o paciente, como também tende a estimular a produção de saliva, proporcionando assim água adicional para auxiliar a ação efervescente. Assim, quando o comprimido é colocado na boca do paciente, geralmente desintegrará de forma rápida e praticamente completa, sem necessidade de qualquer ação voluntária por parte do paciente. Por conseguinte, mesmo que o paciente não mastigue o comprimido, a desintegração deverá prosseguir rapidamente. Após a desintegração do comprimido, as micropartículas são libertadas e podem ser ingeridas como uma pasta ou uma suspensão de micropartículas. As micropartículas são assim transferidas para o estômago do paciente, para dissolução no trato digestivo e distribuição sistémica do aripiprazol.

Os termos "agente efervescente" e "agente de desintegração" inclui compostos que libertam gás. Esses agentes podem libertar gás por meio de reações químicas que ocorrem após exposição a água e/ou a saliva na boca. A reação de geração de bolhas ou gás resulta frequentemente da reação de uma fonte de ácido solúvel e de uma fonte de carbonato (de metais alcalinos). A reação destas duas classes gerais de compostos produz o gás dióxido de carbono em contacto com a água da saliva.

Estes materiais ativados por saliva/água devem ser mantidos num estado geralmente anidro, com pouca ou nenhuma humidade absorvida, ou numa forma hidratada estável, uma vez que a exposição à água desintegrará prematuramente o comprimido. Por exemplo, a forma farmacêutica pode ser armazenada em embalagens substancialmente herméticas antes de administração.

A fonte de ácido pode ser qualquer uma que seja segura para consumo humano e geralmente pode incluir ácidos de alimentos, anidridos de ácidos e sais de ácidos. Os ácidos alimentares incluem ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico, etc. Uma vez que estes ácidos são ingeridos diretamente, a sua solubilidade total na água é menos importante do que seria se as formulações se destinassesem a ser dissolvidas num copo de água. Anidridos de ácidos e sais de ácidos dos ácidos atrás referidos também podem ser empregues. Os sais de ácidos podem incluir os sais di-hidrogenofosfato de sódio, di-hidrogenopirofosfato dissódico, sais de ácido citrato e sulfito ácido de sódio.

A fonte de carbonato inclui carbonato sólido seco e sais de bicarbonato como bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio e carbonato de potássio, carbonato de magnésio e sesquicarbonato de sódio, glicina carbonato de sódio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina, carbonato de cálcio amorfo e suas combinações.

Embora o agente de desintegração efervescente forme geralmente dióxido de carbono após uma reação, isso não é

essencial. Também podem ser utilizados agentes de desintegração efervescentes, que libertam oxigénio ou outros gases que sejam seguros para pacientes humanos.

Quando o agente efervescente inclui dois componentes que reagem um com o outro, tal como uma fonte de ácido e uma fonte de carbonato, é preferível que ambos os componentes reajam de forma praticamente completa. Por conseguinte, uma relação equimolar de fontes de ácido e carbonato é preferida. Por exemplo, se o ácido utilizado for diprótico, então deverá utilizar-se duas vezes a quantidade molar de uma base de carbonato mono-reativa, ou uma quantidade molar igual de uma base di-reativa, para se alcançar neutralização completa. No entanto, a quantidade da fonte de ácido ou carbonato pode exceder a quantidade do outro componente. Isto pode ser útil para melhorar o sabor e/ou desempenho de um comprimido que contenha um excesso de um componente. Em tais casos, é aceitável que a quantidade extra de qualquer um dos componentes possa não reagir.

As formas farmacêuticas de dissolução rápida (por exemplo, comprimidos) geralmente contêm uma quantidade eficaz de agente efervescente de desintegração para ajudar à rápida e completa desintegração do comprimido quando administrado por via oral. Por "rápida" entende-se que os comprimidos devem desintegrar na boca de um paciente em menos de 10 minutos, tal como desde cerca de 15 segundos até cerca de 7 minutos, por exemplo desde cerca de 30 segundos até cerca de 5 minutos. O tempo de desintegração na boca pode ser medido observando o tempo de desagregação do comprimido em água a cerca de 37 °C. O comprimido é imerso em água sem agitação forçada. O tempo de desintegração é o tempo de imersão para a dispersão praticamente completa do comprimido conforme determinado por observação visual. Como aqui empregue, o termo "desintegração completa" do comprimido não requer dissolução ou desintegração das microcápsulas ou de outras inclusões discretas.

Para atingir tal desintegração, a quantidade de agente efervescente ou agente de desintegração normalmente usada nas formas farmacêuticas de dissolução rápida é de cerca de 5% até cerca de 50% em peso da composição final, de preferência

de cerca de 15% até cerca de 40% em peso, mais de preferência de cerca de 20% até cerca de 30% em peso.

Os comprimidos descritos atrás podem ser fabricados por procedimentos bem conhecidos da produção de comprimidos.

Como referido atrás, cada micropartícula normalmente incorpora aripiprazol juntamente com um material protetor. A micropartícula pode ser apresentada na forma de uma microcápsula, microcomprimido ou de uma micropartícula do tipo matriz. As microcápsulas podem incorporar uma massa discreta de aripiprazol rodeada por um revestimento discreto, visualmente separado, de material protetor. Por outro lado, numa partícula do tipo matrix, o aripiprazol é dissolvido, suspenso ou de qualquer outra forma disperso por todo o material protetor. Certas micropartículas podem ter atributos tanto de microcápsulas, como de partículas do tipo matriz. Por exemplo, uma micropartícula pode incorporar um núcleo com uma dispersão de aripiprazol num primeiro material protetor e um revestimento de um segundo material protetor, que pode ser o mesmo ou diferente do primeiro material protetor, em redor do núcleo. Em alternativa, uma micropartícula pode incorporar um núcleo composto essencialmente de aripiprazol e um revestimento que incorpora o material protetor, o revestimento em si tendo algum aripiprazol disperso nele. As micropartículas normalmente têm um diâmetro médio de cerca de 75 a cerca de 600 micron, preferencialmente de cerca de 150 a cerca de 500 micron, por exemplo, de cerca de 200 a cerca de 450 micron. As micropartículas podem ter um mesh de cerca de 200 a cerca 30 (tamanho padrão dos EUA), por exemplo, um mesh de cerca de 100 a cerca de 35.

Os materiais de proteção apropriados para as formas farmacêuticas de dissolução rápida descritas atrás normalmente incluem os polímeros convencionalmente utilizados na formação de micropartículas, tais como microcápsulas, microcomprimidos e micropartículas do tipo matriz. Entre estes estão os materiais celulósicos, tais como celulose natural, derivados sintéticos de celulose, polímeros acrílicos e polímeros de vinilo. Outros polímeros simples também podem ser usados, tais como matérias proteicas (por exemplo, gelatina, polipeptídeos) e gomas-laca e ceras

naturais e sintéticas. Os polímeros protetores também podem compreender etilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose e material de resina acrílica.

Quando se utiliza um revestimento nas formas farmacêuticas de dissolução rápida anteriores, normalmente o revestimento constitui, no mínimo, cerca 5% em peso, baseado no peso total das partículas resultantes, preferencialmente, no mínimo, cerca de 10% em peso. O limite superior do material de revestimento protetor utilizado é geralmente menos crítico. Em determinadas concretizações, é possível utilizar um revestimento superior a 100 por cento do peso do núcleo, conduzindo a um revestimento relativamente espesso. No entanto, a quantidade de material de revestimento não deve ser tão grande que impeça a libertação de uma quantidade terapeuticamente eficaz de aripiprazol antes da defecação da forma farmacêutica.

Um exemplo de uma forma farmacêutica de dissolução rápida é uma forma farmacêutica rígida, compacta e que dissolve rapidamente, adaptada para administração oral direta. Tal forma farmacêutica inclui tipicamente aripiprazol, muitas vezes sob a forma de uma partícula protegida, e uma matriz. A matriz inclui normalmente uma carga e um lubrificante, embora possa incluir outros ingredientes adicionais. A forma farmacêutica está adaptada para dissolver rapidamente na boca do paciente, no entanto ainda possui uma friabilidade de cerca de 2% ou menos quando testada de acordo com a USP. Geralmente, a forma farmacêutica também terá uma dureza de pelo menos cerca de 1,5 ou 2,0. Não só a forma farmacêutica dissolve rapidamente, como também dissolve de uma maneira que oferece uma sensação organolética positiva ao paciente. Em particular, a forma farmacêutica dissolve-se com um mínimo de grãos desagradáveis, o que é taticamente muito inconsistente com uma sensação organolética da forma farmacêutica.

A carga normalmente compreende uma carga de compressão não direta. Exemplos de cargas típicas são açúcares e álcoois de açúcar de compressão não direta. Estes açúcares e álcoois de açúcar incluem dextrose, manitol, sorbitol, lactose e sacarose. A dextrose, por exemplo, pode existir como um

açúcar de compressão direta, ou seja, um açúcar que foi modificado para aumentar a sua capacidade de compressão ou um açúcar de compressão não direta. A percentagem da carga situa-se tipicamente na faixa de cerca de 25 a cerca de 98% em peso das micropartículas, de preferência de cerca de 50 a cerca de 95%, por exemplo, de cerca de 60 a 90%.

Nas formas farmacêuticas de dissolução rápida referidas atrás, utiliza-se normalmente uma proporção relativamente elevada de lubrificante. Lubrificantes e, nomeadamente, lubrificantes hidrofóbicos como o estearato de magnésio podem ser utilizados numa quantidade de cerca de 0,25 a cerca de 5% em peso da formulação, de preferência de cerca de 1 a cerca de 3% em peso, por exemplo, de cerca de 1,5 a cerca de 2% em peso. Apesar da percentagem em peso relativamente elevada de lubrificante, as formulações geralmente apresentam excelente compressibilidade, dureza e dissolução rápida na boca.

Os lubrificantes hidrofóbicos incluem, por exemplo, estearatos de metais alcalino-terrosos, ácido esteárico, óleos minerais e vegetais, behenato de glicerilo, estearilfumarato de sódio e suas combinações. Também se podem utilizar lubrificantes hidrofílicos.

As formas farmacêuticas rígidas e compactas de dissolução rápida possuem normalmente uma dureza de pelo menos cerca de 1,5 kP e destinam-se a dissolver espontânea e rapidamente na boca de um paciente, em menos de cerca de 90 segundos, para desta forma libertar as partículas. De preferência a forma farmacêutica dissolver-se-á em menos de cerca de 60 segundos e, até mesmo mais preferencialmente, em cerca de 30 a cerca de 45 segundos. Esta medida de dureza baseia-se na utilização de pequenos comprimidos com um diâmetro inferior a cerca de 0,25 polegadas. Uma dureza de pelo menos cerca 2,0 kP é preferida para comprimidos maiores. Técnicas de compressão direta são preferidas para a formação destes comprimidos.

Formas farmacêuticas de polvilhar são outra opção de formas farmacêuticas facilmente administráveis, que podem ser utilizadas nas composições da invenção. As formas farmacêuticas de polvilhar normalmente incluem aripiprazol

sob a forma de peletes, grânulos, microcomprimidos ou microcápsulas, opcionalmente com revestimentos funcionais ou não funcionais. Durante a utilização, o paciente ou prestador de cuidados pode polvilhar a dose em forma de partículas ou peletes na bebida ou em comida macia. Uma forma farmacêutica de polvilhar pode incluir partículas com um diâmetro médio de cerca de 10 até cerca de 100 μm na sua dimensão maior, por exemplo de cerca de 50 a 70 μm .

Um exemplo de uma forma farmacêutica de polvilhar é uma cápsula de abertura fácil que encerra múltiplas micropeletes contendo aripiprazol. Cada uma das micropeletes compreende normalmente uma semente revestida com uma primeira mistura de revestimento de aripiprazol e polivinilpirrolidona, e uma segunda mistura de revestimento, com cerca de 90 a cerca de 70% em peso da mistura de um polímero não hidrofílico (por exemplo, etilcelulose) e com cerca de 10 a cerca de 30% em peso da mistura de um polímero hidrofílico (por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose). Por exemplo, a segunda mistura de revestimento pode incluir cerca de 3 partes de etilcelulose para cerca de 1 parte de hidroxipropilcelulose. O peso da mistura do segundo revestimento é cerca de 5-10% do peso das micropeletes antes de a segunda camada ser aplicada. Opcionalmente, o segundo revestimento contém aripiprazol.

A polivinilpirrolidona usada no primeiro revestimento tem normalmente um peso molecular de cerca de 30 000 a cerca de 50 000, por exemplo, cerca de 40 000. A semente da forma farmacêutica de polvilhar pode ser uma semente de açúcar e ter um tamanho mesh 60/80.

As formas farmacêuticas de sabor mascarado são outra forma de formulações facilmente administráveis que podem ser utilizadas nas composições da invenção. A forma farmacêutica de gosto mascarado pode ser líquida ou sólida.

