



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

---

(11) BR 112014025907-0 B1

(22) Data do Depósito: 18/04/2013

(45) Data de Concessão: 14/02/2023

**(54) Título:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DISPONÍVEL PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL ADEQUADA PARA MANEJO APRIMORADO DE TRANSTORNOS DO MOVIMENTO

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/22; A61K 9/52; A61K 45/06; A61K 31/422; A61K 31/454; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 01/06/2012 DK PCT/DK2012/050190; 04/12/2012 DK PA 2012 70755; 18/04/2012 DK PA 2012 70196.

**(73) Titular(es):** CONTERA PHARMA APS.

**(72) Inventor(es):** JOHN BONDO HANSEN; MIKAEL S. THOMSEN; JENS D. MIKKELSEN; PETER GUDMUND NIELSEN; MADS KREILGAARD.

**(86) Pedido PCT:** PCT DK2013050111 de 18/04/2013

**(87) Publicação PCT:** WO 2013/156035 de 24/10/2013

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 17/10/2014

**(57) Resumo:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DISPONÍVEL PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL ADEQUADA PARA MANEJO APRIMORADO DE TRANSTORNOS DO MOVIMENTO. A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica para administração por via oral compreendendo um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, tal como um triptano, por exemplo, zolmitriptano, em um constituinte da matriz com características de liberação prolongada, e compreendendo adicionalmente um agonista de 5-HT1A-R, tal como buspirona, em um constituinte com características de liberação imediata. A formulação especial é particularmente adequada para utilização no tratamento de transtornos do movimento combinando os dois ingredientes ativos em uma maneira que obtém uma sinergia tanto a partir da combinação em si quanto pelos parâmetros de liberação especiais da formulação farmacêutica, permitindo obter uma facilidade de administração e reduzir o risco de efeitos adversos de cada um dos dois ingredientes ativos.

**"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DISPONÍVEL PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL ADEQUADA PARA MANEJO APRIMORADO DE TRANSTORNOS DO MOVIMENTO".**

**Campo da Invenção**

[001] A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica compreendendo um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, tal como um triptano, por exemplo, zolmitriptano, em um constituinte da matriz tendo características de liberação prolongada, e compreendendo adicionalmente um agonista de 5-HT1A-R, tal como buspirona, em um constituinte tendo características de liberação imediata. A presente formulação é particularmente adequada para utilização no tratamento de transtornos do movimento e é adequada para administração por via oral.

**Antecedentes da Invenção**

[002] Transtornos do movimento são um grupo de doenças que afetam a capacidade de produzir e controlar o movimento do corpo, e são frequentemente associados com transtornos neurológicos ou condições associadas com disfunção neurológica. Os transtornos do movimento podem se manifestar em fluência ou velocidade anormal de movimento, movimento excessivo ou involuntário, ou movimento voluntário retardado ou ausente.

[003] Os transtornos do movimento são frequentemente causados por regulação prejudicada da neurotransmissão de dopamina. A doença de Parkinson (em inglês, PD) é um exemplo de um transtorno do movimento associado com regulação disfuncional da neurotransmissão de dopamina, o qual é causado por progressiva degeneração dos neurônios de dopamina. A discinesia tardia é outro exemplo de um transtorno do movimento associado com regulação disfuncional da neurotransmissão de dopamina.

[004] De modo a repor a dopamina perdida, a doença de Parkinson é atualmente tratada com por exemplo, Levodopa (L-DOPA, um precursor da dopamina). Infelizmente, o tratamento da doença de Parkinson com L-DOPA frequentemente dá origem a um tipo específico de discinesia denominado Discinesia Induzida por L-DOPA (em inglês, LID) o qual é causado por níveis excessivos de dopamina nas sinapses.

[005] A liberação e recaptação de dopamina é regulada por uma série de neurotransmissores, inclusive serotonina (5-HT). A serotonina age por ligação a uma série de diferentes receptores serotonérgicos, dos quais agonistas e antagonistas de alguns receptores serotonérgicos têm sido investigados para tratamento de transtornos do movimento.

[006] Moduladores da neurotransmissão de serotonina (5-HT) individualmente têm sido demonstrados para melhorar ou prevenir Discinesia Induzida por L-DOPA. Um exemplo dos mesmos é sarizotano, o qual é um agonista de 5-HT1A e um antagonista de receptores de dopamina (Gregoire et al: Parkinsonism Relat Disord. 2009; 15(6): 445-52). Em um estudo fase 2A e em um estudo aberto, sarizotano reduziu Discinesia Induzida por L-DOPA. No entanto, em vários estudos fase 2b grandes não puderam ser demonstrados efeitos significativos do sarizotano comparado com placebo.

[007] Os efeitos do agonista de 5-HT1A buspirona sobre a doença de Parkinson foram estudados em um pequeno estudo aberto (Ludwig et al: Clin Neuropharmacol. 1986; 9(4):373-8). Foi visto que doses (10 a 60 mg/dia), as quais são normalmente usadas para tratar pacientes sofrendo de ansiedade, não tiveram quaisquer efeitos sobre doença de Parkinson ou discinesia. Em maiores doses (100 mg/dia) foi observado que buspirona reduziu discinesia mas com uma significativa

piora de avaliações de invalidez. Isto mostrou que altas doses de buspirona podem piorar a acinesia associada com a doença de Parkinson.

[008] Recentemente foi demonstrado que uma combinação de um agonista de 5-HT1A e de 5-HT1B aumentou a eficácia na redução de discinesia induzida por L-DOPA em modelos animais (por exemplo, Munoz et al: Brain. 2008; 131: 3380-94; Munoz et al: Experimental Neurology 219 (2009) 298-307).

[009] A combinação de agonista de 5-HT1A e de 5-HT1B eltoprazina também foi sugerida recentemente para tratamento de discinesia induzida por L-DOPA (WO2009/156380). Estima-se que a eltoprazine seja equipotente em termos de ativação de receptores de 5-HT1A e 5-HT1B. Os efeitos de longo termo do uso do composto para tratamento são desconhecidos.

[0010] Agonistas de 5-HT1A administrados em algas doses podem levar ao desenvolvimento da síndrome de serotonina ou toxicidade de serotonina; uma forma de envenenamento. Devido à gravidade da síndrome de serotonina, é portanto importante manter uma baixa exposição ao agonista de 5-HT1A.

[0011] Os presentes inventores descobriram previamente que ocorrem efeitos sinérgicos surpreendentes a partir da combinação de um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, exemplificado por zolmitriptano, com um agonista de 5-HT1A, exemplificado por buspirona, quando testado em um modelo animal para discinesia induzida por L-DOPA, deste modo aumentando de modo eficaz o índice terapêutico. Apesar de zolmitriptano geralmente não conseguir inibir discinesia induzida por L-DOPA quando administrado isolado, ele se comprovou eficaz em potencializar os efeitos da buspirona para inibir discinesia induzida por L-DOPA – mesmo em doses muito baixas; isto é, doses de buspirona as quais isoladas não têm êxito em produzir um efeito significativo sobre discinesia induzida

por L-DOPA (patente internacional No. WO2012/048710).

[0012] No documento de patente No. PCT/DK2012/050190 (arquivado em 01.06.2012) e adicionalmente proporcionado aqui, neste requerimento de patente, os presentes inventores investigaram a administração de zolmitriptano separadamente antes de administrar buspirona e encontraram efeitos benéficos adicionais por semelhante administração sequencial. No documento de patente No. PCT/DK2012/050190 ambos os compostos foram administrados por injeções de modo a obter estes efeitos benéficos adicionais (por via s.c. ou i.p). No entanto, injeções repetidas e separadas convenientemente são geralmente indesejadas especialmente para tratamentos de longa duração, e injeções de bolus podem provocar doses de concentração plasmática elevada demais a qual é uma potencial preocupação de segurança.

### **Sumário da Invenção**

[0013] A presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica disponível para administração por via oral projetada para obter os efeitos sinérgicos benéficos de combinar um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, D e F, exemplificado por zolmitriptano, com um agonista de 5-HT1A, exemplificado por buspirona; surpreendentemente também obtendo o efeito benéfico adicional de administração sequencial dos dois ingredientes ativos, deste modo aprimorando a eficácia e reduzindo o risco de efeitos adversos enquanto possibilitando facilidade de administração eliminando a necessidade de múltiplas administrações (tais como injeções ou ingestões).

[0014] É um aspecto da presente invenção proporcionar uma formulação farmacêutica compreendendo

a. um constituinte da matriz compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo que é um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, o referido constituinte da matriz

proporcionando liberação prolongada do referido ingrediente farmacêutico ativo, e

b. um constituinte compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo que é um agonista do receptor 5-HT1A, o referido constituinte proporcionando liberação imediata do referido ingrediente farmacêutico ativo.

[0015] Em uma modalidade a referida formulação farmacêutica é uma forma de dosagem, tal como uma forma de dosagem sólida, tal como um comprimido. Em uma modalidade a referida forma de dosagem comprehende os constituintes a. e b. em compartimentos ou camadas separados; tais como uma matriz de núcleo interno e um revestimento externo; ou um comprimido bicamada. Em outra modalidade, cada um dos referidos constituintes são proporcionados juntos em uma cápsula, em que a referida cápsula comprehende os constituintes a. e b. como grânulos ou péletes separados.

[0016] Em uma modalidade, o referido agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F é um triptano, tal como um triptano selecionado entre o grupo consistindo em zolmitriptano, rizatriptano, sumatriptano, naratriptano, almotriptano, frovatriptano, avitriptano, imotriptano e eletriptano.

[0017] Em uma modalidade, o referido agonista do receptor 5-HT1A é selecionado entre o grupo consistindo em buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befi-radol, repinotan piclozotano, osemozotano, flesinoxano, flibanserina e sarizotano.

[0018] Em uma modalidade o referido constituinte da matriz a. comprehende quantidades predeterminadas de excipientes, preferencialmente excipientes de controle da liberação, tais como hidroxipropilmetylcelulose (HPMC) e/ou celulose microcristalina (MCC), e opcionalmente comprehende adicionalmente talco, opcionalmente sendo

comprimido até uma dureza adequada, em que o referido constituinte da matriz a. proporciona uma liberação máxima do ingrediente farmacêutico ativo de mais de 80%, tal como mais de 85%.

[0019] Em uma modalidade o referido constituinte b., compreende um excipiente, tal como um excipiente de formação de filme, o qual em uma modalidade pode ser hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).

[0020] A presente formulação farmacêutica proporciona liberação prolongada do agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F com uma concentração plasmática concomitante relativamente constante ou em estado estável do mesmo, e uma liberação imediata do agonista do receptor 5-HT1A com uma concentração plasmática máxima concomitante do mesmo.

[0021] Em uma modalidade, Formulação farmacêutica, compreende um ou mais ingredientes ativos adicionais, tais como L-DOPA, carbidopa e/ou benserazida.

[0022] É um aspecto da presente invenção proporcionar Formulação farmacêutica, conforme definido aqui, neste requerimento de patente, para utilização no tratamento de um transtorno do movimento, inclusive doença de Parkinson, transtornos do movimento associados com doença de Parkinson tais como bradicinesia, acinesia e discinesia, discinesia induzida por L-DOPA, e discinesia tardia.

## **Definições**

[0023] O termo "agonista" no presente contexto se refere a uma substância capaz de ligar a e de ativar um (um ou mais) receptor(es). Um agonista de receptores 5-HT1A (agonista de 5-HT1A) é portanto capaz de ligar a e de ativar o receptor 5-HT1A. Um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F (agonista de 5-HT1B/D/F) é capaz de ligar a e de ativar dois ou três dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F. Os termos 'agonista de 5-HT1', 'agonista de receptor 5-HT1', e 'agonista do receptor 5-HT1' são usados de modo

intercambiável aqui, neste requerimento de patente.

[0024] O termo "antagonista" no presente contexto se refere a uma substância capaz de inibir o efeito de um agonista de receptor.

[0025] Os termos "dopamina," "DA" e "4-(2-aminoetil)benzeno-1,2-diol," se referem a um neurotransmissor de catecolaminas e hormônio. Dopamina é um precursor de adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina) e ativa os cinco tipos de receptores de dopamina — D1, D2, D3, D4, e D5 — e suas variantes.

[0026] "L-DOPA" ou "3,4-di-hidroxifenilalanina" é um precursor para os neurotransmissores dopamina, norepinefrina (noradrenalina), e epinefrina (adrenalina). A L-DOPA tem a capacidade de cruzar a barreira hemato-encefálica, e é convertida para dopamina pela enzima aromática L-aminoácido descarboxilase (AADC), também conhecida como DOPA descarboxilase (DDC). A L-DOPA é usada para tratamento da doença de Parkinson.

[0027] Os termos "doença de Parkinson," "Parkinson's" e "PD" se referem a uma síndrome neurológica caracterizada por uma deficiência de dopamina, resultante de alterações degenerativas, vasculares, ou inflamatórias nos gânglios basais da substantia nigra. Este termo também se refere a uma síndrome a qual se assemelha à doença de Parkinson, mas a qual pode ser ou não causada pela doença de Parkinson, tal como efeitos colaterais semelhantes a Parkinsonianos causados por alguns fármacos antipsicóticos. A doença de Parkinson também é referida como *paralysis agitans* e paralisia agitante.

[0028] O termo "sinapse" se refere a uma área de um neurônio que permite o referido neurônio passe um sinal elétrico ou químico para outra célula. Em uma sinapse, uma membrana plasmática do neurônio de passagem de sinal (o neurônio pré-sináptico) entra em estreita aposição com a membrana da célula-alvo (pós-sináptica).

[0029] O termo "derivado farmaceuticamente aceitável" no presen-

te contexto inclui sais farmaceuticamente aceitáveis, os quais indicam um sal o qual não é prejudicial para o paciente. Os sais referidos incluem sais de adição básicos ou ácidos farmaceuticamente aceitáveis bem como sais de metais, sais de amônio e sais de amônio alquilados farmaceuticamente aceitáveis. Um derivado farmaceuticamente aceitável inclui adicionalmente ésteres e profármacos, ou outros precursores de um composto o qual pode ser metabolizado biologicamente no composto ativo, ou formas cristalinas de um composto.

[0030] Os termos "serotonina," "5-hidroxitriptamina" e "5-HT" se referem a um neurotransmissor de aminas fenólicas produzido a partir do triptofano por hidroxilação e descarboxilação nos neurônios serotonérgicos do sistema nervoso central e células enterocromafínicas do trato gastrointestinal. A serotonina é um precursor da melatonina.

[0031] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a uma quantidade suficiente para curar, aliviar, prevenir, reduzir o risco de, ou controlar parcialmente as manifestações clínicas de uma determinada doença ou transtorno e suas complicações.

[0032] Os termos "tratamento" e "tratar" conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se referem ao manejo e cuidados de um paciente para o propósito de combater uma condição, uma doença ou um transtorno. O termo tem a intenção de incluir todo o espectro de tratamentos para uma determinada condição da qual o paciente esteja sofrendo, tal como a administração do composto ativo para o propósito de: atenuar ou aliviar sintomas ou complicações; retardar a progressão da condição, da doença ou do transtorno; curar ou eliminar a condição, a doença ou o transtorno; e/ou prevenir a condição, a doença ou o transtorno, em que "prevenir" ou "prevenção" deve ser entendido como se referindo ao manejo e cuidados de um paciente para o propósito de dificultar o desenvolvimento da condição, da doença ou do transtorno,

e inclui a administração dos compostos ativos para prevenir ou reduzir o risco do início de sintomas ou complicações. O paciente a ser tratado é preferencialmente um mamífero, em particular um ser humano.