Uma forma farmacêutica sólida de sabor mascarado normalmente compreende um elemento central que inclui aripiprazol e um material de revestimento que cerca o elemento central. O elemento central, que contém aripiprazol, está geralmente sob a forma de uma (micro)partícula (micro)comprimido, (micro)cápsula, sólido amorfo, peletes,

grânulos, pó ou uma matriz. O elemento central pode incluir transportadores ou excipientes, cargas, aromatizantes, estabilizantes e/ou corantes para além do aripiprazol.

A forma farmacêutica de sabor mascarado contém normalmente desde cerca de 50% até cerca de 99% em peso, de preferência desde cerca de 65% até cerca de 95% em peso, por exemplo, desde cerca de 80% até cerca de 90% em peso do elemento central composto por aripiprazol, com base no peso total da forma farmacêutica. A forma farmacêutica de sabor mascarado normalmente inclui desde cerca de 1% até cerca de 50% em peso, de preferência desde cerca de 5% até cerca de 35% em peso, por exemplo, desde cerca de 10% até cerca de 20% em peso do material de revestimento que cerca o elemento central, com base no peso total da forma farmacêutica.

O elemento central geralmente contém desde cerca de 20 até cerca de 90% em peso de um componente complementar selecionado entre ceras, polímeros insolúveis em água, polímeros entéricos e polímeros parcialmente solúveis em água, outros excipientes farmacêuticos adequados e suas combinações.

O elemento central inclui opcionalmente, transportadores ou excipientes, cargas, aromatizantes, estabilizantes, corantes e suas combinações. Entre as cargas adequadas constam, por exemplo, materiais insolúveis, tais como dióxido de silício, dióxido de titânio, talco, alumina, amido, caulino, Polacrilin Potássio, celulose em pó e celulose microcristalina, bem como combinações compreendendo uma ou mais das cargas precedentes. As cargas solúveis incluem, por exemplo, manitol, sacarose, lactose, dextrose, cloreto de sódio, sorbitol e combinações que compreendem uma ou mais das cargas anteriores. A carga pode estar presente em quantidades até cerca de 75% em peso, com base no peso total da forma farmacêutica.

O elemento central pode estar sob a forma de pó, por exemplo, com um tamanho de partícula na faixa entre cerca de 35 μm e cerca de 125 μm . Este tamanho de partícula pequeno promove uma sensação pouco arenosa na boca. O tamanho de partícula pequeno também minimiza a quebra das partículas na

boca, por exemplo, com os dentes. Na forma de pó, a forma farmacêutica de sabor mascarado pode ser administrada diretamente na boca ou misturada com um transportador, tal como água, ou composições semilíquidas, como xaropes, iogurte e similares. Todavia, o aripiprazol de sabor mascarado pode ser fornecido em qualquer forma farmacêutica adequada.

O material de revestimento da formulação de sabor mascarado pode assumir a forma de um revestimento substancialmente contínuo e, além disso, proporciona mascaramento de sabor. O revestimento também pode oferecer a libertação controlada de aripiprazol. O polímero utilizado no revestimento da forma farmacêutica de sabor mascarado pode ser um polímero insolúvel em água, como, por exemplo, etilcelulose. O material de revestimento da forma farmacêutica de sabor mascarado poderá ainda incluir um plastificante.

Um método de preparar formulações farmacêuticas de sabor mascarado, tais como formulações em pó, geralmente inclui a mistura de um elemento central e de um material de revestimento num diluente e secagem por pulverização da mistura para formar uma formulação de sabor mascarado. A secagem por pulverização do ingrediente farmaceuticamente ativo e do polímero no solvente normalmente envolve pulverizar ar numa suspensão atomizada, opcionalmente numa câmara de secagem, para evaporar o solvente e deixar o aripiprazol revestido com o material de revestimento de polímero.

Para um solvente tal como cloreto de metileno, a concentração de solvente na câmara de secagem é normalmente mantida entre cerca de 40 000 e cerca de 100 000 partes por milhão de solvente orgânico. O processo de secagem por pulverização destes solventes pode ser efetuado a uma temperatura de processo de cerca de 5 °C a cerca de 35 °C. A secagem de formas farmacêuticas por pulverização pode ser realizada por meio de um atomizador rotativo, pneumático ou à pressão localizado num secador por pulverização em cocorrente ou de fluxo misto ou suas variações. O gás de secagem pode ser aquecido ou resfriado para controlar a taxa de secagem. Pode operar a uma temperatura inferior ao ponto de ebulição

do solvente. As temperaturas de entrada podem ser de cerca de 40 °C a cerca de 120 °C e as temperaturas de saída de cerca de 5 °C e 35 °C.

A preparação do revestimento pode ser otimizada para atender às necessidades do material ou da aplicação. O controlo dos parâmetros de processo, como a temperatura, concentração do solvente, capacidade do secador por pulverização, pressão de ar da atomização, tamanho de gotículas, viscosidade, pressão total de ar no sistema e o sistema de solvente, permite a preparação de uma variedade de revestimentos, que vão desde revestimentos densos, contínuos e não porosos até matriz mais porosas de microcápsula/polímero.

Pode recorrer-se a uma etapa de pós-tratamento para remover qualquer solvente residual. O pós-tratamento pode incluir um passo de pós-secagem, incluindo a secagem do produto final num tabuleiro e/ou a uma temperatura de leito suficiente para remover o excesso de solvente, mas sem degradar o aripiprazol. De preferência, a temperatura de secagem situa-se na faixa de cerca de 35 °C a cerca de 40 °C. Uma vez concluída a secagem, o produto pode ser recolhido por um método adequado, tal como filtro de mangas ou ciclone.

Uma forma farmacêutica mastigável típica de sabor mascarado compreende uma microcápsula de cerca 10 µm a cerca de 1,5 mm de diâmetro, tendo um núcleo composto por aripiprazol e um revestimento de mistura polimérica com elasticidade suficiente para resistir à mastigação. A mistura polimérica de revestimento normalmente compreende desde cerca de 30% até cerca de 70% em peso de um polímero que forma uma película polimérica a temperaturas de, pelo menos, cerca de 30 °C (por exemplo, etilcelulose) e desde cerca de 30% até cerca de 70% em peso de um copolímero que forma uma película polimérica a temperaturas inferiores a cerca de 25 °C. O revestimento de mistura polimérica é adaptado para que a forma farmacêutica exiba os perfis de liberação referidos anteriormente neste fascículo.

O copolímero que forma uma película polimérica a temperaturas inferiores a 25 °C é normalmente um copolímero

de éster de ácido metacrílico (tendo, por exemplo, um peso molecular ponderal médio de cerca de 800 000) ou um copolímero de acrilato e estireno.

O núcleo da forma farmacêutica de aripiprazol de sabor mascarado atrás referida pode incluir um diluente e/ou um plastificante. Entre os plastificantes adequados constam, mas não lhes estando limitados, polietilenoglicol, triacetina, vinilpirrolidona, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, um éster de ácido cítrico e suas combinações.

As formas farmacêuticas sólidas de sabor mascarado (por exemplo, aripiprazol em pó revestido de polímero) podem ser reconstituídas como suspensões num veículo líquido, tal como água, antes do uso. A vantagem das formas farmacêuticas reconstituíveis sólidas de sabor mascarado é que estas normalmente têm uma vida útil mais longa do que muitas formas farmacêuticas líquidas de sabor mascarado e as suspensões, uma vez reconstituídas, têm um sabor adequadamente mascarado.

Crê-se que o aripiprazol realiza a sua atividade clínica através das suas propriedades de agonista parcial nos receptores de dopamina pós-sinápticos, em diversas vias dopaminérgicas no cérebro. Atualmente, é utilizado no tratamento dos sintomas positivos e negativos de todas as formas de esquizofrenia e é indicado como um tratamento de curto prazo de mania aguda ou sintomas maníacos associados com o transtorno bipolar. A presente invenção procura abordar as deficiências de conhecidas formulações que contêm aripiprazol no tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar, proporcionando as composições farmacêuticas de administração oral aqui descritas. No entanto, estas composições podem ser usadas no tratamento de inúmeras outras indicações médicas para além de esquizofrenia e transtornos bipolares, conforme descrito adiante em mais pormenor.

O agonismo parcial é um mecanismo de ação invulgar, mas não exclusivo ao aripiprazol, na neuromodulação da atividade neurotransmissora do cérebro. O aripiprazol compete pelos, e liga-se aos, receptores pós-sinápticos, principalmente nas vias dopaminérgicas no cérebro de mamíferos. O efeito resultante do agonismo parcial é um "amortecimento" dos

extremos de ativação das vias neuronais: numa via onde os neurónios não estão estimulados suficientemente, o agonista parcial atua como um agonista ("estimulante"); numa via onde há sobreactivação, o agonista parcial atua como um antagonista ("agente inibitório"). O aripiprazol atua principalmente nas vias dopaminérgicas do cérebro, em especial naquelas envolvidas nos mecanismos de recompensa. Atua sobre os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia devido ao seu efeito de equilíbrio e, atualmente, também é indicado para o controlo da mania aguda como parte do transtorno bipolar I. Há indícios da sua utilidade no tratamento dos sintomas depressivos tanto da esquizofrenia como do transtorno bipolar I, tal como é previsível pelo seu modo de ação. Estão em progresso ensaios clínicos que deverão dar origem a novas indicações para a sua utilização de longo prazo como estabilizador de humor em transtornos bipolares e como um produto antidepressivo.

A presente invenção proporciona a utilização de uma composição farmacêutica de administração oral conforme definido nas reivindicações, para o tratamento de um estado neurológico e/ou psiquiátrico.

A expressão "estado neurológico e/ou psiquiátrico" inclui todas os estados derivados de uma patologia do sistema nervoso. Exemplos específicos destes estados estão descritos adiante em mais pormenor.

A frase "tratamento de um estado neurológico e/ou psiquiátrico" inclui a utilização no tratamento agudo, crónico e/ou profilático de doenças neurológicas, neuropsiquiátricas, psiquiátricas e neurodegenerativas.

Por conseguinte, há inúmeros estados que podem ser tratados através da administração ou utilização das composições da invenção. A invenção é especialmente adequada para todos os estados que envolvam dois extremos de ativação das vias dopaminérgicas no cérebro. Estes incluem todos os transtornos bipolares, transtorno esquizoafetivo, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, perturbações de stress pós-traumático, transtorno de personalidade e transtorno de personalidade límitrofe, todos

os tipos de deficiências cognitivas (por exemplo, deficiências cognitivas ligeiras nos idosos); complicações psiquiátricas de acidentes vasculares cerebrais (incluindo complicações hemorrágicas e isquémicas e sequelas), epilepsia, episódios de isquemia transitória, lesão cerebral traumática, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amitrófica; dor neuropática, dor idiopática, todas as psicoses (como esquizofrenia degenerativa e catatonia), todos os vícios, (por exemplo, o vício de álcool, nicotina e opiáceos), todos os transtornos alimentares como bulimia e anorexia, transtornos afetivos incluindo TDAH (transtorno de défice de atenção com hiperactividade), todos os transtornos depressivos, transtornos de personalidade (incluindo transtornos de personalidade límitrofe), distúrbios do sono (incluindo *jet lag* e insónia), síndrome de Down, meningite, vasculite do sistema nervoso central, leucodistrofia e adrenoleucodistrofia (incluindo a doença de Alexander, a doença de Canavan, xantomatose cerebrotendinosa, Krabbes e leucodistrofia metacromática), fadiga, hipoglicemia, encefalopatia (como encefalopatia hepática e séptica), tumores do cérebro e da medula espinhal (incluindo tumores primários nas células gliais e neuronais, células de Schwann, pinealócitos, meningioma, melanoma, sarcoma, linfoma e várias malignidades sistémicas que metastatizam), degeneração cerebelar e ataxias (por exemplo, ataxia de Friedreich, ataxia cerebelar cortical, ataxia cerebelar complicada, que inclui degeneração olivopontocerebelar, ataxia espinocerebelar, atrofia dentatorubro e ataxias dominantes autossómicas) vertigem, danos no sistema vestibular, doenças cocleares tais como zumbido, nistagmo, neuropatia periférica (por exemplo, polineuropatia, poliradiculopatia, neuropatia motora, neuropatia sensora, múltiplas mononeuropatias e plexopatias), doenças metabólicas ósseas, osteoporose, distúrbios pulmonares, (tais como edema pulmonar, edema pulmonar neurogénico, asma brônquica, síndrome do desconforto respiratório adulto (SDRA) e morte celular pulmonar por apoptose ou necrose), a obesidade e suas complicações, diabetes e pré-diabetes e suas combinações.

As composições da invenção podem incluir um ou mais agentes ativos para além do aripiprazol.

Por exemplo, as composições da invenção podem incluir outro agente antipsicótico atípico (por exemplo, olanzapina, quetiapina, risperidona, amisulprida, clozepina, clorpromazina ou decanoato de haloperidol), agentes anti-Parkinson (por exemplo, levodopa, agonistas da dopamina), sedativos (por exemplo, um sedativo de benzodiazepina ou sedativo não barbitúrico), ansiolíticos (por exemplo, benzodiazepinas como lorazepam, clordiazepóxido, oxazepam, clorazepato, diazepam e alprazolam), antidepressivos e estabilizadores de humor (por exemplo, lamotrigina, lítio, valproato, carbamazepina, oxcarbazepina).