[0033] Um "triptano" no presente contexto é uma parte do composto de uma família de fármacos à base de triptamina usados como medicação abortiva no tratamento de enxaquecas e cefaléias em cacho. Os triptanos são agonistas de vários dos receptores de serotonina (tais como dois ou mais), com potência variável para os diferentes subtipos de receptores 5-HT1, essencialmente receptores 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1 E e/ou 5-HT1F.

[0034] "Agonistas parciais" no presente contexto são compostos que têm a capacidade de ligar e ativar um determinado receptor, mas têm somente eficácia parcial no receptor em relação a um "agonista total". Agonistas parciais podem agir como antagonistas ao competirem com um agonista total por ocupação de receptor e produzir uma redução líquida na ativação de receptor comparada com os efeitos ou a ativação observada com o agonista total isolado.

[0035] Os termos "liberação prolongada" (ER), "liberação gradual" (SR) e "liberação controlada" (CR) têm o mesmo significado e são usados de modo intercambiável aqui, neste requerimento de patente.

### Breve Descrição dos Desenhos

[0036] Figura 1: Efeito da combinação de buspirona e zolmitriptano sobre movimentos involuntários anormais induzidos por L-DOPA (A-IMs) em ratos. Asteriscos (\*\*) denotam efeitos de P<0,01 comparado com veículo. Zolmitriptano foi administrado 35 minutos antes de L-DOPA enquanto buspirona foi administrada 30 minutos antes de L-DOPA. Losangos denotam ratos aos quais foi administrado somente veículo, quadrados preenchidos denotam ratos aos quais foi administrado 0,5 mg/kg de buspirona, triângulos denotam ratos aos quais foi administrado 3 mg/kg de zolmitriptano em combinação com 0,5 mg/kg

de buspirona, círculos preenchidos denotam ratos aos quais foi administrado 10 mg/kg de zolmitriptano em combinação com 0,5 mg/kg de buspirona e quadrados abertos denotam ratos aos quais foi administrado 10 mg/kg de zolmitriptano em combinação com 1 mg/kg de buspirona. As curvas mostram diferentes tratamentos: buspirona (0,5 mg/kg); buspirona (0,5 mg/kg) + zolmitriptano (3 mg/kg); buspirona (0,5 mg/kg) + zolmitriptano (10 mg/kg) e buspirona (1 mg/kg) + zolmitriptano (10 mg/kg). Detalhado no Exemplo I.

[0037] Figura 2: O curso de tempo mostrando o efeito de tandospirona e da combinação de tandospirona e zolmitriptano sobre movimentos involuntários anormais induzidos por L-DOPA (Lim + Ax+OI). \*\*\*: P<0,001, \*\*:P<0,01, \*: P<0,05, ANOVA two way seguido por pós-testes de Bonferroni comparados com controle de veículo em cada ponto do tempo. Detalhado no Exemplo II.

[0038] Figura 3: Efeito da combinação de buspirona e zolmitriptano sobre movimentos involuntários anormais induzidos por L-DOPA (AIMs) em ratos. A) AIMs totais (Lo, Li, Ax, OI) soma pós-tratamentos (todos os pontos do tempo). Zolmitriptano foi dosado 11 min, 2 horas ou 5 horas antes da classificação de AIMs por injeção s.c.. A mistura de L-DOPA (8 mg/kg) e benserazida (15 mg/kg) foi dosada 10 min antes da classificação de AIMs. N = 6-7. B) AIMs totais em 70 min depois da injeção de L-DOPA. C) AIMs totais em 90 min depois da injeção de L-DOPA. Os dados foram expressados como Média ± Erro padrão da média, \*\*\*p<0,001, \*\*p<0,01, \*p<0,05 vs. grupo de veículo, ##p<0,01, #p<0,05, vs. Bus 0,2 mg/kg, ANOVA one way, teste de Newman-Keuls, n = 6~7. A figura mostra que a combinação de buspirona e zolmitriptano tem efeito superior à buspirona isolada, cujo efeito é aprimorado quando o zolmitriptano é administrado antes da buspirona. Detalhado no Exemplo III.

[0039] Figura 4: Comparação de resultados generalizados para A)

administração sequencial de zolmitriptano e buspirona por injeção sobre os níveis da concentração plasmática de zolmitriptano e buspirona em um modelo animal de discinesia induzida por L-DOPA (6-OHDA, descrito nos Exemplos I a III); o zolmitriptano é administrado 2 ou 5 horas antes do estímulo de L-DOPA e a buspirona é administrada logo antes do estímulo de L-DOPA (vide, por exemplo, a figura 3 e o Exemplo III); e B) liberação simulada de ingredientes ativos em uma formulação de combinação com as propriedades de liberação conforme descrito na reivindicação 1, em um regime de dosagem de um dia, deste modo obtendo os efeitos benéficos da administração sequencial de zolmitriptano e buspirona mostrados por injeções em uma formulação de combinação disponível para administração por via oral. É obtido um nível em estado estável de zolmitriptano, com doses de bolus de pico de buspirona.

[0040] Figura 5: Perfis de dissolução do comprimido comercializado atualmente compreendendo zolmitriptano isolado ('originador') para comparação e os grânulos e comprimidos de zolmitriptano produzidos com parâmetros variáveis. Os números (por exemplo, 0533/2012) se referem ao número de lote interno (vide o Exemplo 9). A % da taxa de dissolução se refere à quantidade de ingrediente farmacêutico ativo liberado em um teste de dissolução.

[0041] Figura 6: Perfis de dissolução do comprimido comercializado atualmente compreendendo zolmitriptano isolado ('originador') para comparação e os comprimidos de zolmitriptano produzidos prensados em uma dureza similar (56 N a 65 N) contendo Methocel EM4 com ou sem um revestimento de placebo, ou Methocel K100 sem revestimento. Os números (por exemplo, 0554/2012) se referem ao número de lote interno (vide o Exemplo IX). A % da taxa de dissolução se refere à quantidade de ingrediente farmacêutico ativo liberado em um teste de dissolução. A figura mostra que as propriedades de liberação prolongada.

gada do zolmitriptano podem ser projetadas para se ajustar ao perfil farmacocinético mais ótimo (fixo) do zolmitriptano.

[0042] Figura 7: Perfis de dissolução dos comprimidos de zolmitriptano contendo Methocel EM4 com um revestimento de buspirona (60 N) (lote no. 0614/2012) mostrando o padrão de liberação (taxa de dissolução) de cada ingrediente ativo; comparados com o comprimido comercializado atual compreendendo zolmitriptano isolado ('origina-dor') e um comprimido de zolmitriptano com um revestimento de placebo. A % da taxa de dissolução se refere à quantidade de ingrediente farmacêutico ativo liberado em um teste de dissolução. A figura mostra que são obtidos padrões de dissolução diferentes do zolmitriptano e da buspirona quando combinados no mesmo comprimido (lote no. 0614/2012). Vide o Exemplo X.

[0043] Figura 8: O processo de fabricação para o protótipo pré-clínico de um produto de combinação de dose fixa de acordo com a presente invenção (Zolmitriptano 1 mg CR comprimidos de matriz de núcleo interno com Buspirona 10 mg IR revestimento externo; lote no. 0614/2012). Vide o Exemplo XI. CR = liberação controlada; IR = liberação imediata.

[0044] Figura 9: Perfil farmacocinético da formulação de combinação. Média ± erro padrão da média (n=4) perfil da concentração plasmática – tempo de buspirona e zolmitriptano em macacos cynomolgus depois de administração por via oral de cloridrato de buspirona (IR)/zolmitriptano (CR) 10 mg/1 mg de produto de combinação (lote no. 0612/2012). Vide o Exemplo XII. CR = liberação controlada; IR = liberação imediata.

### **Descrição Detalhada da Invenção**

[0045] A presente invenção refere-se ao uso de combinações de receptores de serotonina agonistas (agonista de 5-HT1A e agonistas de receptores de serotonina 5-HT1D, 5-HT1B, 5-HT1F; isto é, "tripta-

nos") para tratamento de transtornos do movimento, em que o agonista de receptores de serotonina selecionado entre o grupo de 5-HT1B, 5-HT1D, e 5-HT1F ou "triptano" e o agonista de receptor de serotonina 5-HT1A são liberados ou administrados em uma sequência especial que otimizará os efeitos dos componentes individuais de tal modo que é obtida atividade ótima aditiva ou sinérgica. Isto vai aprimorar mais a eficácia ou reduzir efeitos adversos (isto é, aumentará o índice terapêutico). Ao administrar o "triptano" em um modo que possibilitará que o "triptano" afete seu alvo molecular na região cerebral relevante durante e/ou antes e/ou depois do agonista do receptor 5-HT1A afetar seu alvo molecular, serão obtidos efeitos benéficos. Um procedimento de liberação prolongada possibilitará que o "triptano" afete o alvo molecular na região cerebral relevante antes e/ou durante o tempo em que o agonista de 5-HT1A afeta seu alvo molecular. Ao permitir uma modulação sequencial da região cerebral relevante, será possível obter uma aprimorada eficácia e efeitos adversos reduzidos usando menores doses dos dois compostos.

[0046] No presente contexto, para os fins da presente invenção, d'emode a obter o efeito da administração do agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F antes e/ou durante a liberação ou a administração do agonista do receptor 5-HT1A, o agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F é liberado por liberação prolongada durante liberação imediata do agonista de 5-HT1A.

[0047] É proporcionada aqui, neste requerimento de patente, uma formulação farmacêutica especial que é projetada para obter os efeitos sinérgicos benéficos de combinar um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, D e F, exemplificado por zolmitriptano, com um agonista de 5-HT1A, exemplificado pela buspirona; e, além disso, também obter surpreendentemente o efeito benéfico adicional da ad-

ministração sequencial dos dois componentes ativos, deste modo aumentando o índice terapêutico aumentando a eficácia e reduzindo o risco de efeitos adversos.

[0048] Os transtornos do movimento os quais se pretende que sejam tratados com a combinação vantajosa de fármacos conforme identificado são essencialmente condições crônicas as quais necessitam de manejo crônico e, portanto, frequentemente necessitam de tratamento médico por toda a vida. Portanto, de modo a assegurar ótima observância do paciente é altamente vantajoso desenvolver uma formulação farmacêutica disponível para administração por via oral, tal como uma forma de dosagem sólida ou um comprimido, a qual possibilitará facilidade de administração – evitando a necessidade de injecções em geral, e especificamente evitando a necessidade de injecções (ou ingestão de comprimidos) separadas no tempo (tais como zolmitriptano 2 a 5 horas antes da buspirona, e ambos administradas diariamente). Além disso, é evitada uma dose de pico de zolmitriptano por esta formulação especial, deste modo eliminando uma potencial preocupação de segurança, e a dose de pico de buspirona é mantida relativamente baixa por ser potencializada pelo zolmitriptano, deste modo reduzindo o risco de desenvolvimento da síndrome de serotonina.

[0049] A síndrome de serotonina é causada por ativação aumentada dos receptores 5-HT1A e 5-HT2A. A síndrome de serotonina, por definição, é um grupo de sintomas que se apresentam como alterações mentais, disfunção do sistema nervoso autônomo, e queixas neuromusculares. Os pacientes podem apresentar confusão, agitação, diarréia, sudorese, calafrios, hipertensão, febre, aumento da contagem de leucócitos, falta de coordenação motora, aumento acentuado dos reflexos, contrações musculares, tremor, extrema rigidez, convulsões e mesmo coma. A gravidade das alterações varia de branda para fatal.

Formulação farmacêutica

[0050] A formulação farmacêutica conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, é formulada para administração enteral, mais especificamente para administração por via oral.

[0051] É um aspecto da presente invenção proporcionar uma formulação farmacêutica compreendendo

- a. um constituinte da matriz compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo que é um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, o referido constituinte da matriz proporcionando liberação prolongada do referido ingrediente farmacêutico ativo, e
- b. um constituinte compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo que é um agonista do receptor 5-HT1A, o referido constituinte proporcionando liberação imediata do referido ingrediente farmacêutico ativo.

[0052] A presente formulação farmacêutica, portanto, compreende dois constituintes; os constituintes a. e b., cada um compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo; em que o constituinte a. compreende i) um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, e o constituinte b. compreende ii) um agonista do receptor 5-HT1A.

[0053] A formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção é, portanto, projetada para liberar os dois ingredientes ativos diferentemente; o constituinte da matriz a. é uma matriz proporcionando liberação prolongada do componente i) um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, e o constituinte b. proporciona liberação imediata de um agonista do componente ii) o receptor 5-HT1A (sendo uma matriz ou um revestimento).

[0054] A tecnologia de tempo - ou liberação controlada (liberação prolongada ou gradual) é um mecanismo usado em comprimidos de pílulas ou cápsulas para dissolver lentamente e liberar um fármaco durante o tempo. As vantagens de comprimidos ou cápsulas de liberação prolongada são que podem ser tomados menos frequentemente do

que as formulações de liberação imediata, e que mantêm níveis mais estáveis do fármaco na corrente sanguínea.

[0055] Fármacos de liberação controlada podem ser formulados de modo a que o ingrediente ativo seja embutido em uma matriz de uma ou mais substâncias insolúveis de tal modo que a dissolução do fármaco deve encontrar seu caminho para fora através dos orifícios na matriz. Alguns fármacos são encerrados em comprimidos à base de polímeros com um orifício perfurado a laser sobre um lado e uma membrana porosa sobre o outro lado. Ácidos estomacais empurram através da membrana porosa, deste modo empurrando o fármaco através do orifício perfurado a laser. Em tempo, toda a dose do fármaco é liberada para dentro do sistema enquanto o recipiente de polímero permanece intacto, para ser excretado posteriormente através da digestão normal. Em algumas formulações, o fármaco se dissolve dentro da matriz, e a matriz se dilata fisicamente formando um gel, permitindo que o fármaco saia através da superfície externa de gel. Microencapsulação também produz perfis de dissolução complexos; através de revestimento de um ingrediente farmacêutico ativo em torno de um núcleo inerte, e estratificando este com substâncias insolúveis para formar uma microesfera uma taxa de dissolução mais consistente e replicável é obtida - em um formato conveniente que pode ser misturado com outros ingredientes farmacêuticos de liberação instantânea, por exemplo, em qualquer cápsula de gelatina de duas partes.

[0056] Formas de dosagem são uma mistura de componentes de fármaco ativo e componentes não fármacos. A formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser uma forma de dosagem, tal como uma forma de dosagem oral. Em uma modalidade particular, a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem sólida, tal como um comprimido.

[0057] Formas de dosagem sólida (ou preparações em forma sóli-

da) incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, hóstias, supositórios, e grânulos dispersíveis.

[0058] De acordo com a presente invenção, na mesma forma de dosagem sólida, em uma modalidade dois ingredientes ativos podem ser combinados de modo a proporcionar liberação controlada de um ingrediente ativo e liberação imediata de outro ingrediente ativo.