Os agentes anti-Parkinson podem ser usados para tratar a discinesia tardia associada ao uso de neurolépticos. Também chamada "medicação para efeitos secundários", os agentes anti-Parkinson são indicados quando os efeitos secundários musculares dos antipsicóticos atípicos causam desconforto aos pacientes. Os agentes anti-Parkinson são normalmente fármacos anticolinérgicos, cujos exemplos incluem benztropina, mesilato, tri-hexifenidil, prociclidina e amantadina.

Entre os antidepressivos adequados constam os antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, imipramina, doxepina e clomipramina), inibidores da monoamina-oxidase A ou B (tais como fenelzina e trancilcipromina), antidepressivos tetracíclicos (por exemplo, maprotilina) e inibidores da recaptação da serotonina, como a fluoxetina, cipramil, S-cipramil, paroxetina e cloridrato de sertralina, inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina, como venlafaxina e duloxetina, inibidores da recaptação da noradrenalina como reboxetina e viloxazina, e todas as outras classes de antidepressivos.

As composições da invenção, incluindo um ou mais dos compostos atrás enumerados para além do aripiprazol, são especialmente adequadas para o tratamento de alguns pacientes que sofrem de esquizofrenia, tais como aqueles que sofrem de sintomas severos ou não responsivos da esquizofrenia.

Naturalmente, as formulações de aripiprazol aqui descritas podem ser usadas para o tratamento de inúmeros

outros estados clínicos, para além da esquizofrenia. Estes estados podem requerer o tratamento por vários outros agentes ativos (além do aripiprazol), diferentes dos descritos anteriormente para o tratamento de esquizofrenia.

A invenção será agora ilustrada pelos exemplos não limitativos que se seguem.

Exemplos 1: Composições de aripiprazol

Fabricou-se 30 mg de comprimidos de liberação controlada de compressão direta (CD) e de granulação por via húmida (GH) conforme descrito adiante.

Comprimidos de compressão direta

Os ingredientes que constam da Tabela 1 a seguir foram combinados num misturador planetário durante 5 minutos. A mistura foi compactada numa máquina de comprimidos rotativa, com punções n/c redondos de 7,0 mm de diâmetro. A resistência do comprimido à rutura era de 2,5 kP a 3,5 kP.

Tabela 1: Composição de compressão direta

DJ/1/27/A	CD		
Ingrediente	%	Comprimido (mg)	Lote (g)
Aripiprazol	20	30	100
Methocel K4M	35	52,5	175
Avicel PH 200	44	66	220
Estearilfumarato de sódio	1	1,5	5
	100	150	500

Comprimidos de granulação húmida

Os ingredientes apresentados na Tabela 2 a seguir, exceto o estearilfumarato de sódio, foram misturados no misturador planetário durante 5 minutos, antes da granulação húmida com água purificada. Os pós húmidos foram secos num secador de leito fluidizado, a uma temperatura de entrada de 70 °C, durante 15 minutos. Os grânulos secos apresentavam uma perda no "valor de secagem" de 2,5% p/p. Os grânulos foram

peneirados com um crivo de 850 μm e misturados durante 1 minuto com estearilfumarato de sódio. Compactou-se 150 mg da mistura numa máquina de comprimidos rotativa, usando punções redondas n/c de 7,0 mm de diâmetro. A resistência à rutura do comprimido era de 5,0 kP a 6,0 kP.

Tabela 2: Composição de granulação húmida

DJ/1C/27	GH	Comprimido (mg)	Lote (g)
Ingrediente	%	Comprimido (mg)	Lote (g)
Aripiprazol	20	30	100
Methocel K4M	35	52,5	175
Avicel F 200	39	58,5	195
PVPK30	5	7,5	25
Estearilfumarato de sódio	1	1,5	5
	100	150	500

Nas tabelas anteriores, o aripiprazol foi obtido de LGM Pharmaceuticals (US), a Methocel K4M ((hidroxipropilmetylcelulose 2208 (hipromelose)) de Colorcon Limit (Reino Unido), a Avicel PH 200 (celulose microcristalina) de FMC BioPolymer (Irlanda), a PVPK30 (polivinilpirrolidina) de Shanghai WellTone Material Co., Ltd., China e o estearilfumarato de sódio, da marca PRUV, foi obtido de JRS Pharma GMBH (Alemanha).

Exemplo 2: Testes de libertação in vitro

Os perfis de libertação de aripiprazol dos comprimidos CD e GH descritos no Exemplo 1 foram investigados em tampão de fosfato pH 4,0 e HCl 0,1 M conforme descrito a seguir em mais pormenor.

Sistema de dissolução

Meio de dissolução	Tampão de fosfato 0,05 M (pH 4,0) ou ácido clorídrico 0,1 M
Equipamento	USP II (pás)
Volume	900 ml
Velocidade	100 rpm
Temperatura	37 °C

Preparou-se 7 litros de tampão de fosfato 0,05 M (pH 4,0) pela dissolução de 47,8 g de fosfato de potássio em 6,75 litros de água e, em seguida, adicionou-se porções de solução de ácido ortofosfórico a 60% para se obter um pH de 4,0 (+/- 0,05). Perfez-se a solução até 7 litros com água e o pH foi ajustado conforme necessário com hidróxido de sódio ou ácido fosfórico.

HCl 0,1 M foi preparado por diluição de 3,5 litros de ácido clorídrico 0,2 M para 7 litros, com água purificada.

Procedimento de dissolução

Aliquotas foram retiradas de cada recipiente de dissolução nos intervalos de tempo indicados (por exemplo, de hora a hora). A absorção de UV a 215 nm de cada aliquota foi medida em relação a uma solução de branco de tampão de fosfato 0,05 M e calibrada relativamente a três padrões de referência (aripiprazol 0,03, 0,0012 e 0,0006 mg/ml). A percentagem de aripiprazol dissolvido é calculada através da curva de calibração criada a partir dos padrões de referência:

- p = pureza do padrão de referência em % p/p (não é necessária quando se utiliza como padrão de referência a solução original da substância de composto)
- X = valor obtido do gráfico em mg/ml
- % dissolvido = $X \times \frac{900}{\text{alegação no rótulo (mg)}} \times 100$

A Tabela 3 a seguir apresenta as percentagens de libertação de aripiprazol, calculadas em média por hora ao longo de 23 horas, do comprimido CD do Exemplo 1 em tampão de fosfato a pH 4,0. O gráfico correspondente da libertação de aripiprazol ao longo do tempo pode ser visto na Figura 1.

Tabela 3: Percentagem de libertação de aripiprazol (CD) em tampão de fosfato a pH 4,0, ao longo de 23 horas

Tempo (h)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Libertação (%)	0,0	10,4	14,6	20,6	26,3	32,4	38,3	43,7	48,1	52,9	56,5
Tempo (h)	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Libertação (%)	69,7	75,5	78,9	82,2	84,1	85,8	87,8	89,2	91,1	91,7	92,7

A Tabela 4 a seguir apresenta as percentagens de libertação de aripiprazol, calculadas em média por hora ao longo de 20 horas, do comprimido de compressão direta do Exemplo 1, em HCl 0,1 M. O gráfico correspondente da libertação de aripiprazol ao longo do tempo está apresentado na Figura 2.

Tabela 4: Libertação de aripiprazol (CD) em HCl 0,1 M, ao longo de 20 horas

Tempo (h)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Libertação (%)	0,0	6,5	10,7	15,8	21,5	27,4	33,9	40,4	46,7	54,0
Tempo (h)	10	11	12	13	14	16	17	19	20	
Libertação (%)	60,7	67,6	71,5	80,4	81,4	89,5	90,1	91,1	95,8	

A Tabela 5 a seguir mostra as percentagens de libertação de aripiprazol, calculadas em média por hora ao longo de 23 horas, do comprimido GH do Exemplo 1, em HCl 0,1 M. O gráfico correspondente da libertação de aripiprazol ao longo do tempo pode ser visto na Figura 3.

Tabela 5: Libertação de aripiprazol (GH) em HCl 0,1 M, ao longo de 23 horas

Tempo (h)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Libertação (%)	0,0	6,7	12,5	17,1	24,3	32,0	40,0	45,9	52,9	60,7	65,1
Tempo (h)	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Libertação (%)	79,5	86,4	89,4	91,7	94,4	95,4	96,2	97,1	96,0	99,1	96,1

A Tabela 6 a seguir apresenta as percentagens de libertação de aripiprazol, calculadas em média por hora ao longo de 15 horas, do comprimido GH do Exemplo 1, em tampão de fosfato a pH 4,0. O gráfico correspondente da libertação de aripiprazol ao longo do tempo é apresentado na Figura 4.

Tabela 6: Percentagem de libertação de aripiprazol (GH) em tampão de fosfato a pH 4,0, ao longo de 15 horas

Tempo (h)	0	1	2	3	4	5	6	7
Libertação (%)	0,0	14,4	20,4	25,1	29,7	34,0	37,5	40,9
Tempo (h)	8	9	10	11	12	13	14	15
Libertação (%)	45,2	47,5	51,0	53,6	56,6	58,8	61,1	62,9

Exemplo 3: Modelação farmacocinética

Funções multiexponenciais foram ajustadas aos perfis publicados de concentração plasmática vs. tempo do aripiprazol de liberação imediata (LI) após repetidas doses orais, uma vez por dia, de 5, 10, 15 e 20 mg (Mallikaarjun S, Salazar D, Braner S, "Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers", *J. Clin. Pharmacol.*, 2004; 44:179-187).

A função (que representa uma absorção de primeira ordem com um modelo de dois compartimentos) era da forma:

$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} + C e^{-k_{01} t}$$

em que A, B, α , β e k_{01} são constantes, C =-(A+B) e C(t) é a concentração plasmática no tempo t.

Recorreu-se ao modelo publicado (Mallikaarjun *et al*, ver atrás) para simular as concentrações plasmáticas de aripiprazol após vários regimes de administração da formulação LI. Além disso, vários regimes de administração de uma formulação de liberação sustentada (LS) foram simulados assumindo que a liberação era de ordem zero para os exemplos entre as 10 h e as 18 h. Os perfis plasmáticos simulados de aripiprazol das novas formulações LS foram comparados com a modelação do regime LI atualmente utilizado.

Os perfis de concentração plasmática de aripiprazol após doses repetidas foram simulados, utilizando o modelo prescrito, com WinNonLin Pro Version 5.2 (Pharsight Corporation Inc., Mountain View, CA, USA, 2006). A dose utilizada mais frequentemente foi 15 mg de aripiprazol (Molden E, Lunde H, Lunder N, Refsum H, "Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients", *Ther. Drug Monit.*, 2006; 28:744-749). Por conseguinte, a função multiexponencial ajustada aos dados de 15 mg de LI foi selecionada como a dose comparativa de LI. Foi assumida uma cinética linear neste estudo, consistente com a cinética dose-proporcional observada (Mallikaarjun *et al*). A formulação de LS foi representada pela função

multiexponencial ajustada aos dados de 5 mg de LI e assumindo ordem zero (absorção) para as 10 h ou 14 h.

Os parâmetros das funções médias prescritas ajustadas às concentrações plasmáticas de aripiprazol após a administração oral de 5, 10, 15 e 20 mg uma vez por dia da formulação LI (Mallikaarjun et al) estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 - Parâmetros médios do modelo multiexponencial ajustado aos perfis de concentração plasmática de aripiprazol após a administração de uma formulação LI

Parâmetros publicados para a formulação LI				
Parâmetro	Dose (mg)			
	5	10	15	20
A (ng/mL)	79,3	117	183	191
B (ng/mL)	15,8	35,5	48,6	63,1
$t_{1/2}$ (ABS) (h)	1,50	1,20	1,20	1,60
$t_{1/2}$ (α) (h)	2,60	2,10	4,50	2,40
$t_{1/2}$ (β) (h)	71,1	58,0	58,7	78,6
Parâmetros utilizados para a formulação LI				
Parâmetro	Dose (mg)			
	5	10	15	20
A (ng/mL)	79,3	117	183	191
B (ng/mL)	15,8	35,5	48,6	63,1
k_{01} (/ h)	0,462	0,578	0,578	0,433
α (/ h)	0,267	0,330	0,154	0,289
β (/ h)	0,00975	0,0120	0,0118	0,00882
Parâmetros publicados para a formulação LI (5 mg)				
Parâmetro	Valor			
V (L)	116			
k_{21} (/ h)	0,104			
$t_{1/2n}$ (α) (h)	2,60			
$t_{1/2}$ (β) (h)	71,1			
Parâmetros utilizados para a formulação LS (5 mg)				
Parâmetro	Valor			
V (mL)	0,116			
k_{21} (/ h)	0,104			
A (/ h)	0,267			
B (/ h)	0,00975			
Duração (h)	10 ou 14			

As concentrações simuladas de aripiprazol estão ilustradas na Figura 5. Os perfis simulados são similares aos perfis publicados (Mallikaarjun et al).