[0059] Um comprimido é uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo uma mistura de substâncias ativas e excipientes, prensados ou compactados em uma dose sólida. Comprimidos são simples e convenientes de usar. Proporcionam uma dosagem medida com precisão do um ou mais ingredientes ativos em uma embalagem portátil conveniente. Os processos e as técnicas de fabricação podem proporcionar propriedades especiais para os comprimidos, por exemplo, formulações de liberação prolongada ou de rápida dissolução.

[0060] Em uma modalidade, os dois constituintes a. e b. cada um compreendendo um ingrediente ativo (i) e ii) respectivamente) de acordo com a presente invenção são proporcionados em uma forma de dosagem sólida ou em um comprimido, em que os referidos ingredientes ativos são proporcionados em compartimentos ou camadas separados dentro do comprimido. Os referidos compartimentos ou camadas separados podem ser de qualquer projeto concebível por uma pessoa versada, tal como uma camada interna do constituinte a. ou b. com uma camada externa do constituinte b. ou a.; ou uma bicamada de qualquer forma concebível, tal como uma camada do constituinte a. ou b. com outra camada do constituinte b. ou a.

[0061] Em uma modalidade, a composição farmacêutica referida é uma forma de dosagem sólida bicamada ou um comprimido bicamada.

[0062] Segue-se que em uma modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem sólida que compreende

a. um constituinte da matriz proporcionando liberação pro-

longada de um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, e

b. um constituinte proporcionando liberação imediata de um agonista do receptor 5-HT1A, em que a referida forma de dosagem compreende o constituinte da matriz a. e o constituinte b. em compartimentos ou camadas separados.

[0063] Em uma modalidade particular a formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção compreende

a. uma matriz de núcleo interno proporcionando liberação prolongada de um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, e

b. um revestimento externo proporcionando liberação imediata de um agonista do receptor 5-HT1A.

[0064] Em uma modalidade, cada um dos constituintes a. e b. da formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção é proporcionado junto em uma cápsula. A cápsula referida pode compreender os constituintes a. e b. como grânulos ou péletes separados.

[0065] Portanto, a invenção proporciona uma formulação (tal como um comprimido) que é projetada para liberar lentamente o composto que é um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F (ou triptano) por um procedimento de liberação prolongada (ou retardada, sustentada), e liberar o agonista do receptor 5-HT1A por um procedimento de liberação imediata.

[0066] A matriz de núcleo interno e o revestimento externo em uma modalidade compreendem adicionalmente um ou mais excipientes, conforme detalhado alhures aqui, neste requerimento de patente.

[0067] Em uma modalidade preferencial, o componente i) é um triptano, e o componente ii) é um agonista de 5-HT1A. Em uma modalidade preferencial, o componente i) é um triptano selecionado entre o grupo consistindo em zolmitriptano, rizatriptano, sumatriptano, naratrip-

tano, almotriptano, frovatriptano, eletriptano, avitriptano e imotriptano, e o componente ii) é um agonista de 5-HT1A selecionado entre o grupo consistindo em buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befireadol, repinotan piclozotano, osemozotano, flesinoxano, flibanserina e sarizotano. Em uma modalidade particular, o componente i) é zolmitriptano e o componente ii) é buspirona.

[0068] Constituinte da matriz a. compreendendo o componente i) é formulado para liberar o ingrediente ativo por uma taxa de liberação controlada ao longo do tempo (liberação prolongada), deste modo obtendo uma liberação lenta e constante do componente i) deste modo obtendo uma situação em estado estável com uma concentração plasmática constante do componente i). A formulação de liberação prolongada proporcionará uma concentração plasmática em estado estável do composto, e uma curva de concentração plasmática mais plana evitando concentrações plasmáticas de pico elevado, que proporciona uma exposição prolongada em comparação com liberação imediata.

[0069] O constituinte b. compreendendo o componente ii) é formulado para liberar o ingrediente ativo por um procedimento de liberação imediata, deste modo obtendo uma concentração plasmática de pico do componente ii). O procedimento de liberação imediata do agonista de 5-HT1A pode simular uma administração de bolus isto é, a administração de uma substância sob a forma de uma única dose maior. Isto proporcionará uma dose de pico do agonista de 5-HT1A.

[0070] O constituinte b. em uma modalidade pode ser formulado como um revestimento externo situado sobre ou fora da matriz de núcleo interno, substancialmente cobrindo a matriz de núcleo interno.

[0071] Os constituintes a. e b. em uma modalidade podem ser cada um formulado como uma camada separada em um comprimido bi-

camada.

[0072] O presente projeto de formulação farmacêutica, forma de dosagem ou comprimido proporciona o componente i) sendo um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F para estar presente em baixos níveis plasmáticos contínuos dedste modo afetando constantemente seus alvos moleculares na região cerebral relevante, portanto o componente i) estando presente e pronto para potencializar os efeitos do componente ii) um agonista de 5-HT1A quando o último é liberado para obter seus níveis plasmáticos de pico. Deste modo a proporção terapêutica é otimizada usando menores doses de cada um dos dois compostos (sinergia) e evitando uma exposição de pico do componente i).

[0073] A primeira administração do comprimido de acordo com a presente invenção ('dose 1' na figura 4B) proporcionará uma concentração plasmática de pico do componente ii) um agonista de 5-HT1A enquanto os níveis plasmáticos do componente i) um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F estão subindo mais lentamente para um baixo nível em estado estável no plasma. Deste modo, proporcionando múltiplas dosagens será obtido um efeito sinérgico ótimo dos dois ingredientes ativos 'simulando' administração se- quencial dos componentes i) e ii).

[0074] Portanto, o componente i) um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F é liberado por liberação prolon- gada durante e/ou depois de liberação imediata do componente ii) o agonista de 5-HT1A.

[0075] O termo "liberação imediata" se refere a uma formulação farmacêutica (tal como comprimidos ou cápsulas) capaz de liberar o ingrediente ativo dentro de um curto período de tempo, tipicamente dentro de menos de 30 minutos.

[0076] O termo "liberação prolongada" se refere a comprimidos ou

cápsulas liberando o ingrediente ativo em uma taxa de liberação sustentada e controlada durante um período de tempo. Tipicamente comprimidos e cápsulas de liberação prolongada liberam todo ou a maior parte de seu ingrediente ativo dentro de um período de tempo de 4 horas, tal como 8 horas, por exemplo 12 horas, tal como 16 horas, por exemplo 24 horas.

#### Ingredientes Ativos

[0077] A presente formulação farmacêutica compreende dois ingredientes ativos i) um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, e ii) um agonista de 5-HT1A.

#### Componente i)

[0078] Em uma modalidade, o componente i) agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F é um agonista de dois ou três receptores de serotonina selecionados entre o grupo consistindo nos receptores 5-HT1B, 5-HT1D, e 5-HT1F. Deste modo o componente i) pode ser um agonista combinado do receptor 5-HT1B e do receptor 5-HT1D, ou um agonista combinado do receptor 5-HT1B e do receptor 5-HT1F, ou um agonista combinado do receptor 5-HT1D e do receptor 5-HT1F, ou um agonista combinado do receptor 5-HT1B, do receptor 5-HT1D e do receptor 5-HT1F. Em uma modalidade, o componente i) referido também é um agonista do receptor 5-HT1A (total ou parcial).

[0079] Um agonista identificado como componente i) pode ter diferente afinidade e/ou eficácia de ativação de receptor para cada um dos dois ou mais receptores de serotonina, em que afinidade se refere ao número e ao tamanho de forças intermoleculares entre um ligante e seu receptor, e duração da permanência de um ligante em seu sítio de ligação de receptor, e eficácia de ativação de receptor se refere à capacidade do composto para produzir uma resposta biológica depois de ligação ao receptor-alvo e à magnitude quantitativa desta resposta. As

diferenças referidas em afinidade e eficácia de ativação de receptor podem ser determinadas por estudos de ligação/ativação de receptor os quais são convencionais na arte, por exemplo, gerando valores de EC<sub>50</sub> e Emax para estimulação de ligação de [<sup>35</sup>S]-GTPYS em células expressando um ou vários tipos de receptores 5-HT1 conforme mencionado aqui, neste requerimento de patente, ou sobre tecidos expressando os diferentes tipos de receptores 5-HT. Alta afinidade significa que uma menor concentração de um composto é necessária para obter uma ligação de 50% dos receptores comparados com compostos os quais têm menor afinidade; alta eficácia de ativação de receptor significa que uma menor concentração do composto é necessária para obter uma resposta de ativação de receptor de 50% (baixo valor de EC<sub>50</sub>), comparados com compostos os quais têm menor afinidade e/ou eficácia de atividade de receptor (maior valor de EC<sub>50</sub>). A potência de ativação de receptor de compostos os quais são agonistas de receptores 5-HT1 da presente invenção também pode ser medida em valores de p(A<sub>50</sub>) o qual é um método convencional para determinar a eficácia de ativação de receptor de um agonista.

[0080] Em uma modalidade, o agonista combinado de dois ou três dos receptores 5-HT1B, dos 5-HT1D e dos 5-HT1F tem maior afinidade e/ou eficácia de ativação de receptor para o receptor 5-HT1D do que para o receptor 5-HT1B, ou tem maior afinidade e/ou eficácia de ativação de receptor para o receptor 5-HT1D do que para os receptores 5-HT1B e 5-HT1F.

[0081] Foram desenvolvidos alguns agonistas de receptores mistos 5-HT1B/5-HT1D, e um subgrupo de agonistas de receptores 5-HT1B/5-HT1D são denominados coletivamente de "os triptanos". Os triptanos foram desenvolvidos como medicação para tratamento de enxaqueca e têm sido usados para terapia por mais de uma década. Além de seus efeitos sobre receptores 5-HT1B e 5-HT1D, alguns "trip-

tanos" ligam a e ativam receptores 5-HT1F e outros receptores 5-HT.

[0082] O componente i) agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F pode ser selecionado entre o grupo consistindo em zolmitriptano ((S)-4-(3-[2-(dimetilamino)etyl]-1H-indol-5-il)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona), rizatriptano (N,N-dimetil-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etanamina), sumatriptano (1-[3-(2-dimetilaminoethyl)-1H-indol-5-il]-N-metil-metanossulfonamida), naratriptano (N-metil-2-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]etanossulfonamida), almotriptano (N,N-dimetil-2-[5-(pirrolidin-1-ilsulfonilmetil)-1H-indol-3-il]-etanamina), frovatriptano ((+)-(R)-3-metilamino-6-carboxamido-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol) e eletriptano ((R)-3-[(-1-metilpirrolidin-2-il)metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol), ou um derivado farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0083] Portanto, em uma modalidade preferencial, o componente i) agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F é um 'triptano'. Em uma modalidade, o referido triptano é selecionado entre o grupo consistindo em zolmitriptano, rizatriptano, sumatriptano, naratriptano, almotriptano, frovatriptano, avatriptano, imotriptano e eletriptano, e derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0084] Em uma modalidade particular, o referido triptano é zolmitriptano, rizatriptano, frovatriptano, eletriptano ou naratriptano.

[0085] Zolmitriptano, rizatriptano, naratriptano e eletriptano são agonistas totais de 5-HT1D, B e A, e agonistas parciais de 5-HT1B.

#### Componente ii)

[0086] O componente ii) um agonista de 5-HT1A pode ser selecionado entre o grupo consistindo em buspirona (8-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil]-8-azaspiro[4.5]decano-7,9-diona), tandospirona ((1R,2R,6S,7S)-4-{4-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil}-4-azatriciclo[5.2.1.02,6]decano-3,5-diona), gepirona (4,4-dimetil-1-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil]piperidina-2,6-diona), alnespirona ((+)-4-

di-hidro-2H-cromen-3-il]-propilamino]butil]-8-azaspiro[4.5]decano-7,9-diona), binospirona (8-[2-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamino)etil]-8-azaspiro[4.5]decano-7,9-diona), ipsapirona (9,9-dioxo-8-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil]-9A6-tia-8-azabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5-trien-7-ona), perospirona {3aR, 7aS)-2-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-il)piperazin-1-il]butil} hexa-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, befiradol (F-13,640) (3-chloro-4-fluorofenil-[4-fluoro-4-[(5-metilpiridin-2-il)metilamino]metil)piperidin-1-il]metanona, repinotan ((R)-(-)-2-[4-[(croman-2-ilmetil)-amino]-butil]-1,1-dioxo-benzo[d] isotiazolona), piclozotano (3-cloro-4-[4-(2-piridinil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-1-il]butil]-1,4-benzoxazepin-5(4H)-ona), osemozotano (5-(3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ilmetil)amino]propoxi)-1,3-benzodioxol), flesinoxano (4-fluoro-N-[2-[4-[(3S)-3-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-8-il]piperazin-1-il]etil]benzamida), fibanserina (1-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}etil)-1,3-di-hidro-2H-benzimidazol-2-ona), e sarizotano (EMD-128,130) (1 -[(2R)-3,4-di-hidro-2H-cromen-2-il]-N-[(5-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil)metanamina), ou um derivado farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0087] Portanto, em uma modalidade preferencial, o componente ii) um agonista de 5-HT1A é selecionado entre o grupo consistindo em buspirona, tandospirona, gepirona, ainespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befiradol, repinotan piclozotano, osemozotano, flesinoxano, fibanserina e sarizotano, e derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0088] Em uma modalidade particular o agonista de 5-HT1A referido é buspirona, tandospirona ou gepirona. Em outra modalidade particular o agonista de 5-HT1A referido é buspirona ou tandospirona. Em ainda outra modalidade particular o agonista de 5-HT1A referido é buspirona.

[0089] Em uma modalidade preferencial, o agonista de dois ou

mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F é zolmitriptano, e o agonista de 5-HT1A é buspirona.

#### Administração e dosagem

[0090] A formulação farmacêutica da presente invenção induz efeitos combinados e sinérgicos, os quais permitem uma redução da dosagem de agonistas de 5-HT1 no tratamento de transtornos do movimento, resultando em um risco reduzido de efeitos adversos de tratamento com alta dose de agonistas de 5-HT1.

[0091] De acordo com a presente invenção, os agonistas de 5-HT1 são administrados a indivíduos que necessitem de tratamento em doses farmaceuticamente eficazes. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção é uma quantidade suficiente para curar, prevenir, reduzir o risco de, aliviar ou controlar parcialmente as manifestações clínicas de uma determinada doença ou transtorno do movimento e suas complicações. A quantidade que é eficaz para uma finalidade terapêutica em particular vai depender da gravidade e do tipo do transtorno do movimento bem como do peso e do estado geral do indivíduo.

[0092] A formulação especial ou o comprimido de acordo com a presente invenção pode ser administrado uma vez ou várias vezes ao dia, tal como a partir de 1 até 8 vezes por dia, tal como a partir de 1 até 6 vezes por dia, tal como a partir de 1 até 5 vezes por dia, tal como a partir de 1 até 4 vezes por dia, tal como a partir de 1 até 3 vezes por dia, tal como a partir de 1 até 2 vezes por dia, tal como a partir de 2 até 4 vezes por dia, tal como a partir de 2 até 3 vezes por dia. Em uma modalidade particular, a formulação ou o comprimido é administrado uma vez por dia, tal como duas vezes por dia, por exemplo 3 vezes por dia, tal como 4 vezes por dia, por exemplo 5 vezes por dia, tal como 6 vezes por dia.

[0093] A administração pode ocorrer por um tempo limitado, tal

como de 1 ou 2 dias até 7 dias, por exemplo de 7 dias até 14 dias, tal como de 14 dias até um mês, por exemplo a partir de um mês até vários meses (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses); ou a administração pode ser crônica, o tratamento pode ser crônico a partir do início do diagnóstico, tal como por toda a vida do indivíduo ou contanto que o indivíduo venha a se beneficiar do mesmo, isto é, quando um transtorno do movimento está presente ou enquanto tendo um risco aumentado de desenvolver um transtorno do movimento, tal como durante tratamento com L-DOPA ou outras medicações tais como antipsicóticos, antidepressivos, fármacos antieméticos ou durante a abstinência de determinadas medicações causando um transtorno do movimento.

[0094] Em uma modalidade, a formulação farmacêutica é para ser administrada contanto que esteja presente um transtorno do movimento ou contanto que esteja presente um risco aumentado de desenvolver um transtorno do movimento.

[0095] A administração da formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser administrada a um indivíduo em vários pontos de tempo do tratamento. O tratamento pode ser feito durante um período contínuo, ou em intervalos com períodos intermediários em que a administração é interrompida, reduzida ou alterada. Os períodos de tratamento ou períodos sem tratamento referidos podem variar de extensão, e podem ser de 1 dia até 60 dias, tal como de 1 a 3 dias, de 3 a 6 dias, de 6 a 8 dias, de 8 a 14 dias, de 14 a 21 dias, de 21 a 30 dias, de 30 a 42 dias, de 42 a 49 dias ou de 49 a 60 dias.

[0096] A concentração de cada um dos ingredientes ativos na presente formulação farmacêutica a saber o componente i) um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, e o componente ii) um agonista de 5-HT1A são otimizadas de modo a obter uma dosagem apropriada de cada fármaco.

[0097] Na composição farmacêutica de acordo com a presente in-

venção, a composição em uma modalidade compreenderá o componente i) um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F em uma quantidade de a partir de 0,01 até 100 mg por dosagem; tal como cerca de 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50 ou 100 mg de ingrediente ativo por dosagem. Do mesmo modo, a composição farmacêutica referida invariavelmente compreenderá adicionalmente o componente ii) um agonista de 5-HT1A, em uma modalidade em uma quantidade de a partir de 0,01 até 100 mg por dosagem; tal como cerca de 0,01, 0,05, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50 ou 100 mg de ingrediente ativo por dosagem. Dosagem pode se referir à forma de dosagem, comprimido ou cápsula.

[0098] Em uma modalidade adicional, o componente i) um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F e o componente ii) um agonista de 5-HT1A estão cada um presentes na formulação em uma quantidade de a partir de 0,01 até 0,05 mg, tal como a partir de 0,05 até 0,1 mg, por exemplo 0,1 a 0,5 mg, tal como a partir de 0,5 até 1 mg, por exemplo 1 a 2 mg, tal como 2 a 3 mg, por exemplo 3 a 4 mg, tal como 4 a 5 mg, por exemplo 5 a 7,5 mg, tal como 7,5 a 10 mg, por exemplo 10 a 15 mg, tal como 15 a 20 mg, por exemplo 20 a 30 mg, tal como 30 a 40 mg de ingrediente ativo por dosagem.

[0099] Em uma modalidade particular, a quantidade do componente i) na composição farmacêutica é de cerca de 1 mg e a quantidade do componente ii) na composição farmacêutica é de cerca de 10 mg, em que o componente i) é um triptano tal como zolmitriptano, e o componente ii) é um agonista de 5-HT1A tal como buspirona.

[00100] A dosagem desejada para cada um dos componentes i) e ii) está dentro da faixa de a partir de 0,001 até 100 mg/kg de peso corporal, tal como 0,001 a 0,005 mg/kg, por exemplo 0,005 a 0,01 mg/kg, tal como 0,01 a 0,05 mg/kg, por exemplo 0,05 a 0,1 mg/kg, tal como 0,1 a

0,5 mg/kg, por exemplo 0,5 a 1,0 mg/kg, tal como 1 a 2 mg/kg, por exemplo 2 a 5 mg/kg, tal como 5 a 10 mg/kg, por exemplo 10 a 15 mg/kg, tal como 15 a 20 mg/kg, por exemplo 20 a 30 mg/kg, tal como 30 a 40 mg/kg, por exemplo 50 a 75 mg/kg, tal como 75 a 100 mg/kg de peso corporal.

[00101] Em uma modalidade particular a dosagem do componente i) um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F é entre 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal, tal como 0,001 a 5 mg/kg de peso corporal, tal como 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal.

[00102] Em uma modalidade particular a dosagem do componente ii) um agonista de 5-HT1A é entre 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, tal como 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal, tal como 0,1 a 1 mg/kg de peso corporal.

### **Formulação farmacêutica – excipientes**

[00103] A formulação farmacêutica ou produto de combinação de dose fixa de acordo com a presente invenção compreenderá os ingredientes farmacêuticos ativos (API) conforme detalhado alhures aqui, neste requerimento de patente, bem como um ou mais excipientes.

[00104] Um excipiente é geralmente uma substância farmacologicamente inativa formulada com o ingrediente ativo (API) de uma medicação. Excipientes são comumente usados para aumentar o volume de formulações que contêm ingredientes ativos potentes (portanto frequentemente referidos como "agentes de volume," "enchimentos," ou "diluentes"), de modo a permitir distribuição conveniente e precisa de uma substância de fármacos ao produzir uma forma de dosagem.

[00105] Em uma modalidade, a formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção compreende um ou mais excipientes. O um ou mais excipientes referidos podem agir como um veículo sólido, diluente, agente aromatizante, solubilizante, lubrificante, deslizantes, agente de suspensão, ligante, enchimento, preservante, antiaderentes,

agente umectante, agente desintegrante de comprimido, sorvente, e/ou um material de encapsulação/revestimento.

[00106] A presente formulação farmacêutica compreende no mínimo um excipiente de modo a obter uma formulação adequada tal como uma forma de dosagem para administração por via oral com as características de ER (liberação prolongada) e IR (liberação imediata), respectivamente, conforme desejado.

[00107] Em uma modalidade a formulação farmacêutica de acordo com a invenção compreende no mínimo um tipo de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) também conhecida como hipromelose. A HPMC é usada como um excipiente em formulações de comprimidos e cápsulas para uso oral, onde, dependendo do grau, funciona como um agente de liberação controlada ou como um excipiente de controle da liberação para retardar a liberação de um composto medicinal dentro do trato digestivo. Também é usada como um ligante e como um componente de revestimentos de comprimidos.

[00108] Conforme detalhado alhures, a formulação farmacêutica ou comprimido de acordo com a presente invenção compreende o constituinte da matriz a. compreendendo um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, tal como um triptano, exemplificado por zolmitriptano, e o constituinte b. compreendendo um agonista de 5-HT1A, exemplificado por buspirona.

[00109] O constituinte da matriz a. é formulado para liberar o ingrediente ativo (componente i)) por meio de um procedimento ou taxa liberação controlada, isto é, por liberação prolongada, enquanto o constituinte b. é formulado para liberação imediata do ingrediente ativo (componente ii)).

[00110] Em uma modalidade, o constituinte da matriz a. é uma matriz de núcleo interno, e o constituinte b. é um revestimento externo.

[00111] Em uma modalidade, o constituinte da matriz a. é um com-

ponente ou matriz em uma forma de dosagem bicamada ou em um comprimido bicamada, e o constituinte b. é outro componente ou matriz na mesma forma de dosagem bicamada ou no mesmo comprimido bicamada.

Constituinte da matriz a.

[00112] Em uma modalidade, o constituinte da matriz a. comprehende um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F e um ou mais excipientes de controle da liberação, e opcionalmente um ou mais excipientes adicionais tais como enchimentos, ligantes e lubrificantes.

[00113] Excipientes de controle da liberação podem ser qualquer excipiente de controle da liberação de conhecimento da pessoa versada. Excipientes de controle da liberação (ou agentes de controle da liberação) em uma modalidade podem ser um excipiente selecionado entre o grupo consistindo em hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), metilcelulose, hidroxipropil celulose, acetato succinato de hipromelose, fталato de hipromelose, acetato de celulose, monoestearato de glicerina, monooleato de glicerila, palmitato de glicerila, behenato de glicerila, óleo vegetal hidrogenado, goma guar, álcool polivinílico, alginatos, goma xantano, cera de carnaúba, cera amarela, cera branca, zeína, carragena, carbômeros e agar.

[00114] Em uma modalidade, o constituinte da matriz a. comprehende adicionalmente um enchimento, tal como um enchimento selecionado entre o grupo consistindo em carbonato de cálcio, fosfatos de cálcio, sulfato de cálcio, celulose, acetato de celulose, açúcar compressível, dextrato, dextrina, dextrose, etilcelulose, frutose, isomalte, lactitol, lactose, manitol, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, celulose microcristalina (MCC), polidextrose, alginato de sódio, sorbitol, talco e xilitol.

[00115] Em uma modalidade, o constituinte da matriz a. comprehen-

de adicionalmente um ligante, tal como um ligante selecionado entre o grupo consistindo em acácia, ácido algínico, carbômeros, sódio carboximetilcelulose, carragena, acetato ftalato de celulose, quitosana, copovidona, dextrato, dextrina, dextrose, etilcelulose, gelatina, goma guar, hidroxietil celulose, hidroxietilmelil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil amido, hipromelose, metilcelulose, poloxâmero, polidextrose, óxido de polietileno, povidona, alginato de sódio, sacarose, amido, amido pré-gelatinizado e maltodextrina.

[00116] Em uma modalidade, o constituinte da matriz a. compreende adicionalmente um lubrificante, tal como um lubrificante selecionado entre o grupo consistindo em estearato de cálcio, monoestearato de glicerina, behenato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, lauril sulfato de magnésio, estearato de magnésio, triglicerídeo de cadeia média, ácido palmítico, polietileno glicol, lauril sulfato de sódio, ácido esteárico, talco, sílica, ácido esteárico e estearato de zinco.

[00117] Quaisquer outros excipientes adequados para o propósito da presente invenção e de conhecimento da pessoa versada são considerados englobados pela presente invenção.

[00118] Diferentes graus de HPMC têm diferentes características com respeito a, por exemplo, viscosidade. Deste modo, diferentes HPMCs terão diferentes impactos sobre as taxas de liberação dos ingredientes farmacêuticos ativos embutidos. Além disso, a quantidade de HPMC na formulação, a dureza ou o grau de compressão da formulação em um comprimido, bem como quaisquer revestimentos potenciais, impactarão potencialmente as taxas de liberação dos ingredientes farmacêuticos ativos. As taxas de liberação podem ser determinadas avaliando os perfis de dissolução dos grânulos ou lotes produzidos. Dados de dissolução de fármacos in vitro gerados a partir de experimentos de testes de dissolução podem ser relacionados com da-

dos farmacocinéticos in vivo por meio de correlações in vitro-in vivo (IVIVC). Existem vários equipamentos de dissolução.

[00119] Em uma modalidade, o constituinte da matriz a. compreende um ou mais excipientes. Em uma modalidade, constituinte da matriz a. compreende um ou ambos os excipientes hidroxipropilmetylcelulose (HPMC) e celulose microcristalina (MCC).

[00120] Em uma modalidade particular, o constituinte da matriz a. compreende um ou mais (tal como 2 ou 3) tipos de HPMC. Em uma modalidade a referida HPMC é selecionada entre Methocel K100 e Methocel E4M, preferencialmente compreendendo Methocel E4M (Methocel E4M Premium). Portanto o constituinte da matriz a. pode compreender Methocel K100 e/ou Methocel E4M.

[00121] O excipiente de controle da liberação tal como HPMC do constituinte da matriz a. em uma modalidade está presente em uma quantidade de a partir de 20 a 50%, tal como de 20 a 25%, por exemplo de 25 a 30%, tal como de 30 a 35%, por exemplo de 35 a 40%, tal como de 40 a 45%, por exemplo de 45 a 50% (com respeito ao conteúdo total do constituinte da matriz a. somente – não incluindo o revestimento). Em uma modalidade particular, o excipiente de controle da liberação tal como HPMC está presente em uma quantidade de a partir de 20 a 40%, por exemplo de 25 a 35%, tal como cerca de 30%.

[00122] Em uma modalidade particular, a matriz compreendendo o constituinte a. compreende dois excipientes de controle da liberação. Em uma modalidade particular, HPMC é misturada com celulose microcristalina (MCC) para obter uma matriz de MCC/HPMC. A MCC é em uma modalidade particular Avicel PH 101. O segundo excipiente, tal como MCC, em uma modalidade está presente em uma quantidade de a partir de 50 a 80%, tal como de 50 a 60%, por exemplo de 60 a 65%, tal como de 65 a 70%, por exemplo de 70 a 80% (com respeito ao conteúdo total do constituinte da matriz a. somente - não incluindo

o revestimento). Em uma modalidade particular, a MCC está presente em uma quantidade de cerca de 65%, tal como 65% menos a percentagem da parte composta do ingrediente farmacêutico ativo (API) tal como zolmitriptano.

[00123] Além disso, o constituinte da matriz a. em uma modalidade comprehende talco; um mineral composto de silicato de magnésio hidratado com a fórmula química  $H_2Mg_3(SiO_3)_4$  ou  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ . A quantidade de talco no constituinte da matriz a. pode ser de 1 a 10%, tal como de 1 a 2%, por exemplo de 2 a 3%, tal como de 3 a 4%, por exemplo de 4 a 5%, tal como de 5 a 6%, por exemplo de 6 a 7%, tal como de 7 a 8%, por exemplo de 8 a 9%, tal como de 9 a 10% (com respeito ao conteúdo total da matriz de núcleo interno somente - não incluindo o revestimento). Preferencialmente, talco constitui cerca de 5% do constituinte da matriz a..

[00124] Em uma modalidade o constituinte da matriz a. é prensado para formar um comprimido, com uma dureza de a partir de 40 até 80 N, tal como de 40 a 45 N, por exemplo de 45 a 50 N, tal como de 50 a 55 N, por exemplo de 55 a 60 N, tal como de 60 a 65 N, por exemplo de 65 a 70 N, tal como de 70 a 75 N, por exemplo de 75 a 80 N. Em uma modalidade preferencial, a dureza do comprimido é de cerca de 60 N.

[00125] Para os fins da presente invenção os componentes do constituinte da matriz a. são formulados de modo a otimizar as taxas de liberação de fármaco (não lenta demais nem rápida demais) e obter uma liberação máxima de ingrediente farmacêutico ativo (API) de mais de 70%, preferencialmente de mais de 80% ou mais de 85%, tal como entre 80 a 85%, por exemplo 85 a 90%, tal como cerca de 90%.

[00126] Preferencialmente, em uma modalidade a matriz de núcleo interno referida proporciona no mínimo entre 80 a 90% de liberação do agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F

depois de 12 horas.

Constituinte b.

[00127] Em uma modalidade, o constituinte b. compreende um agonista de 5-HT1A e um ou mais excipientes, tais como um ou mais excipientes de formação de filme, ligantes, enchimentos, desintegrandes ou lubrificantes.

[00128] Excipientes de formação de filme podem ser qualquer excipiente de formação de filme de conhecimento da pessoa versada. Excipientes de formação de filme (ou agentes de formação de filme) em uma modalidade podem ser um excipiente selecionado entre o grupo consistindo em hidroxipropilmetylcelulose (HPMC), metilcelulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, acetato succinato de hipromelose, ftalato de hipromelose, quitosana, copovidona, etilcelulose, gelatina, acetato de celulose, polimetacrilatos, álcool polivinílico e alginatos.