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 30 mg de LI de dois em dois dias são comparadas na Figura 6 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 15 mg de LI de dois em dois dias são comparadas na Figura 7 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 30 mg de LS às 14 h de dois em dois dias são comparadas na Figura 8 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração semanal de 60 mg de LS às 14 h são comparadas na Figura 9 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 30 mg da forma LS às 14 h duas vezes por semana (por exemplo, cada quarta-feira e domingo) são comparadas na Figura 10 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 45 mg da forma LS às 14 h duas vezes por semana (por exemplo, todas as quartas-feiras e domingos) são comparadas na Figura 11 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 60 mg da forma LS às 14 h duas vezes por semana (por exemplo, todas as quartas-feiras e domingos) são comparadas na Figura 12 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 30 mg da forma LS às 10 h de dois em dois dias são comparadas na Figura 13 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 30 mg da forma LS às 18 h de dois em dois dias são comparadas na Figura 14 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração semanal de 60 mg da forma LS às 10 h são comparadas na Figura 15 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração semanal de 60 mg da forma LS às 18 h são comparadas na Figura 16 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 45 mg da forma LS às 10 h duas vezes por semana (por exemplo, todas as quartas-feiras e domingos) são comparadas na Figura 17 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 45 mg da forma LS às 18 h duas vezes por semana (por exemplo, todas as quartas-feiras e domingos) são comparadas na Figura 18 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 15 mg da forma LS às 14 h uma vez por dia são comparadas na Figura 19 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Simulações de estado estacionário de aripiprazol após a administração de 15 mg da forma LS às 10 h uma vez por dia são comparadas na Figura 20 com simulações após a administração de 15 mg de LI uma vez por dia.

Os resultados na Figura 6 sugerem que a administração de 30 mg de LI de dois em dois dias tem uma probabilidade significativamente mais elevada de eventos adversos (devido à elevada $C_{\text{máx}}$) em comparação com o regime de 15 mg de LI uma vez por dia. Por outro lado, a Figura 7 mostra que as concentrações plasmáticas de aripiprazol associadas à administração de 15 mg de LI de dois em dois dias são inferiores às do regime de LI de uma vez por dia.

Os resultados patentes nas Figuras 8, 13 e 14 mostram que a administração de 30 mg da formulação LS de dois em dois dias resulta em propriedades muito semelhantes desde o máximo até ao mínimo em comparação com a administração diária de 15 mg de LI. Isso sugere o potencial para uma eficácia comparável, mas com um regime de administração melhorado.

A administração de 45 mg da formulação LS duas vezes por semana (ver as Figuras 11, 17 e 18) resulta em propriedades muito semelhantes desde o máximo até ao mínimo em comparação com a administração diária de 15 mg de LI, o que, tendo em conta a atual falta de conhecimento sobre a relação entre a exposição do plasma e os efeitos de drogas (Drugs at FDA; Abilify (NDA#021436 Tablet Oral)) sugere um potencial de eficácia comparável, mas com um regime de administração melhorado. Da mesma forma, crê-se que o perfil da concentração plasmática de aripiprazol para a formulação de 60 mg de LS administrada semanalmente (ver Figuras 9, 15 e 16) está dentro de níveis eficazes e tolerados.

Os resultados das Figuras 19 e 20 também sugerem que a administração de 15 mg da formulação LS uma vez por dia teria uma probabilidade significativamente menor de eventos adversos (devido à baixa $C_{\text{máx}}$) em comparação com um regime semelhante de 15 mg de LI.

Lisboa, 2012-04-05

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de administração oral para a liberação controlada de aripiprazol, caracterizada por a composição compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de aripiprazol e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável compreendendo um material retardador da liberação sob a forma de uma matriz ou um revestimento, a composição apresentando um perfil de liberação *in vitro* em que não mais de 60% do aripiprazol é dissolvido volvidas 3 horas após colocação num teste de dissolução padrão.

2. Composição da reivindicação 1, em que de 2% a 50%, ou de 10% a 50%, ou de 2% a 40% do aripiprazol é dissolvido volvidas 3 horas após a colocação no teste de dissolução padrão.

3. Composição da reivindicação 1, que apresenta uma taxa de liberação *in vitro* após colocação num teste de dissolução padrão em que:

de 2% a 50% do aripiprazol é libertado após 2 horas;
de 5% a 80% do aripiprazol é libertado após 4 horas;
25% ou mais do aripiprazol é libertado após 8 horas; e
40% ou mais do aripiprazol é libertado após 12 horas, ou em que:

de 5% a 40% do aripiprazol é libertado após 2 horas;
de 15% a 70% do aripiprazol é libertado após 4 horas; e
50% ou mais da aripiprazol é libertado após 8 horas, ou em que:

de 2% a 35% do aripiprazol é libertado após 2 horas;
de 5% a 50% do aripiprazol é libertado após 4 horas;
de 25% a 80% da aripiprazol é libertado após 8 horas; e
40% ou mais da aripiprazol é libertado após 12 horas.

4. Composição da reivindicação 1, que apresenta um perfil de absorção plasmática *in vivo* de aripiprazol após a administração oral de uma dose única em que o tempo para 50% do aripiprazol ser absorvido pelo plasma é de pelo menos 2 horas, ou de 2 horas a 24 horas, ou de 2 horas a 12 horas ou de 6 horas a 24 horas.

5. Composição da reivindicação 1, que apresenta um perfil de libertação *in vivo* em que:

de 2% a 50% do aripiprazol é libertado volvidas 2 horas após a administração;

de 5% a 80% do aripiprazol é libertado volvidas 4 horas após a administração;

25% ou mais do aripiprazol é libertado volvidas 8 horas após a administração; e

40% ou mais do aripiprazol é libertado volvidas 12 horas após a administração,

ou em que:

de 5% a 40% do aripiprazol é libertado volvidas 2 horas após a administração;

de 15% a 70% do aripiprazol é libertado volvidas 4 horas após a administração; e

50% ou mais da aripiprazol é libertado volvidas 8 horas após a administração, ou em que:

de 2% a 35% do aripiprazol é libertado volvidas 2 horas após a administração;

de 5% a 50% do aripiprazol é libertado volvidas 4 horas após a administração;

de 25% a 80% da aripiprazol é libertado volvidas 8 horas após a administração de: e

40% ou mais da aripiprazol é libertado volvidas 12 horas após a administração.

6. Composição da reivindicação 1, que apresenta um valor $C_{\text{máx}}$ de aripiprazol após administração oral que é de 20% a 80% daquela obtida com uma forma farmacêutica convencional de libertação imediata (LI) de aripiprazol administrada por via oral, numa dose idêntica.

7. Composição da reivindicação 1, que proporciona uma razão entre a concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de aripiprazol e a concentração plasmática de aripiprazol 24 horas após a administração oral (C_{24}) inferior a 3:1 ou inferior a 1,5:1.

8. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, sob a forma de uma cápsula, comprimido, líquido, pó, grânulo, suspensão, matriz, microesfera, semente, pelete, conta ou uma sua combinação, preferencialmente sob a forma de uma matriz.

9. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a matriz incha, de preferência incha com a água.

10. Composição de qualquer um das reivindicações anteriores, em que o material retardador de libertação está na forma de uma matriz e compreende um polímero que incha com a água constituído por um polímero de celulose ou seu derivado; de preferência, em que o polímero de celulose ou seu derivado compreende um polímero celulósico substituído por grupos alquilo, de preferência em que o polímero celulósico substituído por grupos alquilo é selecionado entre metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose e carboximetilcelulose; de preferência, em que o polímero celulósico substituído por grupos alquilo é hidroxipropilmetylcelulose.

11. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o excipiente compreende ainda uma carga, preferencialmente em que a carga compreende uma carga insolúvel em água; de preferência em que a carga insolúvel em água é selecionada entre dióxido de silício, dióxido de titânio, talco, alumina, amido, caulino, Polacrilin Potássio, celulose em pó, celulose microcristalina e suas combinações, preferencialmente em que a carga insolúvel em água inclui celulose microcristalina.

12. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o excipiente compreende ainda um lubrificante; de preferência em que o lubrificante é selecionado entre estearato de cálcio, behenato de glicerol, estearato de magnésio, óleo mineral, polietilenoglicol, estearilfumarato de sódio, ácido esteárico, talco, óleo vegetal, estearato de zinco e suas combinações; de preferência, em que o lubrificante compreende estearilfumarato de sódio.

13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, em que o material retardador de libertação compreende um polímero formador de película como material de revestimento, em que o polímero formador de

película é selecionado entre metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, hidroxibutilmetylcelulose, acetato de celulose, propionato de celulose, acetatopropionato de celulose, acetatobutirato de celulose, acetatoftalato de celulose, carboximetilcelulose, triacetato de celulose, sal de sódio de sulfato de celulose, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo); poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polietileno de alta ou baixa densidade, polipropileno, poli(etilenoglicol), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(álcool polivinílico), poli(éter vinilisobutílico), poli(acetato de vinilo), poli(cloreto de vinilo), polivinilpirrolidona e suas combinações.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que compreende pelo menos um agente farmaceuticamente ativo além de aripiprazol, em que opcionalmente pelo menos um agente adicional farmaceuticamente ativo é selecionado entre agentes antipsicóticos atípicos (por exemplo, olanzapina, quetiapina, risperidona, amisulprida, clozapina, clorpromazina ou decanoato de haloperidol), agentes anti-Parkinson (por exemplo, levodopa, agonistas da dopamina, fármacos anticolinérgicos), sedativos (por exemplo, um sedativo de benzodiazepina ou um sedativo não barbitúrico), ansiolíticos (por exemplo, benzodiazepínicos como lorazepam, clordiazepóxido, oxazepam, dorazepato, diazepam e alprazolam), antidepressivos (por exemplo, antidepressivos tricíclicos como amitriptilina, imipramina, doxepina e domipramina), inibidores da monoamina-oxidase A ou B (tais como fenelzina e trancilcipromina), antidepressivos tetracíclicos (por exemplo, maprotilina), inibidores da recuperação da serotonina (como fluoxetina, cipramil, S-cipramil, paroxetina, cloridrato de sertralina), inibidores da recuperação da serotonina e da noradrenalina (como venlafaxina e duloxetina), inibidores da recuperação da noradrenalina (como reboxetina e viloxazina) e estabilizadores de humor (por exemplo, lamotrigina, lítio, valproato, carbamazepina, oxcarbazepina).

15. Utilização de uma composição definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 no fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de um estado neurológico e/ou psiquiátrico, em que a prevenção e/ou tratamento compreende que uma administração menos frequente do que uma vez diariamente.

16. Composição definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, para utilizar na prevenção e/ou tratamento de um estado neurológico e/ou psiquiátrico, em que a prevenção e/ou tratamento compreende uma administração menos frequente do que uma vez diariamente.

17. Utilização da reivindicação 15, ou a composição para utilização de acordo com a reivindicação 16, em que o tratamento está associado com as propriedades de agonista parcial do aripiprazol nas vias neurotransmissoras do cérebro.

18. Utilização de acordo com as reivindicações 15 ou 17, ou a composição para utilização de acordo com as reivindicações 16 ou 17, em que um estado neurológico e/ou psiquiátrico está associado aos receptores da dopamina.

19. Utilização das reivindicações 15, 17 ou 18, ou a composição para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, em que o estado neurológico e/ou psiquiátrico é selecionado entre transtornos bipolares, transtornos esquizoafetivos, transtorno de personalidade e transtorno de personalidade limítrofe, deficiências cognitivas (por exemplo, deficiências cognitivas ligeiras nos idosos); complicações psiquiátricas de acidentes vasculares cerebrais (incluindo hemorrágicas e isquémicas e sequelas), epilepsia, episódios de isquemia transitória, lesão cerebral traumática, doença de Huntington, esclerose lateral amitrófica; psicoses (como esquizofrenia), vícios (por exemplo, o vício de álcool, nicotina e opiáceos), transtornos alimentares como bulimia e anorexia, TDAH (transtorno de défice de atenção com hiperatividade), transtornos depressivos e suas combinações.

20. Utilização de uma composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, no fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de um estado neurodegenerativo, em que a prevenção e/ou tratamento compreende uma administração menos frequente do que uma vez diariamente.

21. Composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, para utilizar na prevenção e/ou tratamento de um estado neurodegenerativo, em que a prevenção ou tratamento compreende uma administração menos frequente do que uma vez diariamente.

22. Utilização de uma composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, no fabrico de um medicamento para administração por via oral, a fim de proporcionar a libertação controlada de aripiprazol a um paciente com sua necessidade, em que a administração oral é menos frequente do que uma vez diariamente.

23. Composição definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, para utilizar com o fim de proporcionar a libertação controlada de aripiprazol num paciente com sua necessidade, em que a libertação controlada compreende uma administração ao paciente que é menos frequente do que uma vez diariamente.

24. Utilização ou composição para a utilização de acordo com quaisquer reivindicações de 15 a 22, em que a administração é menos frequente do que uma vez diariamente, ou a administração é duas vezes semanalmente ou uma vez semanalmente.

Lisboa, 2012-04-05

Figura 1 - Percentagens de liberação de aripiprazol, ao longo de 23 horas, do comprimido de compressão direta do Exemplo 1, em tampão de fosfato a pH 4.

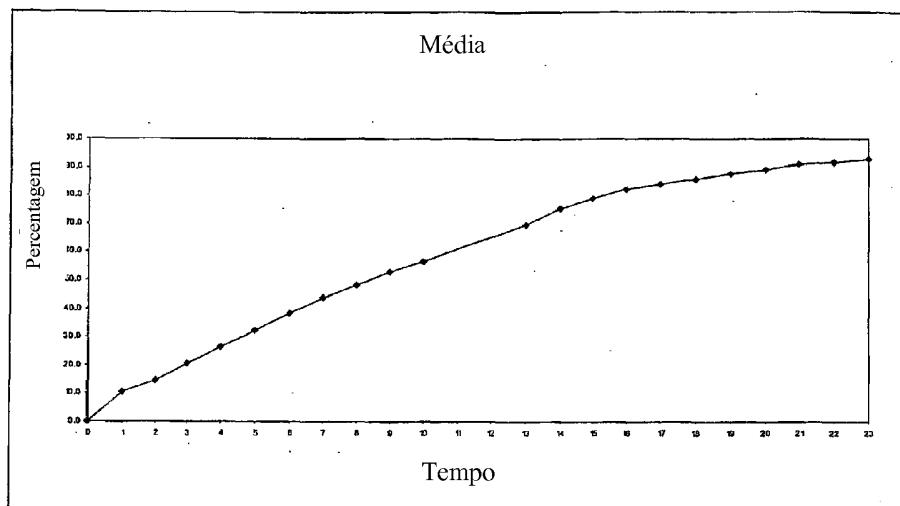


Figura 2 - Percentagens de liberação de aripiprazol, ao longo de 20 horas, do comprimido de compressão direta do Exemplo 1, em HCl 0,1M.

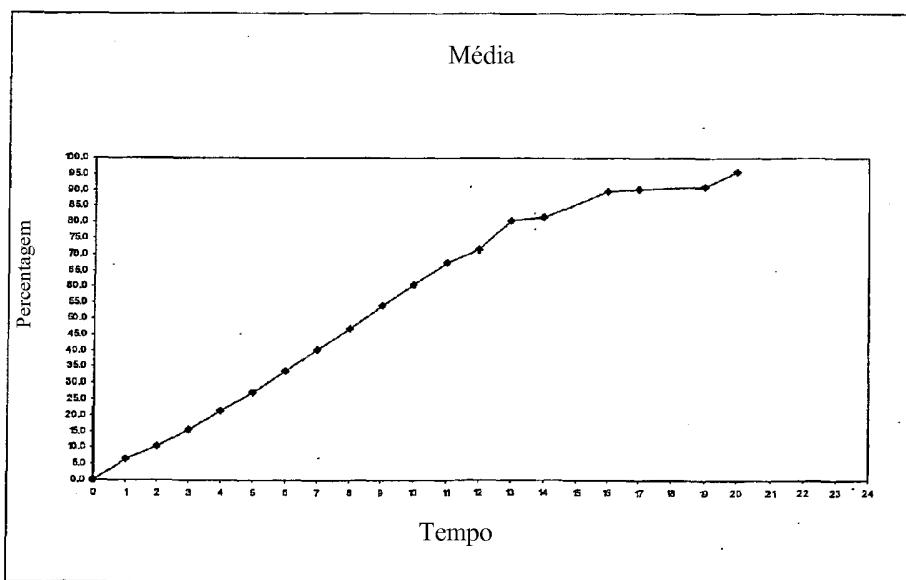


Figura 3 - Percentagens de libertação de aripiprazol, ao longo de 23 horas, do comprimido de granulação por via húmida do Exemplo 1, em HCl 0,1 M.

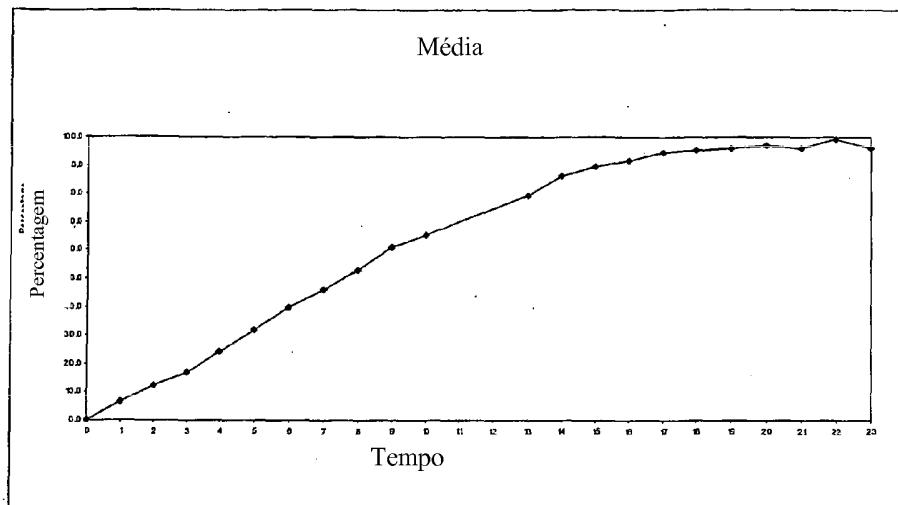


Figura 4 - Percentagens de libertação de aripiprazol, ao longo de 15 horas, do comprimido de granulação húmida do Exemplo 1, em tampão de fosfato a pH 4,0

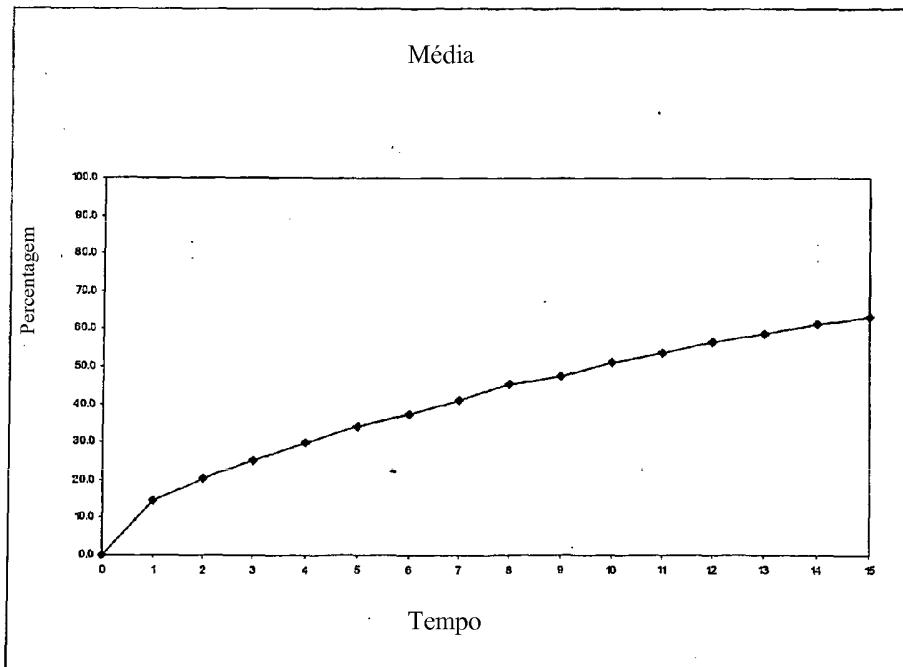


Figura 5 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas, uma vez por dia, de 5, 10, 15 e 20 mg de aripiprazol (LI)

Perfil no dia 14 (como publicado por Mallikaarjun et al) em cima e perfil completo no dia 14, em baixo.

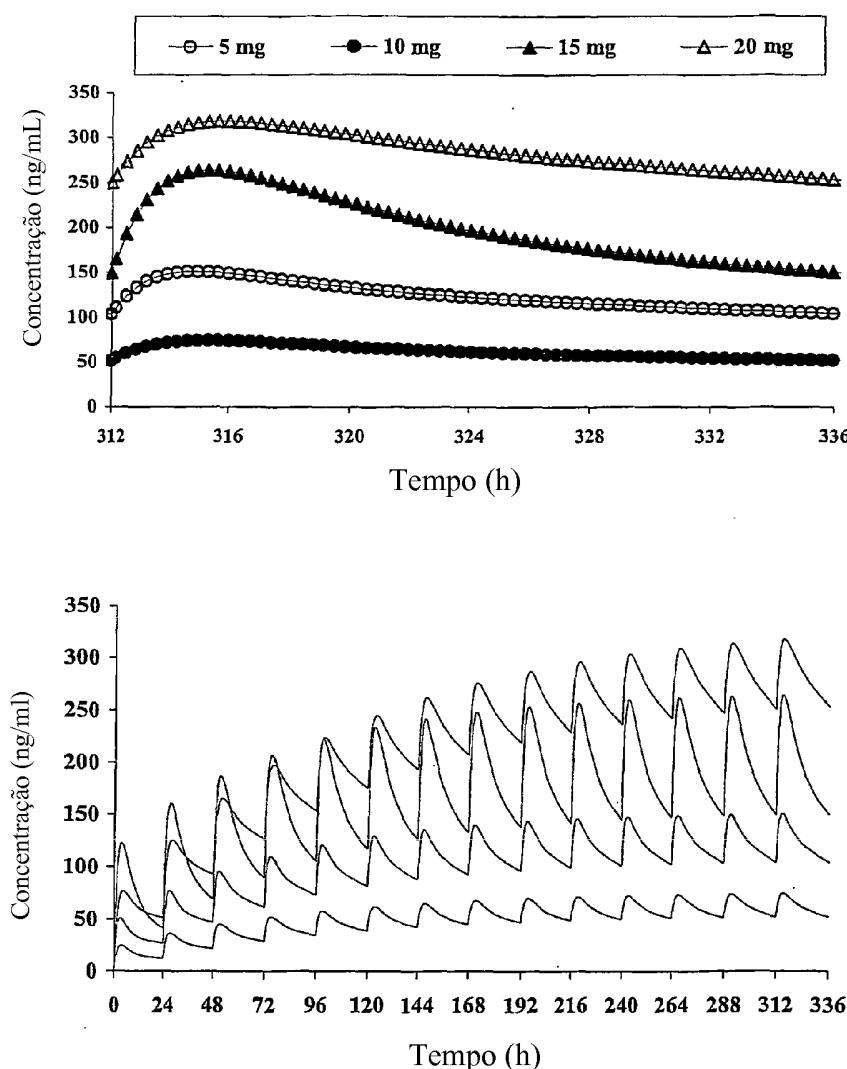


Figura 6 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 30 mg de aripiprazol (LI) administradas de dois em dois dias e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

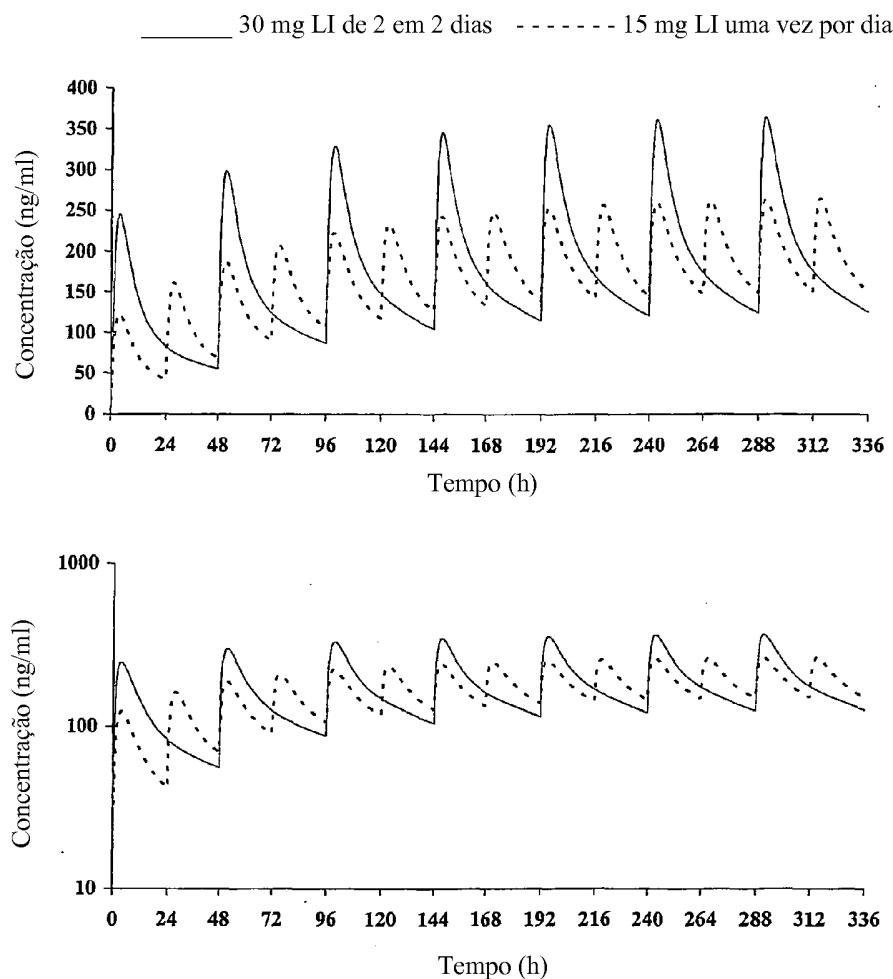


Figura 7 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 15 mg de aripiprazol (LI) administradas de dois em dois dias e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