[00129] Em uma modalidade, o constituinte da matriz b. compreende adicionalmente um enchimento, tal como um enchimento selecionado entre o grupo consistindo em carbonato de cálcio, fosfatos de cálcio, sulfato de cálcio, celulose, acetato de celulose, açúcar compressível, dextrato, dextrina, dextrose, etilcelulose, frutose, isomalte, lactitol, lactose, manitol, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, celulose microcristalina (MCC), polidextrose, alginato de sódio, sorbitol, talco e xilitol.

[00130] Em uma modalidade, o constituinte da matriz b. compreende adicionalmente um ligante, tal como um ligante selecionado entre o grupo consistindo em acácia, ácido algínico, carbômeros, sódio carboximetilcelulose, carragena, celulose, acetato ftalato de celulose, quitosana, copovidona, dextrato, dextrina, dextrose, etilcelulose, gelatina, goma guar, hidroxietil celulose, hidroxietilmetyl celulose, hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil amido, hipromelose, metilcelulose, polo-

xâmero, polidextrose, óxido de polietileno, povidona, alginato de sódio, amido, amido pré-gelatinizado, maltodextrina e polímeros sintéticos taois como PVP (polivinilpirrolidona) e PEG (polietileno glicol).

[00131] Em uma modalidade, o constituinte da matriz b. compreende adicionalmente um desintegrante, tal como um desintegrante selecionado entre o grupo consistindo em ácido algínico, alginato de cálcio, alginato de sódio, cálcio carboximetilcelulose, sódio carboximetilcelulose, sódio croscarmelose, crospovidona, goma guar, hidroxipropil celulose, alumínio silicato de magnésio, metilcelulose, celulose microcristalina (MCC), potássio polacrilina, povidona, amido glicolato de amido de sódio ou amido pré-gelatinizado.

[00132] Em uma modalidade, o constituinte da matriz b. compreende adicionalmente um lubrificante, tal como um lubrificante selecionado entre o grupo consistindo em estearato de cálcio, dióxido de silício coloidal, monoestearato de glicerina, behenato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, lauril sulfato de magnésio, estearato de magnésio, triglicerídeo de cadeia média, ácido palmítico, polietileno glicol, dióxido de silício, lauril sulfato de sódio, ácido esteárico, talco e estearato de zinco.

[00133] O constituinte b. em uma modalidade compreende uma HPMC e um agonista de 5HT1A, tal como buspirona. Em uma modalidade particular, a HPMC é Pharmacoat 603. A HPMC em uma modalidade será aplicada ao constituinte cerca de 3% do conteúdo total da forma de dosagem (constituintes a. e b.), tal como entre 0,1 a 10%, por exemplo 0,1 a 1%, tal como 1 a 2%, por exemplo 2 a 3%, tal como 3 a 4%, por exemplo 4 a 5%, tal como 5 a 6%, por exemplo 6 a 7%, tal como 7 a 8%, por exemplo 8 a 9%, tal como 9 a 10%.

[00134] Em uma modalidade, o excipiente, tal como HPMC, do constituinte b. compõe de a partir de 20 a 50% do conteúdo total do constituinte b., tal como a partir de 20 a 30%, 30 a 40%, 40 a 50%.

[00135] Em uma modalidade o constituinte b. é um revestimento, tal como um revestimento sobre uma matriz de núcleo interno do constituinte a. O revestimento referido pode ser aplicado por cobertura ou pulverização de qualquer tipo de conhecimento da pessoa versada.

[00136] O constituinte b. em uma modalidade também pode estar sob a forma de uma matriz, tal como uma matriz sólida tendo características de liberação imediata. As formulações referidas são de conhecimento da pessoa versada.

### **Formulação farmacêutica - componentes**

[00137] Em uma modalidade a presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo

a. um constituinte da matriz com características de liberação prolongada de um ingrediente farmacêutico ativo que é um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F,

em que a referida matriz compreende ou consiste em no mínimo um excipiente de controle da liberação, e um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F.

b. um constituinte com características de liberação imediata de um ingrediente farmacêutico ativo que é um agonista do receptor 5-HT1A,

em que o referido constituinte compreende ou consiste em no mínimo um excipiente, tal como um excipiente de formação de filme, e um agonista do receptor 5-HT1A.

[00138] Em uma modalidade a presente invenção proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo

a. um constituinte da matriz com características de liberação prolongada de um ingrediente farmacêutico ativo que é um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F,

em que a matriz referida compreende ou consiste em no mínimo uma HPMC tal como Methocel E4M e/ou Methocel K100, um ou mais

MCCs tais como Avicel PH 101, talco, e um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F.

b. um constituinte com características de liberação imediata de um ingrediente farmacêutico ativo que é um agonista do receptor 5-HT1A, em que o referido constituinte compreende ou consiste em no mínimo uma HPMC tal como Pharmacoat 603 e um agonista do receptor 5-HT1A.

[00139] Em uma modalidade particular, o referido constituinte da matriz a. está sob a forma de um núcleo interno, e o referido constituinte b. está sob a forma de um revestimento externo.

[00140] Em uma modalidade particular, a formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção compreendendo os constituintes a. e b. compreende ou consiste em

a. 20 a 40% de HPMC, tal como Methocel E4M e/ou Methocel K100,

b. 50 a 70% de MCC, tal como Avicel PH 101,

c. 1 a 10% de talco,

d. 0,1 a 10% de um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, preferencialmente um triptano selecionado entre o grupo consistindo em zolmitriptano, rizatriptano, sumatriptano, naratriptano, almotriptano, frovatriptano e eletriptano,

e. 1 a 20% de um agonista do receptor 5-HT1A, preferencialmente selecionado entre o grupo consistindo em buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befireadol, repinotan piclozotano, osemozotano, flesinoxano, fibanserina e sarizotano,

f. 0,1 a 10% de HPMC, tal como Pharmacoat 603,

em que os componentes a., b., c. e d. estão compreendidos no constituinte da matriz a., e os componentes e. e f. estão compreendidos no constituinte b.

[00141] "Consistindo em" neste contexto pode ser tomado para indicar consistindo essencialmente em.

[00142] Em uma modalidade adicional, a formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção compreendendo os constituintes a. e b. comprehende ou consiste em

a. 25 a 35% de HPMC, tal como Methocel E4M e/ou Methocel K100

b. 55 a 65% de MCC, tal como Avicel PH 101

c. 4 a 6% de talco

d. 0,5 a 1% de um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, preferencialmente um triptano selecionado entre o grupo consistindo em zolmitriptano, rizatriptano, sumatriptano, naratriptano, almotriptano, frovatriptano e eletriptano,

e. 5 a 10% de um agonista do receptor 5-HT1A, preferencialmente selecionado entre o grupo consistindo em buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befireadol, repinotan piclozotano, osemozotano, flesinoxano, fibanserina e sarizotano,

f. 1 a 5% de HPMC, tal como Pharmacoat 603

em que os componentes a., b., c. e d. estão compreendidos no constituinte da matriz a., e os componentes e. e f. estão compreendidos no constituinte b.

[00143] Em uma modalidade particular, a formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção consistindo nos constituintes a. e b. comprehende ou consiste essencialmente ou substancialmente em

a. 27,24% de HPMC, tal como Methocel E4M

b. 58,42% de MCC, tal como Avicel PH 101

c. 4,54% de talco

d. 0,61% de zolmitriptano

e. 6,12% de buspirona

f. 3,06% de HPMC, tal como Pharmacoat 603

[00144] Em uma modalidade particular, a formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção consistindo nos constituintes a. e b. tem um peso de cerca de 165,69 mg e compreende ou consiste essencialmente ou substancialmente em

- a. 45,14 mg de HPMC, tal como Methocel E4M
- b. 96,80 mg de MCC, tal como Avicel PH 101
- c. 7,52 mg de Talco
- d. 1 mg de zolmitriptano
- e. 10,15 mg de buspirona

f. 5,07 mg de HPMC, tal como Pharmacoat 603

[00145] Em uma modalidade, o constituinte da matriz a. da formulação farmacêutica compreende ou consiste em

a. 10 a 50%, tal como 20 a 40%, de HPMC, tal como Methocel E4M e/ou Methocel K100

b. 40 a 80%, tal como 55 a 75% de MCC, tal como Avicel PH 101

c. 1 a 10%, tal como 2 a 8% de talco

g. 0,1 a 5%, tal como 0,5 a 2% de um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, preferencialmente um triptano selecionado entre o grupo consistindo em zolmitriptano, rizatriptano, sumatriptano, naratriptano, almotriptano, frovatriptano e eletriptano.

[00146] Em uma modalidade particular, o constituinte da matriz a. da formulação farmacêutica compreende ou consiste essencialmente ou substancialmente em

a. 30% de HPMC, tal como Methocel E4M e/ou Methocel K100

b. 64,33% de MCC, tal como Avicel PH 101

c. 5% de talco

d. 0,67% de zolmitriptano

[00147] Em uma modalidade particular, o constituinte da matriz a. da formulação farmacêutica tem um total peso de 150 mg e compreende ou consiste essencialmente ou substancialmente em

- a. 45 mg de HPMC, tal como Methocel E4M e/ou Methocel K100
- b. 96,5 mg de MCC, tal como Avicel PH 101
- c. 7,5 mg de talco
- d. 1 mg de zolmitriptano

[00148] Em uma modalidade, o constituinte b. da formulação farmacêutica compreende ou consiste em

- a. 25 a 40% de HPMC, tal como Pharmacoat 603
- b. 60 a 75% de um agonista do receptor 5-HT1A, preferencialmente selecionado entre o grupo consistindo em buspirona, tandospirona, gepirona, alnespirona, binospirona, ipsapirona, perospirona, befireadol, repinotan piclozotano, osemozotano, flesinoxano, flibanserina e sarizotano.

[00149] Em uma modalidade particular, o constituinte b. da formulação farmacêutica compreende ou consiste essencialmente ou substancialmente em

- a. 5 mg de HPMC, tal como Pharmacoat 603
- b. 10 mg de buspirona.

### **Método de preparação**

[00150] A presente invenção proporciona métodos para a preparação da formulação farmacêutica conforme definido aqui, neste requerimento de patente. Em uma modalidade, a formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção compreende uma matriz de núcleo interno e um revestimento externo, e é fabricada por meio de um processo compreendendo as etapas de

- 1) preparação de grânulos misturando (MCC e HPMC) com

(HPMC e o agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, tal como zolmitriptano),

2) mesclagem dos grânulos da etapa 1) com talco,

3) compressão dos grânulos de talco da etapa 2) em um comprimido de matriz,

4) revestimento do comprimido de matriz da etapa 3) com uma solução de (HPMC e um agonista do receptor 5-HT1A tal como buspirona), e

5) secagem do comprimido de matriz revestido da etapa 4).

[00151] O processo de fabricação para a formulação na modalidade de uma matriz ER (liberação prolongada) de núcleo interno e um revestimento externo IR (liberação imediata) é visualizado na figura 8.

[00152] A fabricação de cápsulas compreendendo grânulos ou péletes dos constituintes a. e b. será de conhecimento da pessoa versada.

#### Ingredientes ativos adicionais

[00153] A formulação ou comprimido da presente invenção pode ser combinado com ou compreender um ou mais ingredientes ativos adicionais os quais são entendidos como outros compostos terapêuticos (ingredientes farmacêutico ativos) ou derivados farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00154] Um ingrediente ativo adicional de acordo com a presente invenção pode ser um ou mais agentes selecionados entre o grupo consistindo em agentes que aumentam a concentração de dopamina na fenda sináptica, dopamina, L-DOPA (por exemplo, levodopa) ou agonistas de receptores de dopamina ou derivados dos mesmos. Desse modo, de acordo com a presente invenção, ingredientes ativos adicionais compreendem agonistas de receptores de dopamina, tais como bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolina, apomorfina, lisurida, e derivados dos mesmos.

[00155] Ingredientes ativos adicionais também podem ser selecio-

nados entre o grupo de compostos os quais melhoram sintomas da doença de Parkinson ou os quais são usados para tratamento da doença de Parkinson, tais como inibidores periféricos da transformação de L-DOPA (ou outros profármacos de dopamina) para dopamina, por exemplo inibidores de carboxilase tal como carbidopa ou benserazida, ou antagonistas de NMDA tais como por exemplo amatidina (Symmetrel), inibidores de catecol-O-metil transferase (COMT) tais como por exemplo tolcapona e entacapona, inibidores de MAO-B tais como por exemplo selegilina e rasagilina, moduladores de receptores de serotonina, agonistas de receptores kappa opioides tais como por exemplo TRK-820 ((E)-N-[17-ciclopropilmetil]-4,5a-epóxi-3, 14-di-hidroximorfinan-6β-il]-3-(furan-3-il)-N-metilprop-2-enamida monocloridato), moduladores GABA, moduladores de canais de potássio neuronais tal como flupirtina e retigabina, e moduladores de receptores de glutamato.

[00156] Em uma modalidade preferencial da presente invenção, um ingrediente ativo adicional é um profármaco de dopamina, tal como L-DOPA ou um derivado farmaceuticamente aceitável da mesma. Deste modo, em uma modalidade preferencial, L-DOPA é usada em combinação com um comprimido compreendendo o componente i) e ii), tal como zolmitriptano e buspirona.

[00157] Em uma modalidade da presente invenção, os compostos ou as composições farmacêuticas podem ser combinados com dois ou mais ingredientes ativos adicionais. Os dois ingredientes ativos adicionais referidos podem ser L-DOPA em combinação com um inibidor de carboxilase.

[00158] Deste modo em uma modalidade da presente invenção, os dois ou mais ingredientes ativos adicionais compreendem L-DOPA e carbidopa, ou L-DOPA e benserazida.

[00159] Em outra modalidade, os dois ingredientes ativos adicionais

referidos são L-DOPA em combinação com um inibidor de COMT, em que o inibidor de COMT pode ser tolcapona, ou entacapona.

[00160] Os ingredientes ativos adicionais de acordo com a presente invenção também podem ser incluídos nas mesmas formulações tais como, por exemplo, as formulações de L-DOPA/benserazida sinemet, parcopa, madopar, ou formulações de inibidores de L-DOPA/COMT tais como por exemplo stalevo.

[00161] Em uma modalidade particular uma formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção, compreendendo um ingrediente ativo adicional, é projetada para liberar lentamente o "triptano" por um procedimento de liberação prolongada enquanto o agonista de 5-HT1A é liberado ao mesmo tempo ou antes do segundo ingrediente ativo (por exemplo, L-DOPA) ser liberado.

[00162] O ingrediente ativo adicional em uma modalidade pode estar presente no componente de liberação imediata (constituinte b). também compreendendo um agonista de 5-HT1A, ou pode estar em um componente ou camada separado, tal como um revestimento adicional. Em outra modalidade, o ingrediente ativo adicional está presente no componente de liberação prolongada (constituinte da matriz a). da formulação farmacêutica.

[00163] Em uma modalidade particular, a formulação farmacêutica de acordo com a presente invenção é para ser administrada em combinação com uma preparação separada de L-DOPA ou L-DOPA/benserazida, simultaneamente ou sequencialmente. Em uma modalidade particular, a referida formulação farmacêutica é administrada antes ou simultaneamente com tratamento da preparação separada de L-DOPA ou L-DOPA/benserazida.

### **Kit de partes**

[00164] A presente invenção também proporciona um kit de partes o qual pode ser útil para tratamento de transtornos do movimento con-

forme descrito aqui, neste requerimento de patente.

[00165] Um kit de partes de acordo com a presente invenção compreende uma formulação farmacêutica conforme definido aqui, neste requerimento de patente, para tratamento, prevenção ou alívio de transtornos do movimento. Kits de acordo com a presente invenção possibilitam administração simultânea, sequencial ou separada da formulação especial e de um ou mais ingredientes ativos adicionais conforme descrito aqui, neste requerimento de patente.

[00166] Em uma modalidade preferencial da presente invenção, um ingrediente ativo adicional compreendido em um kit proporcionado pela invenção é um profármaco de dopamina, tal como L-DOPA.

### **Transtornos do movimento**

[00167] A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que possibilita tratamento aprimorado de transtornos do movimento, tais como transtornos os quais são associados com níveis alterados ou reduzidos de dopamina sináptica.

[00168] Em uma modalidade, os transtornos do movimento de acordo com a presente invenção são selecionados entre o grupo consistindo em doença de Parkinson, transtornos do movimento associados com doença de Parkinson tais como bradicinesia, acinesia e discinesia, discinesia induzida por L-DOPA, discinesia tardia, ataxia, acatisia, distonia, tremor essencial, doença de Huntington, mioclonia, síndrome de Rett, síndrome de Tourette, doença de Wilson, discinesias, coreia, doença de Machado-Joseph, síndrome das pernas inquietas, torcicolo espasmódico, geniospasmo ou transtornos do movimento associados com isso.

[00169] Transtornos do movimento de acordo com a presente invenção também podem ser associados com o uso de drogas neurolépticas, doença idiopática, disfunções genéticas, infecções ou outras condições as quais levam a disfunção dos gânglios basais e/ou levam

a níveis alterados de dopamina sináptica.

[00170] A doença de Parkinson é associada com rigidez muscular, tremor, anormalidades posturais, anormalidades de marcha, um retardado do movimento físico (bradicinesia), e em casos extremos uma perda de movimento físico (acinesia). A doença de Parkinson é causada por degeneração e morte de neurônios dopaminérgicos na substantia nigra pars compacta, e leva a regulação disfuncional da neurotransmissão de dopamina.

[00171] Em uma modalidade particular da presente invenção o transtorno do movimento é doença de Parkinson ou transtornos do movimento associados com acinesia, discinesia e bradicinesia, ou transtornos do movimento associados com doença de Parkinson tais como discinesia induzida por L-DOPA. Em uma modalidade preferencial da presente invenção, o transtorno do movimento é discinesia tardia.

[00172] Em outra modalidade da presente invenção, o transtorno do movimento é causado por ou associado com medicação de antipsicóticos tais como haloperidol, droperidol, pimozida, trifluoperazina, amisulprida, risperidona, aripiprazol, asenapina, e zuclopentixol, antidepressivostal como fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, e trazodone, drogas antieméticas tais como bloqueadores da dopamina, por exemplo metoclopramida (reglan) e proclorperazina (compazine).

[00173] Em ainda outra modalidade da presente invenção, o transtorno do movimento é causado por ou associado com abstinência de opioides, barbituratos, cocaína, benzodiazepínicos, álcool, ou anfetaminas.

[00174] É um aspecto da presente invenção proporcionar uma formulação farmacêutica conforme definido aqui, neste requerimento de patente, para utilização em um método para o tratamento de um transtorno do movimento.

[00175] É um aspecto da presente invenção proporcionar uma formulação farmacêutica conforme definido aqui, neste requerimento de patente, para fabricação de um medicamento para o tratamento de um transtorno do movimento.

[00176] Em uma modalidade, a formulação farmacêutica conforme definido aqui, neste requerimento de patente, para utilização em um método para o tratamento de um transtorno do movimento é administrada a um indivíduo que necessite da mesma.

[00177] Um indivíduo que necessite conforme referido aqui, neste requerimento de patente, é um indivíduo que pode se beneficiar da administração de um composto ou de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção. Um indivíduo semelhante pode sofrer de um transtorno do movimento ou pode estar em risco de sofrer de um transtorno do movimento. O indivíduo pode ser qualquer ser humano, do sexo masculino ou do sexo feminino, criança, de meia idade ou idoso. O transtorno do movimento a ser tratado ou prevenido no indivíduo pode se relacionar com a idade do indivíduo, a saúde geral do indivíduo, as medicações usadas para tratar o indivíduo e se ou não o indivíduo tem um histórico prévio de sofrer de doenças ou transtornos que podem ter ou ter induzido transtornos do movimento no indivíduo.

## **Exemplos**

### ***Exemplo I***

[00178] O modelo de rato 6-OHDA conforme descrito abaixo é útil para avaliação de agonistas de 5-HT1 para tratamento de transtornos do movimento associados com a doença de Parkinson e discinesia induzida por L-DOPA. O modelo de rato 6-OHDA foi usado na patente internacional No. WO2012/048710 para mostrar um efeito sinérgico de, entre outros, zolmitriptano e buspirona, e no documento de patente PCT/DK2012/050190 para mostrar adicionalmente um efeito positivo

adicional da administração de zolmitriptano antes da buspirona.

[00179] O presente exemplo 1 é incluído para mostrar o efeito positivo adicional de administrar sequencialmente zolmitriptano antes da buspirona por injeção.

### **O modelo de rato 6-OHDA**

[00180] 6-OHDA (6-hidroxidopamina) é uma neurotoxina que destrói seletivamente neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos e induz uma redução dos níveis de dopamina no cérebro. A administração de L-DOPA a ratos lesionados em 6-OHDA unilateralmente induz movimentos involuntários anormais (AIMs). Estes são movimentos axiais, de membros e orais que ocorrem somente sobre o lado do corpo que é ipsilateral à lesão. Os modelos de rato de AIMs têm sido demonstrados úteis porque respondem a uma série de fármacos os quais têm sido demonstrados para suprimir discinesia (inclusive a doença de Parkinson) em humanos.

### **Procedimento do teste:**

[00181] Animais: 90 ratos Sprague-Dawley machos experimentalmente naïve, com peso corporal de 200 a 250 g da Shanghai SLAC Co. Ltd. chegam ao laboratório no mínimo 1 semana antes do teste comportamental. Os ratos são alojados em grupos de n=2/ gaiola. Os animais têm acesso à vontade à ração padrão para roedores e água. Os ambientes de alojamento dos animais e de teste são mantidos sob condições ambientais controladas e estão em estreita proximidade uns dos outros. Os ambientes de alojamento dos animais ficaram em um ciclo de 12 horas de luz por 12 horas de escuridão com as luzes acessas às 6:00 da manhã e mantidos a 21°C (70°F) (faix a de: 20 a 22°C (68 a 72°F)) com uma faixa de umidade de 20 a 40%. Os ambientes de teste são mantidos a 20 a 22°C (68 a 72°F) com u ma faixa de umidade de 20 a 40%.

[00182] Lesões denervantes com DA (dopamina) são realizadas por

injeção unilateral de 6-OHDA no caminho nigroestriatal ascendente. Os ratos foram anestesiados com sódio pentobarbital a 40 mg/kg (i.p.). e posicionados em um quadro estereotáctico. 6-OHDA é injetada no feixe DA ascendente direito nas seguintes coordenadas (em mm) em relação ao bregma e à dural: (1) posição da barra de dentes -2,3, A = -4,4, L = 1,2, V = 7,8, (7,5 ug de 6-OHDA), (2) posição da barra de dentes +3,4, A = -4,0, L = 0,8, V = 8,0 mm (6 ug de 6-OHDA). As injeções de neurotoxina são realizadas em uma taxa de 1 ul/min, e a cânula de injeção é deixada no local por um adicional de 2 a 3 minutos depois disso. Duas semanas depois da cirurgia os ratos com lesões quase completas (>90%) são selecionados por meio de um teste de rotação induzido por anfetamina. Os animais são colocados em bacias de plástico Perspex (de 30 cm de diâmetro) e o comportamento rotacional (voltas de 360°) é registrado por um rotômetro automático por 90 min depois da injeção i.p. de 2,5 mg/kg de sulfato de d-anfetamina. Animais apresentando 56 voltas corporais totais/ min em direção ao lado da deficiência de DA são incluídos no estudo. Em seguida os animais são alocados em dois subgrupos bem combinados (de acordo com a rotação de anfetamina) e recebem diariamente tratamento conforme descrito abaixo.

### **Fármacos e regimes de tratamento**

#### **Tratamento com fármacos:**

[00183] Éster metílico de L-DOPA (Sigma-Aldrich, Alemanha) é administrado na dose de 6 mg/kg, combinado com 15 mg/kg de HCl de benserazida (Sigma-Aldrich, Alemanha). Tratamento crônico com esta dose de L-DOPA e benserazida é administrado por 3 semanas a todos os ratos com boas lesões de modo a induzir um desenvolvimento gradual de movimentos semelhantes a discinéticos. Depois disso, os ratos que não tenham desenvolvido discinesia são excluídos do estudo, e os ratos com um escore cumulativo de movimentos involuntários anor-

mais (AIMs)  $\geq$  28 pontos durante cinco sessões de teste (gravidade da discinesia  $\geq$  grau 2 em cada um dos escores axial, de membros e orolingual) são mantidos em um regime de tratamento de fármaco de no mínimo duas injeções de L-DOPA/benserazida por semana de modo a manter escores estáveis de movimentos involuntários anormais. Os ratos selecionados são alocados a grupos de 9 a 12 animais cada, os quais são balanceados com respeito à gravidade dos movimentos involuntários anormais induzidos por L-DOPA. Os animais são em seguida tratados com o fármaco e combinações de fármaco conforme descrito abaixo.

### **Prevenção:**

[00184] No estudo de prevenção os ratos são tratados com éster metílico de L-DOPA (6 mg/kg i.p. mais benserazida 15 mg/kg) em combinação com buspirona (0,5 a 10 mg/kg) e zolmitriptano (0,5 mg/kg a 20 mg/kg i.p.) por 3 semanas. Ao final deste tratamento (período de tratamento 1), os animais receberam uma baixa dose de apomorfina (0,02 mg/kg, s.c.) e foram testados para movimentos involuntários anormais induzidos por apomorfina de modo a investigar o estado de sensibilização dos receptores de DA. Em seguida os tratamentos são continuados de modo que os animalis são tratados somente com L-DOPA por um adicional de duas semanas (período de tratamento 2). Os animais são injetados diariamente e testados a cada segundo dia para discinesia induzida por L-DOPA por todos os períodos experimentais 1 e 2 e em seguida sacrificados para análise HPLC de DA, serotonina e metabólitos.

[00185] De modo a determinar os efeitos de doses específicas de uma combinação de buspirona e zolmitriptano, foi usada a seguinte configuração de grupo:

Veículo: (salina, i.p., 30 min antes de L-DOPA, n = 6)

Buspirona (0,5 mg/kg, por via intra peritoneal (i.p.), n = 6)

Buspirona (0,5 mg/kg i.p). + Zolmitriptano (From Damas-beta, Cat. No. TSP76106 Lot. No. T4903TSP76106,3 mg/kg i.p).

Buspirona (0,5 mg/kg i.p). + Zolmitriptano (10 mg/kg i.p).

Buspirona (1 mg/kg i.p). + Zolmitriptano (10 mg/kg i.p).

Zolmitriptano foi administrado 35 minutos antes de L-DOPA enquanto a buspirona foi administrada 30 minutos antes de L-DOPA.

Movimentos involuntários anormais induzidos por L-DOPA e teste de triagem de drogas

[00186] As classificações de movimentos involuntários anormais (AIMs) são realizadas por um investigador que foi mantido sem informações do tratamento farmacológico administrado a cada rato (ligado experimentalmente). De modo a quantificar a gravidade dos movimentos involuntários anormais, os ratos são observados individualmente em suas gaiolas padrão a cada 20º. minuto em 20 a 180 min depois de uma injeção de I- DOPA. Os movimentos involuntários anormais são classificados em quatro subtipos:

(A) Movimentos involuntários anormais axiais, isto é, torsão distônica ou coreiforme do tronco e do pescoço em direção ao lado contralateral à lesão. Em casos brandos: flexão lateral do pescoço ou movimentos torsionais do tronco superior em direção ao lado contralateral à lesão. Com injeção repetida de L-DOPA, este movimento pode se desenvolver em uma torsão axial semelhante a distonia pronunciada e contínua.

(B) Movimentos involuntários anormais dos membros, isto é, movimentos espasmódicos e/ou distônicos do membro anterior contralateral à lesão. Em casos brandos: movimentos de caminhada hipercinéticos e espasmódicos do membro anterior contralateral à lesão, ou pequenos movimentos circulares do membro anterior a e a partir do focinho. À medida que a gravidade da discinesia aumenta (o que geralmente ocorre com administração repetida de L-DOPA), os movimen-

tos anormais aumentam de amplitude, e assumem características distônicas e hipercinéticas mistas. Movimentos distônicos são causados por cocontração sustentada de músculos agonistas/antagonistas; eles são lentos e forçam um segmento corporal para posições não naturais. Movimentos hipercinéticos são de velocidade e direção rápida e irregular. Algumas vezes o membro anterior não apresenta movimentos irregulares, mas se torna envolvido em uma postura distônica contínua, a qual também é classificada de acordo com o tempo durante o qual é expressada.

(C) Movimentos involuntários anormais orolinguais, isto é, espasmos dos músculos orofaciais, e eclosões de movimentos mastigatórios vazios com protrusão da língua em direção ao lado contralateral à lesão. Esta forma de discinesia afeta os músculos faciais, a língua, e os músculos mastigatórios. É reconhecível como eclosões de movimentos mastigatórios vazios, acompanhados em um grau variável por abertura da mandíbula, translocações laterais da mandíbula, espasmos dos músculos faciais, e protrusão da língua em direção ao lado contralateral à lesão. Em sua gravidade extrema, este subtipo de discinesia envolve todos os grupos musculares acima com notável potência, e também pode se tornar complicado por mordedura auto-mutilativa da pele do membro anterior contralateral à lesão (facilmente reconhecível pelo fato de que um ponto redondo da pele se torna desnutrido de pelo).

(D) Movimentos involuntários anormais (AIMs) locomotivos, isto é, locomoção aumentada com tendência para o lado contralateral. O último subtipo de movimento involuntário anormal foi registrado em conformidade com a descrição original da escala de movimentos involuntários anormais dos ratos, embora tenha sido posteriormente estabelecido que movimentos involuntários anormais locomotivos não proporcionam uma medida específica de discinesia, mas ao contrário pro-

porcionam um correlato de comportamento de giro contralateral em roedores com lesões de 6-OHDA unilaterais.

[00187] Cada um dos quatro subtipos é classificado em uma escala de gravidade de 0 a 4, onde 0 = ausente, 1 = presente durante menos de metade do tempo de observação, 2 = presente por mais da metade do tempo de observação, 3 = presente todo o tempo mas supressível por estímulos externos, e 4 = presente todo o tempo e não supressível por estímulos externos. Movimentos involuntários anormais axiais, dos membros e orolinguais são considerados modulados em um modo similar por todas as substâncias testadas.