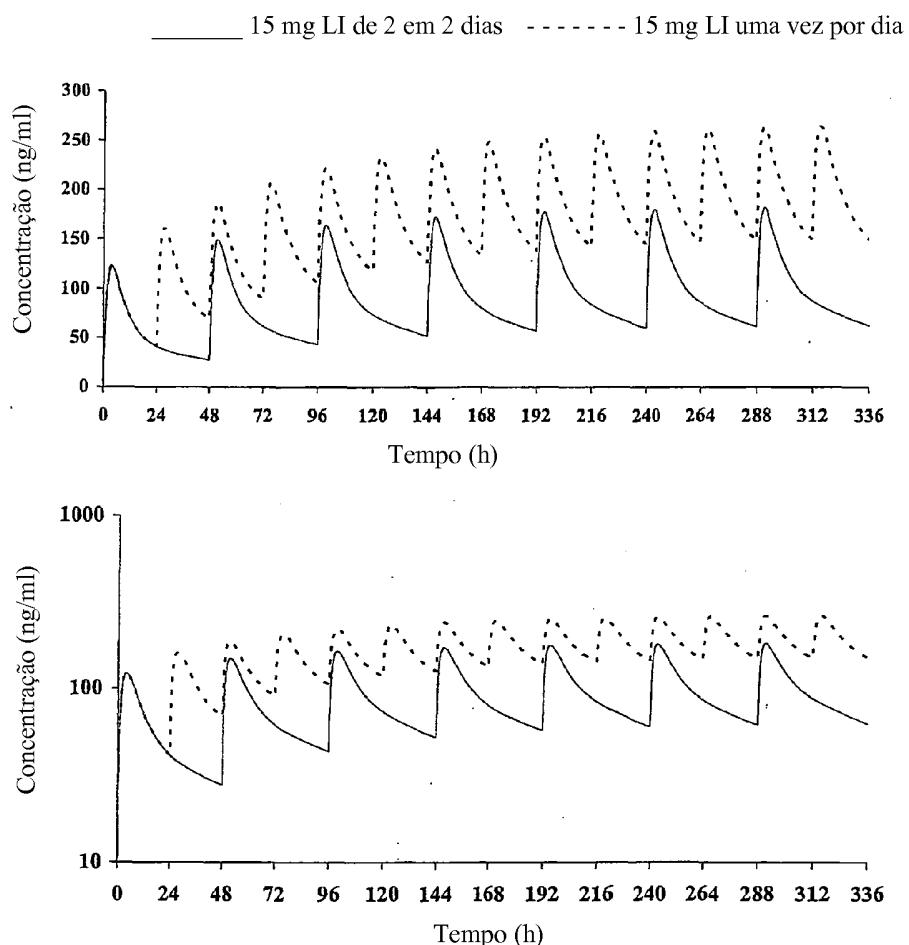


Figura 8 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 30 mg de aripiprazol (LS às 14 h) administradas de dois em dois dias e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

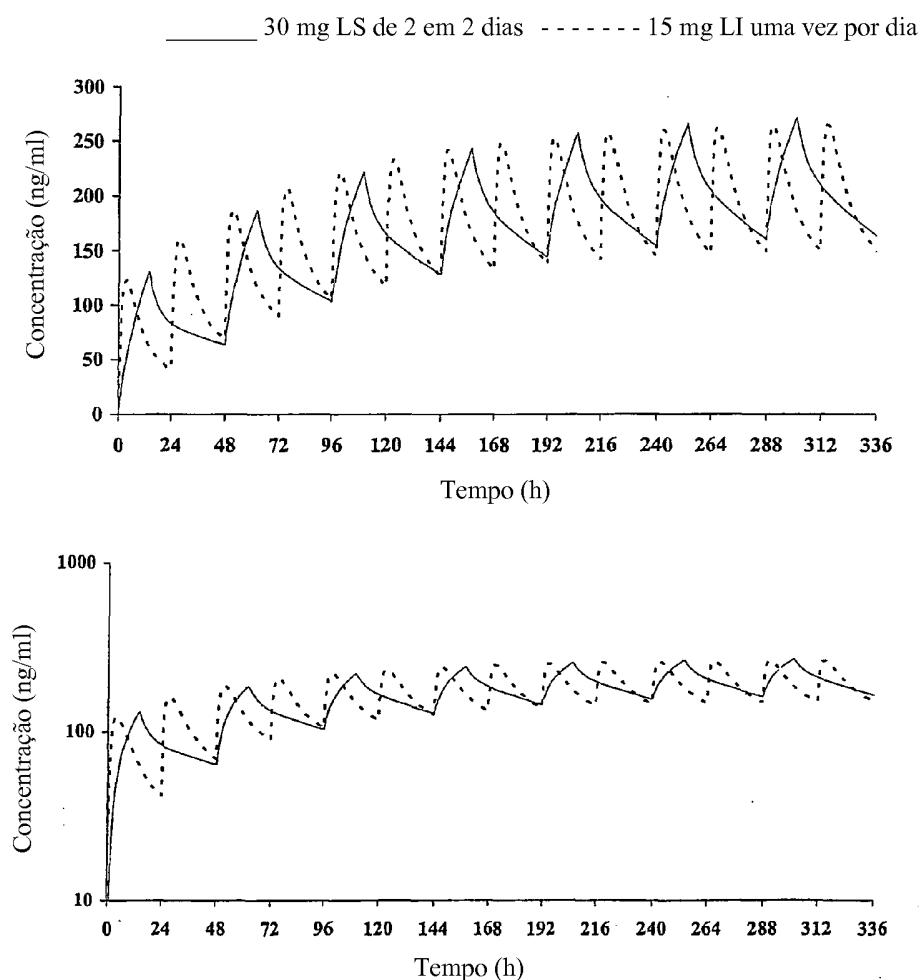


Figura 9 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 60 mg de aripiprazol (LS às 14 h) administradas semanalmente e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

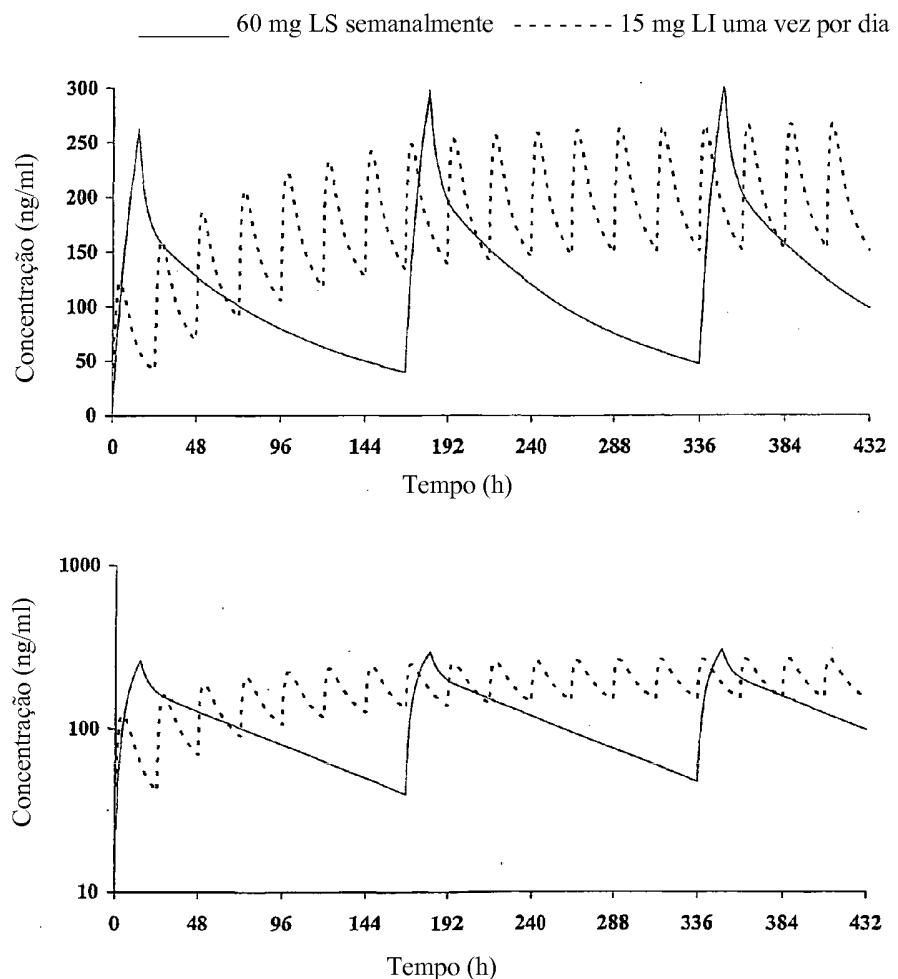


Figura 10 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 30 mg de aripiprazol (LS às 14 h) administradas duas vezes semanalmente e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

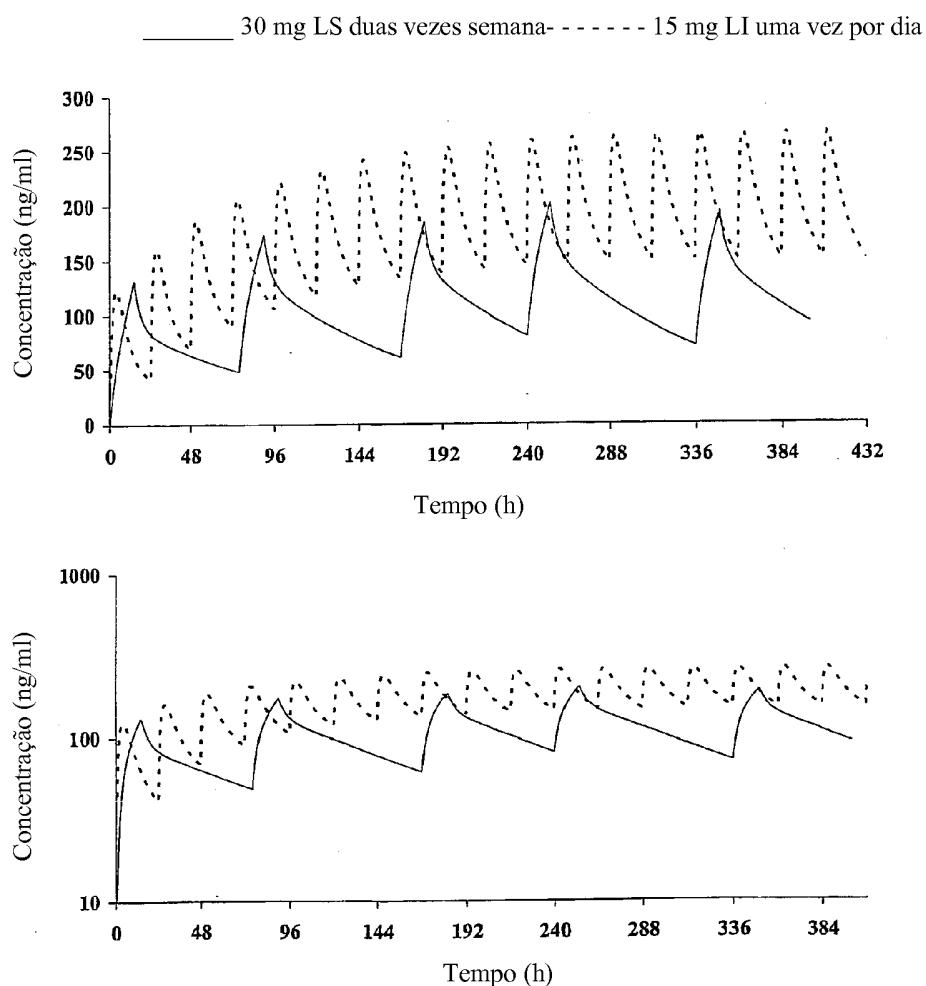


Figura 11 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 45 mg de aripiprazol (LS às 14 h) administradas duas vezes semanalmente e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