[00188] Os ratos foram testados para movimentos involuntários anormais usando a soma de escores de movimentos involuntários anormais locomotivos (LO), oraxiais (AX), dos membros (LI), e orolinguais (OL) por sessão de teste para análises estatísticas. Os resultados do teste de triagem de fármaco são apresentados na figura 2 e é demonstrado que buspirona (0,5 mg/kg i.p). em combinação com zolmitriptano (3 mg/kg i.p. ou 10 mg/kg i.p) ou buspirona (1,0 mg/kg i.p). em combinação com zolmitriptano (10 mg/kg i.p) reduziu significativamente a discinesia induzida por L-DOPA. Quando administrada isolada, buspirona (0,5 mg/kg i.p). somente reduziu parcialmente os movimentos involuntários anormais.

## **Exemplo II**

[00189] O presente estudo descreve a avaliação de zolmitriptano e tandospirona no modelo de ratos 6-OHDA.

[00190] Animais: 67 ratos machos Sprague-Dawley (criados em casa, originalmente do SLAC Laboratory Animal Co. Ltd) com 9 semanas de idade com peso corporal de 200 a 250 g da Shanghai SLAC Co. Ltd. chegaram no laboratório no mínimo 1 semana antes do teste comportamental. Os ratos foram alojados em grupos de n = 2/ gaiola. Os animais tiveram acesso à vontade à ração padrão para roedores e

água. Os ambientes de alojamento dos animais e de teste são mantidos sob condições ambientais controladas e estão em estreita proximidade uns dos outros. Os ambientes de alojamento dos animais ficaram em um ciclo de 12 horas de luz por 12 horas de escuridão com as luzes acesas às 6:00 da manhã e mantidos a 21°C (70°F) (faixa de: 20 a 22°C (68 a 72°F)) com uma faixa de umidade de 20 a 40%. Os ambientes de teste foram mantidos a 20 a 22°C (68 a 72°F) com uma faixa de umidade de 20 a 40%.

[00191] Cirurgia de lesão de 6-OHDA: Lesões denervantes de dopamina (DA) foram realizadas por injeção unilateral de 6-OHDA no caminho nigroestriatal ascendente conforme detalhado no Exemplo I. Depois de recuperação da cirurgia, ratos com lesões quase completas (>90%) foram selecionados por meio de um teste de rotação induzida por apomorfina. Injeção i.p. de 0,5 mg/kg de apomorfina - HCl (Sigma) em salina provocou giro contralateral, o qual é considerado como sendo o resultado de hipersensibilidade denervada de receptores de DA no lado da lesão. O compostamento rotacional em resposta a agonistas de DA se correlaciona a grosso modo com a gravidade da lesão. A quantificação da resposta rotacional foi realizada em ratos contando as voltas em 30 minutos. Ratos com escore rotacional  $\geq$  6 voltas/ min foram selecionados para os próximos testes. Os animais foram em seguida alocados em dois subgrupos bem-combinados (de acordo com a rotação da anfetamina) e receberam tratamento diariamente conforme descrito abaixo.

[00192] Fármacos e regimes tratamento: Éster metílico de L-DOPA combinado com HCl de benserazida foi administrado conforme detalhado no Exemplo I.

[00193] Movimentos involuntários anormais (AIMs) induzidos por L-DOPA e teste de triagem de fármacos

[00194] Os ratos foram testados para movimentos involuntários a-

normais conforme descrito acima no Exemplo I. De modo a determinar os efeitos de doses específicas de uma combinação de tandospirona e zolmitriptano, foi usada a seguinte configuração de grupos:

1. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes do teste); Veículo: (10% de tween80, i.p., 30 min antes do teste, n = 8)
2. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes do teste); tandospirona (1 mg/kg, i.p., 30 min antes do teste, n = 8)
3. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes do teste); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 30 min antes do teste, n = 8)
4. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes do teste); tandospirona (1 mg/kg, i.p., 30 min antes do teste, n = 8) + zolmitriptano (10 mg/kg, i.p., 30 min antes do teste, n = 8)
5. L-DOPA 6 mg/kg (20 min antes do teste); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 30 min antes do teste, n = 8) + zolmitriptano (10 mg/kg, i.p., 30 min antes do teste, n = 8)

[00195] Os ratos foram alocados aleatoriamente a 5 grupos, os quais foram balanceados com seu escore de movimentos involuntários anormais totais do teste de pré-triagem.

[00196] Os resultados do teste de triagem de fármacos são apresentados na figura 3 e mostraram que tandospirona (1 mg/kg i.p. e 2 mg/kg i.p.) reduz parcialmente e brevemente os movimentos involuntários anormais enquanto que uma combinação entre a tandospirona (1 mg/kg i.p. e 2 mg/kg i.p.) com zolmitriptano (10 mg/kg i.p.) reduziu significativamente a discinesia induzida por L-DOPA com uma duração da ação prolongada.

### **Exemplo III**

[00197] O presente estudo descreve a avaliação de zolmitriptano e buspirona no modelo de rato 6-OHDA, administrados simultaneamente ou sequencialmente.

[00198] Animais: 45 ratos machos Sprague-Dawley (criados em ca-

sa, originalmente da SLAC Laboratory Animal Co. Ltd) com peso corporal de 390 a 535 g foram alojados em grupos de n = 2/ gaiola. Os animais tiveram acesso à vontade à ração padrão para roedores e água.

[00199] O procedimento de dosagem foi realizado por cientistas designados os quais não estavam envolvidos nas classificações de movimentos involuntários anormais (AIMs). Zolmitriptano foi dosado 11 min, 2 h, e 5 h antes das classificações de AIMs por injeção s.c. individualmente de acordo com a configuração do grupo. Buspirona foi dosada 11 min antes das classificações de AIMs por injeção s.c.. A mistura de L-DOPA (8 mg/kg) e Benserazida (15 mg/kg) foi dosada 10 min antes das classificações de AIMs. Injeções s.c. foram aplicadas sobre cada um dos lados do dorso dos ratos.

[00200] As classificações de movimentos involuntários anormais foram realizadas conforme detalhado no Exemplo I. Para cada rato, um escore foi administrado a cada subtipo de AIMs (Lo, Li, Ax e OI) em cada ponto do tempo. Os movimentos involuntários anormais (AIMs) totais foram somados a partir dos escores de Li, Ax e OI em cada ponto do tempo. A soma de AIMs totais foi calculada somando os movimentos involuntários anormais totais de todos os pontos do tempo. Os dados foram expressados como média ± desvio padrão da média e analisados com ANOVA one way seguido por testes de Newman-Keuls post hoc ou t-testes não pareados. Os dados foram analisados e grafados por Graph Pad Prism 5.

#### **Exemplo IV**

[00201] O presente estudo descreve a avaliação de zolmitriptano e tandospirona no modelo de rato 6-OHDA conforme descrito nos Exemplos I e II.

[00202] Movimentos involuntários anormais (AIMs) induzidos por L-DOPA e teste de triagem de fármacos

[00203] Os ratos foram testados para movimentos involuntários anormais conforme descrito acima no Exemplo I. De modo a determinar os efeitos do tempo de administração de combinações de tandospirona e zolmitriptano, é usada a seguinte configuração de grupos:

1. L-DOPA (6 mg/kg s.c, 20 min antes do teste); Veículo: (10% de tween80, i.p., 30 min antes do teste, n = 8).

2. L-DOPA (6 mg/kg s.c, 20 min antes do teste); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 25 min antes do teste, n = 8) + zolmitriptano (10 mg/kg, i.p., 60 min antes do teste, n = 8).

3. L-DOPA (6 mg/kg s.c, 20 min antes do teste); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 25 min antes do teste, n = 8) + zolmitriptano (3 mg/kg, i.p., 60 min antes do teste, n = 8).

4. L-DOPA (6 mg/kg s.c, 20 min antes do teste); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 25 min antes do teste, n = 8) + zolmitriptano (3 mg/kg, i.p., 25 min antes do teste, n = 8).

[00204] Os ratos são alocados aleatoriamente a 4 grupos, os quais são balanceados com seu escore de movimentos involuntários anormais totais do teste de pré-triagem.

[00205] Os resultados do teste de triagem de fármacos mostram que tandospirona (2 mg/kg i.p.). em combinação com zolmitriptano (10 mg/kg i.p). reduziu significativamente a discinesia induzida por L-DOPA em particular quando zolmitriptano é adicionado antes da tandospirona.

## **Exemplo V**

[00206] O presente estudo descreve a avaliação de zolmitriptano e buspirona no modelo de rato 6-OHDA conforme descrito nos Exemplos I e II.

[00207] Movimentos involuntários anormais (AIMs) induzidos por L-DOPA e teste de triagem de fármacos

[00208] Os ratos são testados para movimentos involuntários anor-

mais conforme descrito acima no Exemplo I. De modo a determinar os efeitos do tempo de administração de combinações de buspirona e zolmitriptano, é usada a seguinte configuração de grupos:

1. L-DOPA (6 mg/kg, s.c, 20 min antes do teste); Veículo: (10% de tween80, s.c, 25 min antes do teste, n = 6).

2. L-DOPA (6 mg/kg, s.c, 20 min antes do teste); buspirona (0,5 mg/kg, s.c, 25 min antes do teste, n = 6) + zolmitriptano (3 mg/kg, s.c, 45 min antes do teste, n = 6).

3. L-DOPA (6 mg/kg, s.c, 20 min antes do teste); buspirona (0,5 mg/kg, s.c, 25 min antes do teste, n = 6) + zolmitriptano (3 mg/kg, s.c, 60 min antes do teste, n = 6).

4. L-DOPA (6 mg/kg, s.c, 20 min antes do teste); buspirona (0,5 mg/kg, s.c, 25 min antes do teste, n = 6) + zolmitriptano (3 mg/kg, s.c, 25 min antes do teste, n = 6).

[00209] Os ratos são alocados aleatoriamente a 4 grupos, os quais são balanceados com seu escore de movimentos involuntários anormais totais do teste de pré-triagem.

[00210] Os resultados do teste de triagem de fármacos mostram que a tandospirona (0,5 mg/kg s.c). em combinação com zolmitriptano (3mg/kg i.p). reduziu significativamente a discinesia induzida por L-DOPA em particular quando zolmitriptano é adicionado antes da tandospirona.

## **Exemplo VI**

[00211] O presente estudo descreve a avaliação de liberação gradual de zolmitriptano e ou buspirona ou tandospirona no modelo de rato 6-OHDA conforme descrito no Exemplo I.

[00212] De modo a determinar os efeitos de liberação gradual e contínua de zolmitriptano em combinações com ou buspirona ou tandospirona, são realizados os seguintes tratamentos:

[00213] Os ratos são alocados aleatoriamente a 5 grupos, os são

balanceados com seu escore de movimentos involuntários anormais totais do teste de pré-triagem.

[00214] Ratos adultos são infundidos com administração contínua de zolmitriptano através de uma minibomba Alzet®minipump colocada subcutaneamente no pescoço. A bomba é enchida com zolmitriptano ou veículo de acordo com as instruções do fabricante permitindo um fluxo contínuo de fármaco na faixa de 10 a 50 mg/kg por 14 dias. O efeito da liberação é testado conforme descrito no exemplo xx, e especificado abaixo:

1. L-DOPA (6 mg/kg, s.c, 20 min antes do teste); Vehicle: (10% de tween80, s.c, 25 min antes do teste, n = 6).
2. L-DOPA (6 mg/kg, s.c, 20 min antes do teste); buspirona (0,25 mg/kg, s.c, 25 min antes do teste, n = 6).
3. L-DOPA (6 mg/kg, s.c, 20 min antes do teste); buspirona (0,5 mg/kg, s.c, 25 min antes do teste, n = 6)
4. L-DOPA (6 mg/kg s.c, 20 min antes do teste); tandospirona (1 mg/kg, i.p., 25 min antes do teste, n = 6)
5. L-DOPA (6 mg/kg s.c, 20 min antes do teste); tandospirona (2 mg/kg, i.p., 25 min antes do teste, n = 6).

[00215] Os resultados do teste de triagem de fármacos mostram que tanto buspirona quanto tandospirona nas doses descritas acima reduziram significativamente a discinesia induzida por L-DOPA e que o efeito em animais com infusão estável de zolmitriptano através de mini-bombas dispostas subcutaneamente teve um maior benefício em termos de redução de movimentos involuntários anormais.

### **Exemplo VII**

[00216] O presente estudo descreve a avaliação de rizatriptano e buspirona no modelo de rato 6-OHDA conforme descrito nos Exemplos I e II.

[00217] Movimentos involuntários anormais (AIMs) induzidos por L-

### DOPA e teste de triagem de fármacos

[00218] Os ratos são testados para movimentos involuntários anormais conforme descrito acima no Exemplo I.

[00219] De modo a determinar os efeitos do tempo de administração de combinações de buspirona e rizatriptano, é usada a seguinte configuração de grupos:

1. L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, s.c. 10 min antes do teste;

2. Buspirona 0,35 mg/kg, s.c; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, sc; todos os compostos 10 min antes do teste.

3. Buspirona 0,35 mg/kg, s.c. + rizatriptano 10 mg/kg, s.c.; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, s.c; todos os compostos 10 min antes do teste.

4. Rizatriptano 3 mg/kg, s.c, 2 horas antes do teste + Buspirona 0,35 mg/kg, s.c., 10 min antes do teste; L-DOPA 6 mg/kg + 15 mg/kg de benserazida, s.c.; 10 min antes do teste.

[00220] Os ratos são alocados aleatoriamente a 4 grupos, os quais são balanceados com seu escore de movimentos involuntários anormais totais do teste de pré-triagem.

[00221] Os resultados do teste de triagem de fármacos mostram que rizatriptano em combinação com buspirona reduz a discinesia induzida por L-DOPA e que rizatriptano administrado antes da buspirona reduz os movimentos involuntários anormais.

### **Exemplo VIII**

[00222] Pode ser testada a formulação combinada de liberação prolongada de um agonista do receptor 5HT1B, 5-HT1D e/ou 5-HT1F e liberação imediata de um agonista de receptor 5-HT1A.

[00223] De modo a determinar o potencial para um regime de dosagem de acordo com a presente invenção, as formulações podem ser administradas a ratos em modelos pré-clínicos de transtornos do mo-

vimento tais como discinesia induzida por L-DOPA. Um modelo da mesma é o modelo de doença de Parkinson em rato induzida por 6-OHDA em que a discinesia é determinada medindo os movimentos involuntários anormais (AIM).

[00224] Um modo para avaliar o potencial de uma formulação de liberação prolongada de um agonista do receptor 5HT1B, 5-HT1D e/ou 5-HT1F é dosar o agonista (por exemplo, zolmitriptano) bem antes do agonista de 5-HT1A (por exemplo, buspirona) (por exemplo, 2 a 5 horas) de modo que a 'cauda' da curva de eliminação de, por exemplo, zolmitriptano simula a liberação de dose fixa e baixa de uma formulação de liberação prolongada.