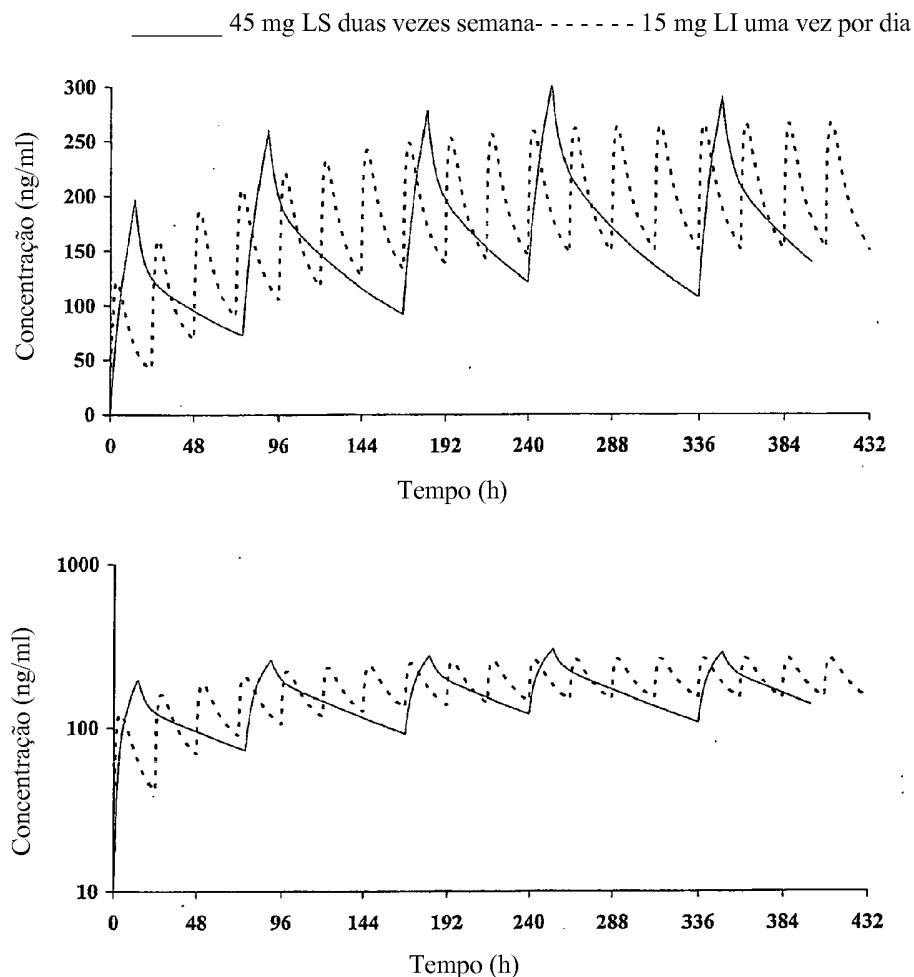


Figura 12 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 60 mg de aripiprazol (LS às 14 h) administradas duas vezes semanalmente e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

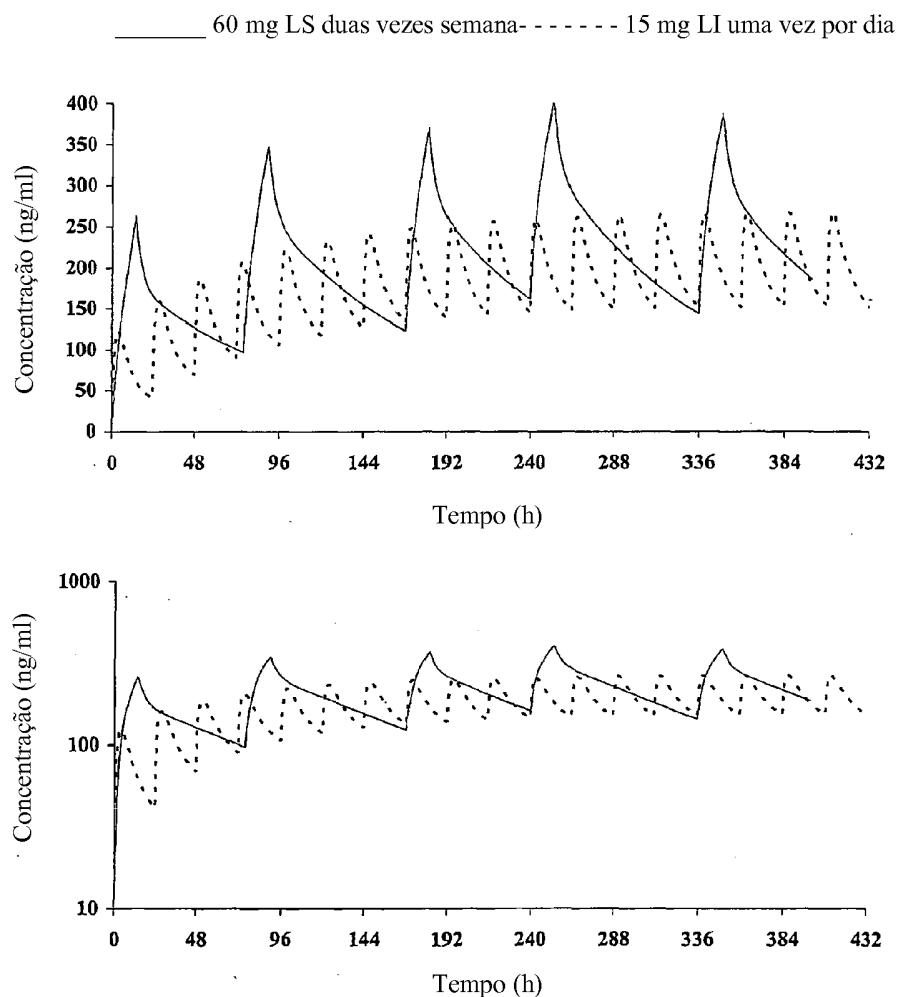


Figura 13 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 30 mg de aripiprazol (LS às 10 h) administradas duas vezes semanalmente e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

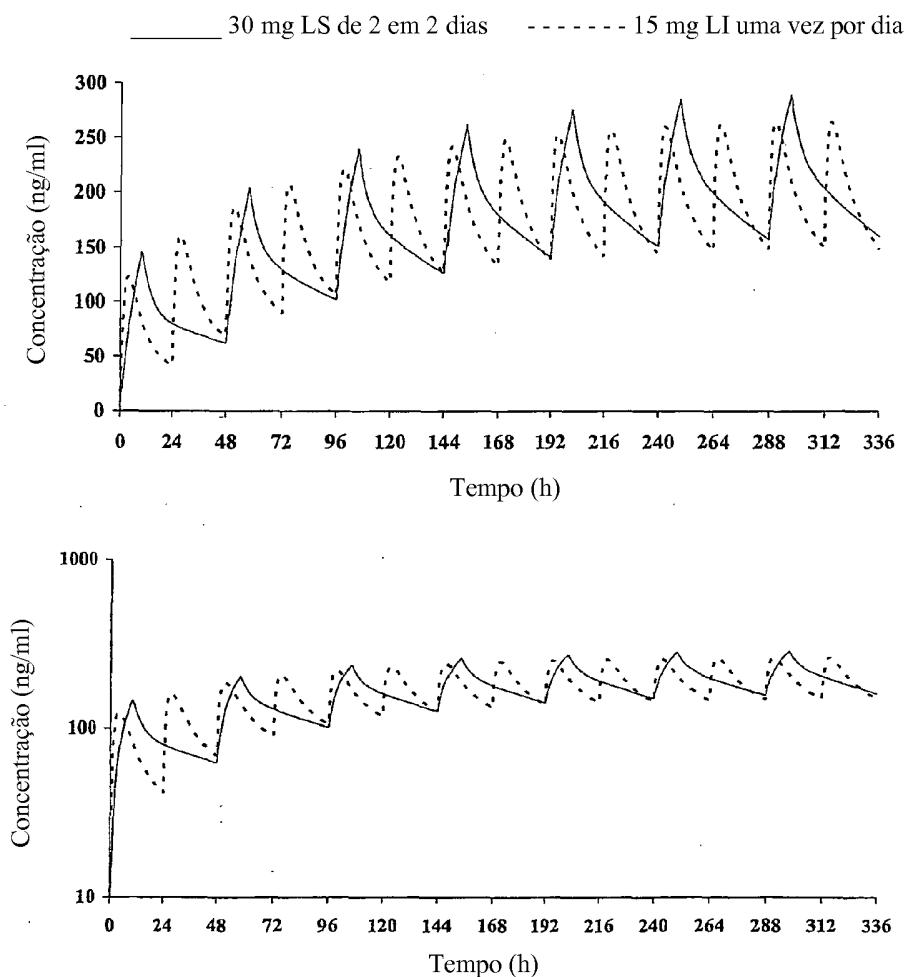


Figura 14 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 30 mg de aripiprazol (LS às 18 h) administradas de dois em dois dias e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

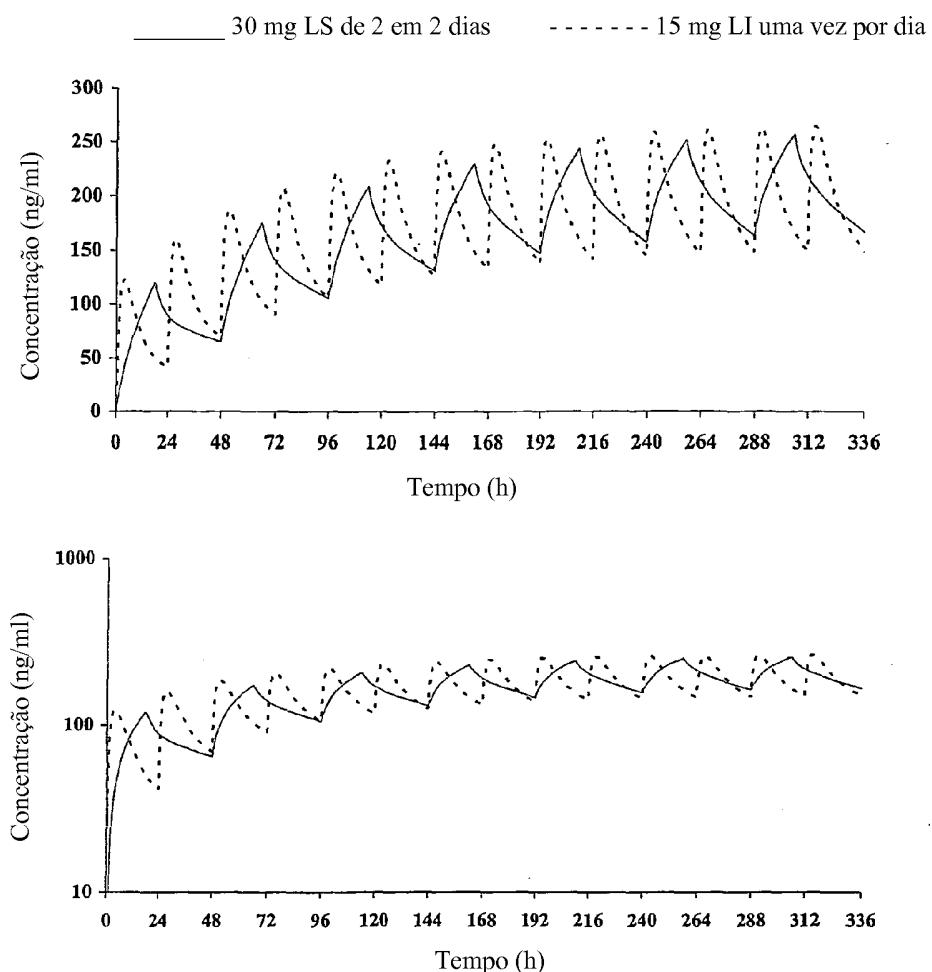


Figura 15 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 60 mg de aripiprazol (LS às 10 h) administradas semanalmente e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

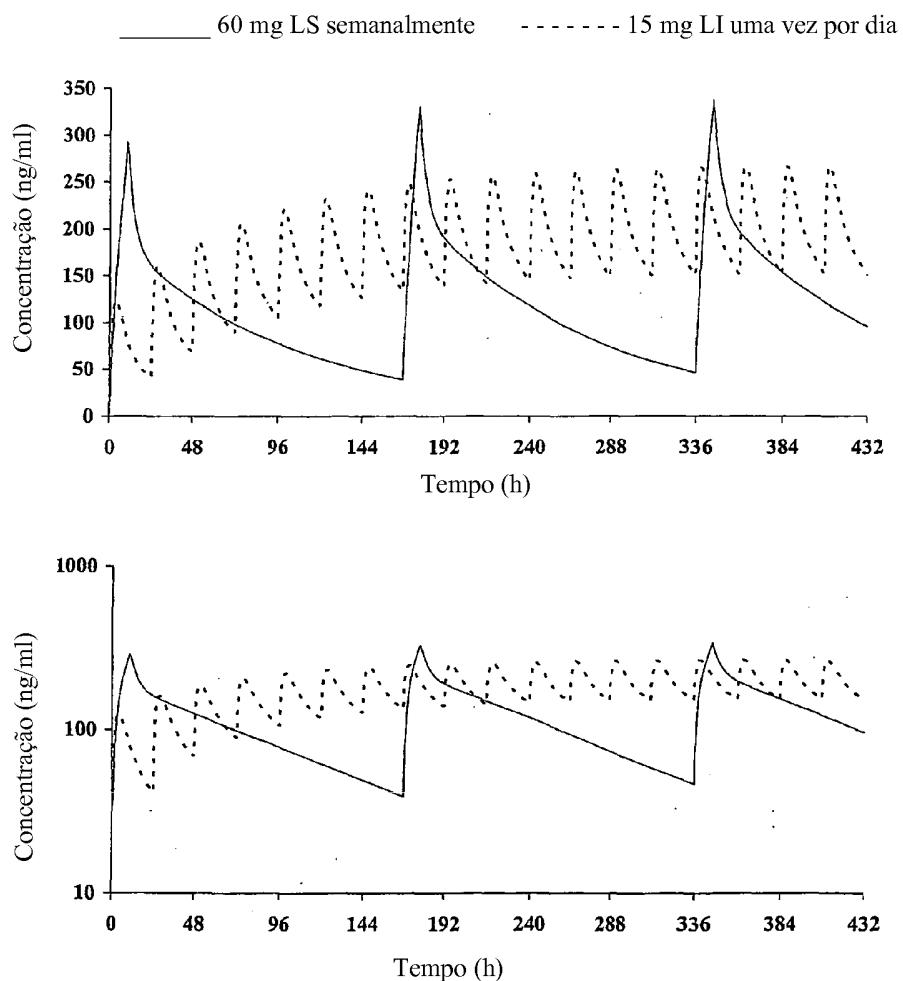


Figura 16 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 60 mg de aripiprazol (LS às 18 h) administradas semanalmente e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

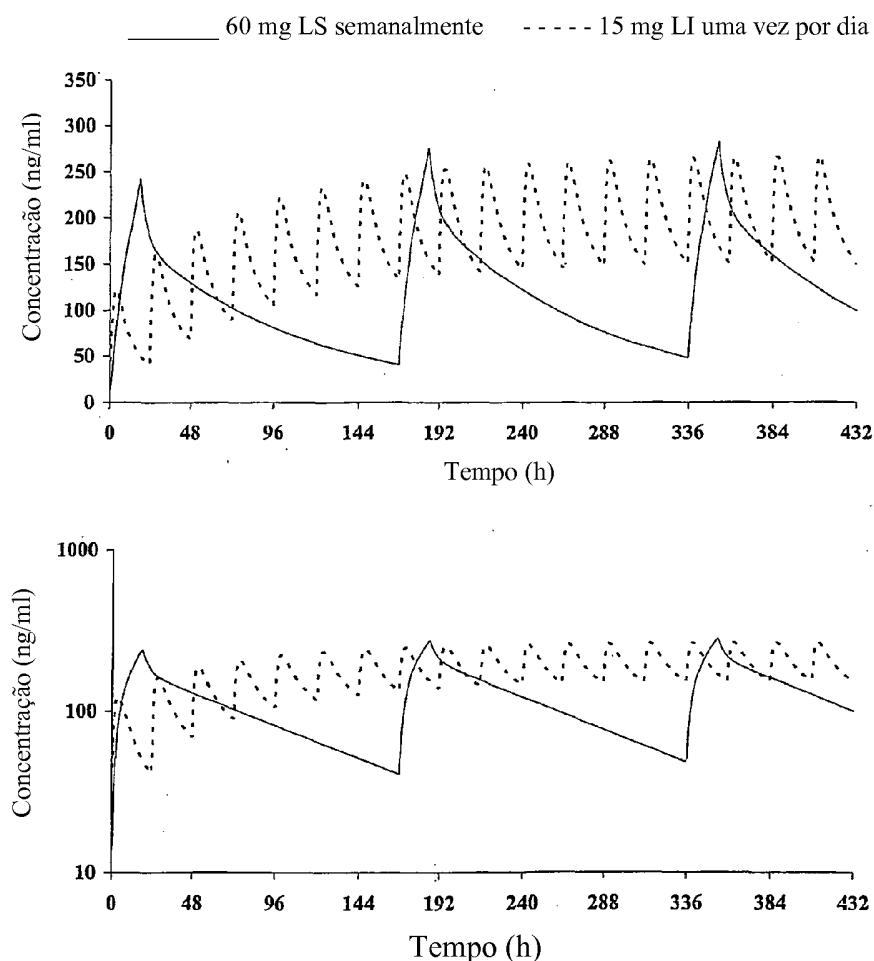


Figura 17 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 45 mg de aripiprazol (LS às 10 h) administradas duas vezes semanalmente e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

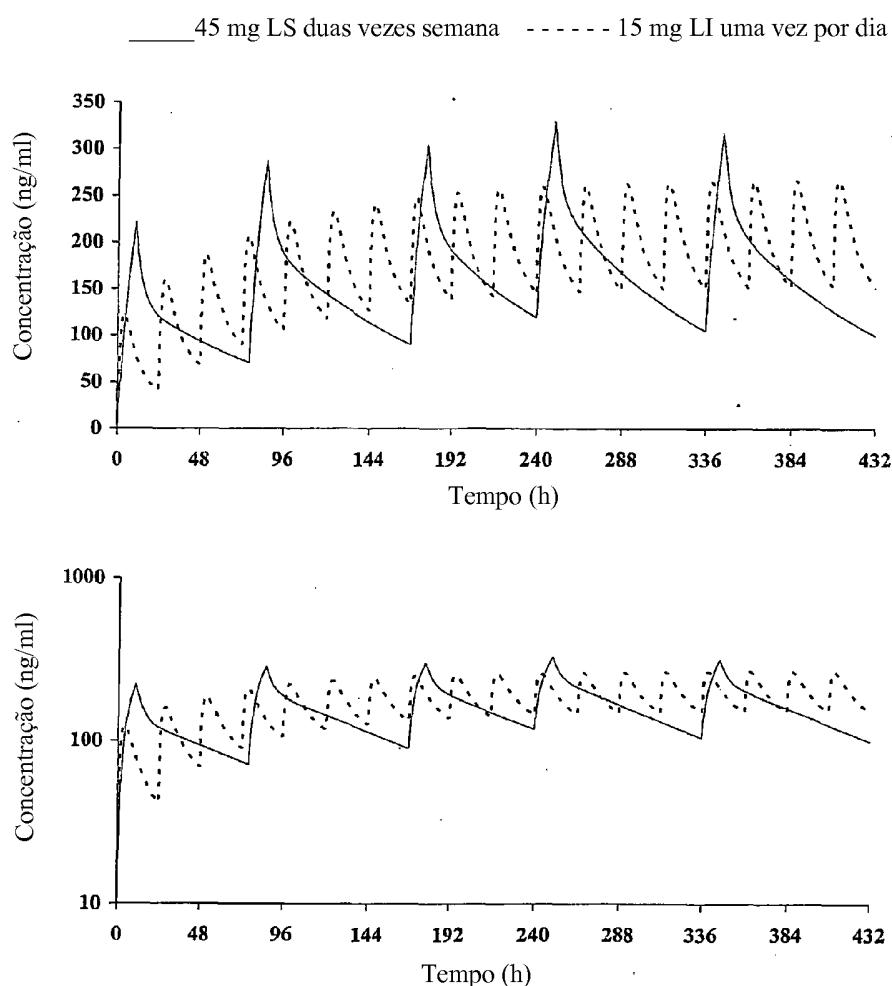


Figura 18 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 45 mg de aripiprazol (LS às 18 h) administradas duas vezes semanalmente e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

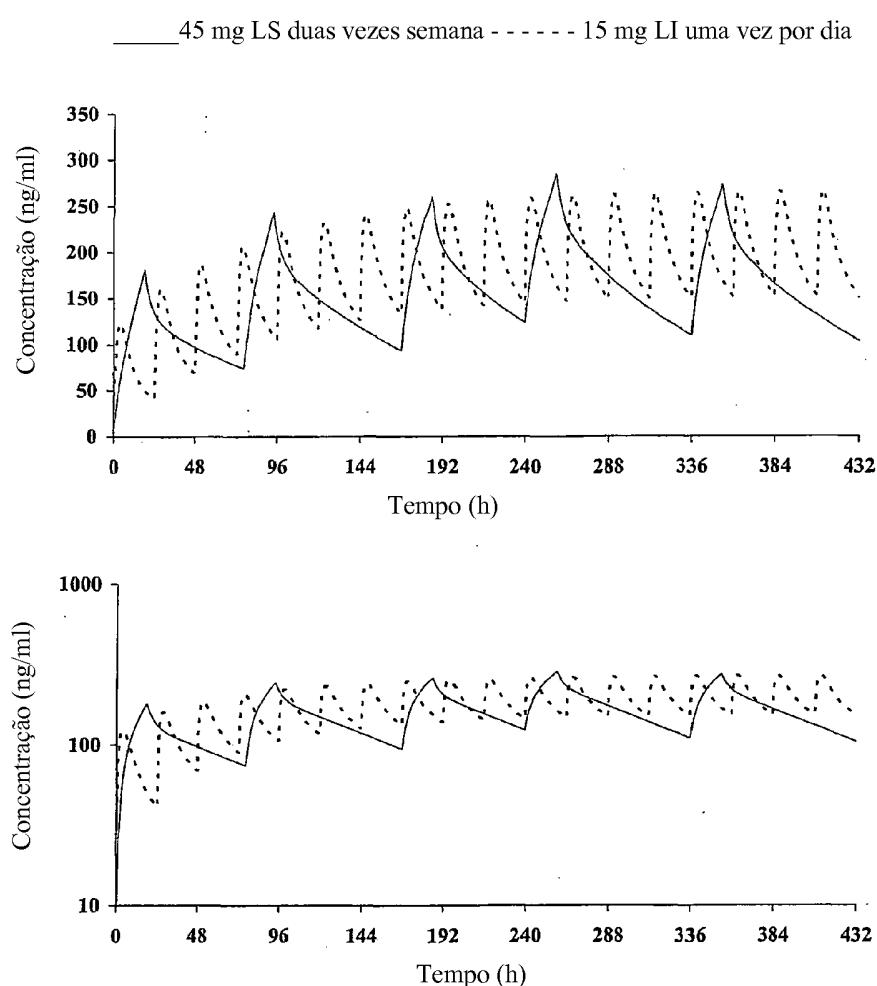


Figura 19 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 15 mg de aripiprazol (LS às 14 h) administradas uma vez por dia e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

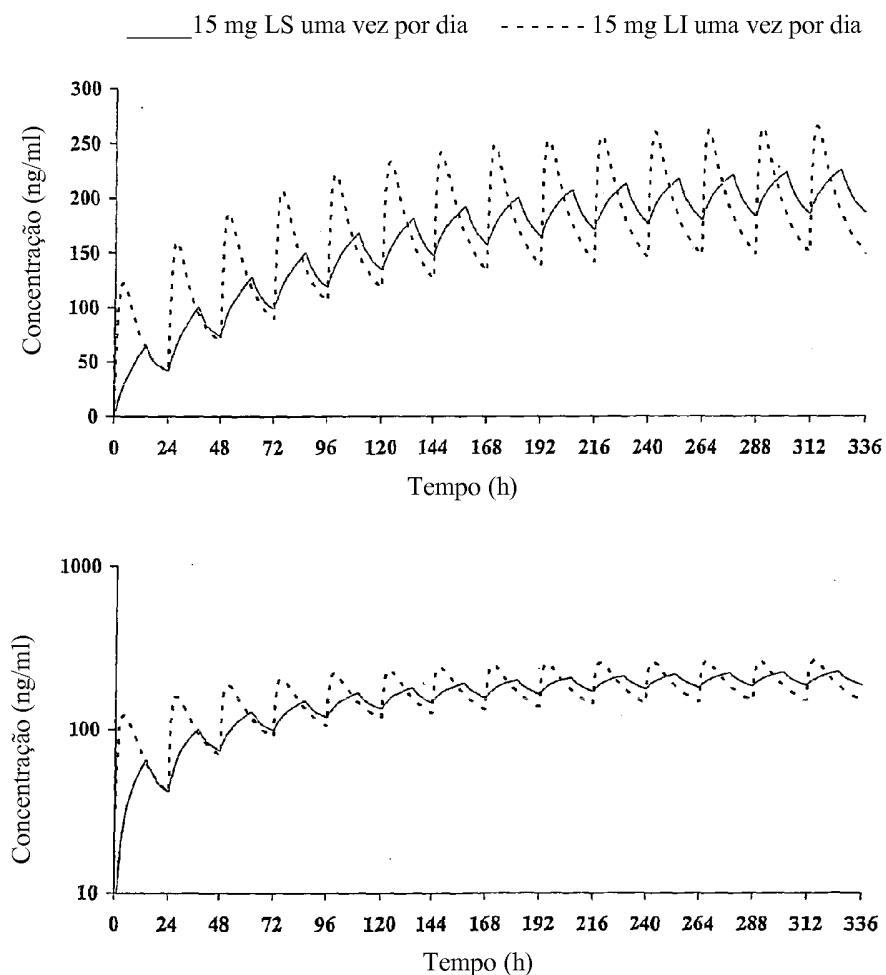


Figura 20 - Concentrações plasmáticas simuladas de aripiprazol após doses orais repetidas de 15 mg de aripiprazol (LS às 10 h) administradas uma vez por dia e de 15 mg (LI) administradas uma vez por dia