[00225] Outro modo para determinar o potencial para um regime de dosagem semelhante é dosar o agonista do receptor 5HT1B, 5-HT1D e/ou 5-HT1F (por exemplo, zolmitriptano) por administração contínua através de uma bomba (tal como uma minibomba Alzet®minipump) disposta subcutaneamente no pescoço dos ratos no modelo de rato 6-OHDA de discinesia induzida por L-DOPA. A bomba é preenchida com o agonista 5-HT1B/D/F (por exemplo, zolmitriptano) de acordo com as instruções do fabricante permitindo um fluxo contínuo de fármaco na faixa de 0,5 a 50 mg/kg/dia por 14 dias. O agonista de 5-HT1A é adicionado dosando o composto, por exemplo, por administração iv, po, ou sc, e os efeitos combinados testados (isto é, efeito sobre os movimentos involuntários anormais).

[00226] A concentração plasmática de ambos os fármacos pode ser prontamente medida por meio de técnicas convencionais.

[00227] Para as formulações combinadas de liberação prolongada de um agonista do receptor 5HT1B, 5-HT1D e/ou 5-HT1F e liberação imediata de um agonista de receptor 5-HT1A, pode ser determinado que a concentração do agonista do receptor 5HT1B, 5-HT1D e/ou 5-HT1F é relativamente estável e baixa, e que a concentração do ago-

nista do receptor 5-HT1A é um bolus ou pico.

### **Exemplo IX**

[00228] As concentrações plasmáticas como uma função do tempo depois da administração dos fármacos da presente invenção podem ser determinadas por estudos farmacocinéticos.

[00229] Ratos machos Sprague-Dawley (200 a 300 g) são usados para os estudos farmacocinéticos, depois de aclimatação por 5 dias depois da chegada.

[00230] Buspirona (0,04 mg/mL) e zolmitriptano (2,0 mg/mL) são dissolvidos em formulações separadas consistindo em hidroxil-propil beta ciclodextrina aquosa a 10%, pH 6. Zolmitriptano (10 mg/kg) é administrado por via s.c. aos ratos na hora 0 min e Buspirona (0,2 mg/kg) é em seguida dosada por via s.c. na hora 30 min.

[00231] Os perfis de concentração plasmática – tempo de buspirona e zolmitriptano são determinados a partir de amostras de sangue colhidas serialmente a partir de um cateter implantado cirurgicamente na artéria carótida em ratos. Depois da administração de zolmitriptano, 9 amostras de sangue seriais (-200 µL) são colhidas de cada rato no momento de 10, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 360 min.

[00232] Amostras de sangue são coletadas em tubos revestidos com EDTA e centrifugadas por 10 min a 4°C depois do que o plasma é transferido para frascos frescos e armazenados a -80°C.

[00233] A quantificação da buspirona e do zolmitriptano é realizada com cromatografia líquida, espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS). Uma curva padrão consiste em 8 padrões de calibração (1 a 500 ng/ml para a buspirona e 1 a 3000 ng/ml para o zolmitriptano, respectivamente) para o método de LC-MS/MS usado para quantificação.

### **Exemplo X - Desenvolvimento e avaliação de um produto de combinação de dose fixa**

[00234] O objetivo do estudo foi desenvolver um produto de combi-

nação de dose fixa com um comprimido de matriz de núcleo de liberação controlada (CR) contendo 1 mg de zolmitriptano (perfil de liberação de fármaco até 12 horas), e uma dose de buspirona de 10 mg de liberação imediata (IR) na camada de película do comprimido. O desenvolvimento da granulação de zolmitriptano CR e a produção de comprimidos foram realizados em paralelo com o desenvolvimento do revestimento de bispirona IR.

[00235] O processo de fabricação compreendeu várias etapas de fabricação com produtos intermediários (granulação, mesclagem, produção de comprimidos e revestimento), cada produto tendo um número de lote conforme descrito na tabela 1, e uma composição conforme delineado na tabela 2 (comprimidos de zolmitriptano não revestidos) e na tabela 3 (comprimidos de zolmitriptano revestidos):

<i>Etapa de fabricação:</i>	Granulação	Mesclagem	Produção de comprimidos	Revestimento
<i>Números dos lotes</i>	→			
	-	-	0408/2012*	0475/2012
	-	-	0408/2012*	0476/2012
	-	-	0408/2012*	0477/2012
	0489/2012	-	-	-
	0492/2012	-	-	-
	0493/2012	0509/2012	0510/2012	-
	0530/2012	0532/2012	0533/2012	-
	0531 /2012	0534/2012	0535/2012	-
	0545/2012	0549/2012	0550/2012	-
	0546/2012	0551/2012	0552/2012	-
	0547/2012	0553/2012	0554/2012	0584/2012
	0548/2012	0555/2012	0556/2012	0585/2012
	0573/2012	0574/2012	0575/2012	0586/2012
	0576/2012	0577/2012	0578/2012	0587/2012
	0590/2012	0612/2012	0613/2012	0614/2012

**Tabela 1:** Tabela de correspondência entre lotes das diferentes etapas de fabricação. \* Comprimidos de Placebo (121 mg) em estoque no fabricante (Glatt)

<i>Números dos lotes</i>	0510/2012	0533/2012	0535/2012	0550/2012	0552/2012	0554/2012	0556/2012	0575/2012	0578/2012	0613/2012
<i>Ingredientes</i>	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Methocel K100 Premium	50,00	-	25,00	30,00	35,00	-	-	-	-	-
Pharmacoat 603	-	25,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Methocel E4M Premium	-	-	-	-	-	25,00	30,00	40,00	50,00	30,00
Avicel PH 101	44,33	69,33	69,33	64,33	59,33	69,33	64,33	54,33	44,33	64,33
Zolmitriptano	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67
Talco	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Total*	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<i>Números dos lotes</i>	0510/2012	0533/2012	0535/2012	0550/2012	0552/2012	0554/2012	0556/2012	0575/2012	0578/2012	0613/2012
<i>Ingredientes</i>	(mg)									
Methocel K100 Premium	75,00	0,00	37,50	45,00	52,50	-	-	-	-	-
Pharmacoat 603	-	37,50	-	-	-	-	-	-	-	-
Methocel E4M Premium	-	-	-	-	-	37,50	45,00	60,00	75,00	45,00
Avicel PH 101	66,50	104,00	104,00	96,50	89,00	104,00	96,50	81,50	66,50	96,50
Zolmitriptano	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Talco	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Total*	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00

**Tabela 2:** Composição dos comprimidos de zolmitriptano não revestidos testados em dissolução

\* peso-alvo dos comprimidos fabricados (mg)

<i>Números dos lotes</i>	0584/2012	0585/2012	0586/2012	0587/2012	0614/2012**
Ingredientes	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Pharmacoat 603	3,20	2,95	2,94	3,22	3,06
Methocel E4M Premium	24,20	29,12	38,82	48,39	27,24
Avicel PH 101	67,12	62,44	52,73	42,90	58,42
Talco	4,84	4,85	4,85	4,84	4,54
Zolmitriptano	0,65	0,65	0,65	0,65	0,61
Buspirona	-	-	-	-	6,12
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<i>Números dos lotes</i>	0584/2012	0585/2012	0586/2012	0587/2012	0614/2012
Ingredientes	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Pharmacoat 603	4,98	4,53	4,52	5,05	5,07
Methocel E4M Premium	37,67	44,74	59,63	75,80	45,14
Avicel PH 101	104,48	95,93	80,99	67,21	96,80
Talco	7,53	7,46	7,45	7,58	7,52
Zolmitriptano	1,00	0,99	0,99	1,01	1,00
Buspirona	-	-	-	-	10,15
Total***	155,67	153,65	153,59	156,65	165,69

**Tabela 3:** Composição dos comprimidos de Zolmitriptano revestidos com placebo ou com Buspirona testados em dissolução

\*\*: protótipo 1 remetido para estudos com macacos

\*\*\*: peso médio dos comprimidos revestidos ao final do processo de revestimento (incluindo secagem dos comprimidos revestidos)

[00236] Desenvolvimento dos grânulos de Zolmitriptano CR e comprimidos correspondentes:

[00237] A estratégia de desenvolvimento para obter um perfil de zolmitriptano CR apropriado consistiu em fabricar primeiro grânulos de zolmitriptano contendo o API (ingrediente farmacêutico ativo) combinado com celulose microcristalina (MCC, grau Avicel PH101) e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e para comprimir os grânulos obtidos em alguns comprimidos de matriz com 5% de talco.

[00238] De modo a projetar uma taxa de liberação de fármaco apropriada para zolmitriptano, diferentes graus de HPMC apresentando viscosidade diferente (Pharmacoat 603, Methocel K100 e Methocel E4M) foram testados em diferentes quantidades. Somente um único grau de HPMC foi testado a cada vez em uma formulação.

[00239] As suspensões para pulverização usadas para os processos de granulação continham uma pequena fração da quantidade HPMC a estar presente nos grânulos ou comprimidos finais. Com exceção da granulação de placebo, toda a quantidade de zolmitriptano foi dispersada a cada vez junto com HPMC nas suspensões para pulverização. As suspensões HPMC/zolmitriptano foram pulverizadas sobre as misturas contendo a MCC e o resto da HPMC (sempre do mesmo grau da adicionada na suspensão para pulverização). A quantidade de líquido pulverizado foi calculada antes do processo para atingir uma composição predeterminada nos grânulos secos finais e nos comprimidos correspondentes. Cada formulação de grânulos foi projetada para obter depois de mesclagem com talco uma composição de comprimido de matriz precisa (isto é, contendo 25%, 30%, 35%, 40% ou 50% de HPMC do peso do comprimidos final).

[00240] O desenvolvimento do processo de granulação do zolmitriptano foi iniciado realizando dois pré-testes de granulação de placebo usando 35% de Methocel K100 (primeiro lote 0489/2012 e lote de otí-

mização 0492/2012). O principal objetivo destes pré-testes foi determinar os parâmetros do processo corretos para os próximos testes de granulação.

[00241] O primeiro processo de granulação com zolmitriptano presente na dispersão para pulverização (lote no. 0493/2012) foi realizado tendo por alvo ~ 50% de Methocel K100 nos grânulos finais. A distribuição de tamanho de partículas (PSD) do produto final apresentou um D<sub>50</sub> ~ 140 µm. Os grânulos foram misturados depois disso com 5% de talco e prensados em comprimidos (lote no. 0510/2012) com a seguinte dureza: 39 N, 65 N e 98 N. As taxas de liberação de fármaco de todos os comprimidos foram lentas demais com menos de 20% de liberação em cada caso de dureza de comprimido e um perfil quase uniforme para os comprimidos de 98 N.

[00242] Consequentemente um novo lote de granulação (0530/2012) foi fabricado com uma menor quantidade de Methocel K100 (25%) de modo a aumentar a taxa de liberação de fármaco do comprimido de matriz final. Uma granulação similar foi realizada com a mesma quantidade, porém usando um grau diferente de HPMC, isto é, Pharmacoat 603 (lote no. 0531/2012).

[00243] Os perfis de dissolução dos 2 novos lotes de grânulos e de seus comprimidos correspondentes (lotes 0533/2012 e 0535/2012 respectivamente) apresentaram taxa de liberação significativamente mais rápida do que para o lote prévio 0510/2012 contendo 50% de Methocel K100. Além disso, uma redução da taxa pode ser observada entre os perfis dos grânulos e dos comprimidos correspondentes (com a exceção dos comprimidos de 23 N do lote 0533/2012) (figura 5). Esta redução na taxa de liberação corresponde ao estabelecimento de uma matriz de MCC/HPMC dentro do comprimido durante a compressão.

[00244] A taxa de liberação de zolmitriptano dos comprimidos de ~60 N lotes 0533/2012 e 0535/2012 foi rápida demais. Além disso, to-

dos os comprimidos se desintegraram durante o teste de dissolução. Esta disintegração pode ter um impacto negativo sobre o controle da liberação do Zolmitriptano uma vez que induziu um aumento da área superficial relativa entre as partículas de matriz desintegradas e o meio de dissolução.

[00245] A máxima liberação foi de até 90% no caso de comprimidos contendo Methocel K100 (lote no. 0535/2012) e de até 70% no caso de comprimidos contendo Pharmacoat 603 (lote no. 0533/2012). Estes valores foram bem correlacionados com os baixos resultados de teste obtidos para os grânulos e para os comprimidos.

[00246] Para os próximos testes Pharmacoat 603 foi excluído como um componente do protótipo dos futuros comprimidos de matriz devido à baixa máxima liberação observada para o lote 0533/2012 (25% de Pharmacoat 603 nos comprimidos). Ao invés, diferentes formulações contendo Methocel K100 ou E4M foram projetadas para obter um compromisso entre as duas taxas de liberação extremas obtidas até o momento com 50% e 25% de HPMC nos comprimidos.

[00247] Deste modo novos grânulos contendo ~30% de Methocel K100 (lote no. 0545/2012) e ~35% de Methocel K100 (lote no. 0546/2012) foram fabricados e prensados em comprimidos de ~60 N (lotes no. 0550/2012 e no. 0552/2012 respectivamente). Adicionalmente outro grau de HPMC foi testado fabricando novos grânulos contendo ~25% de Methocel E4M (lote no. 0547/2012) e ~30% de Methocel E4M (lote no. 0548/2012). Os grânulos foram prensados com talco em comprimidos de ~60 N (lotes no. 0554/2012 e no. 0556/2012 respectivamente). O perfil de dissolução dos comprimidos contendo 30% e 35% de Methocel K100 ainda apresentaram uma taxa de liberação rápida demais a qual no entanto foi mais lenta do que a taxa dos comprimidos do lote no. 0535/2012 (25% de Methocel K100). Além disso a liberação de fármaco foi significativamente mais rápida do que a libe-

ração dos comprimidos do lote no. 0510/2012 (50% de Methocel K100).

[00248] Para os comprimidos contendo Methocel E4M os perfis de liberação foram satisfatórios com aproximadamente 90% de liberação de zolmitriptano depois de 12 horas para o lote no. 0554/2012 o qual contém 25% do polímero (curva incluída na figura 6), e mais de 85% depois de 12 horas para o lote no. 0556/2012 com 30% de Methocel E4M. Além disso, os comprimidos contendo Methocel E4M não se desintegraram durante o teste de dissolução. Considerando todos estes pontos Methocel E4M foi visto como o grau de HPMC mais promissor e foi selecionado para testes de desenvolvimento posteriores.

[00249] De modo a aumentar mais o efeito de retardo do zolmitriptano durante as primeiras horas da liberação, novos grânulos contendo ~40% de Methocel E4M (lote no. 0573/2012) e 50% de Methocel E4M (lote no. 0576/2012) foram fabricados e prensados em comprimidos de ~60 N (lotes no. 0575/2012 e no. 0578/2012 respectivamente). Os perfis de dissolução dos grânulos e dos comprimidos correspondentes apresentaram um melhor efeito de retardo com a quantidade aumentada de Methocel E4M. No entanto as diferenças nos formatos dos perfis e taxas entre comprimidos contendo 40% e 50% não foram significativas. A taxa de liberação durante as primeiras horas foi diminuída em comparação com comprimidos prévios contendo 30% do polímero (lote no. 0556/2012) mas no entanto ainda foi ligeiramente rápida demais.

[00250] Nós selecionamos a formulação contendo 30% de Methocel E4M (lotes de referência no. 0548/2012 para os grânulos e no. 0556/2012 para os comprimidos derivados) devido ao perfil apropriado obtido neste caso (~ 85% de liberação depois de 12 horas). Além disso se presume que o revestimento de buspirona IR (de liberação imediata) adicional a ser aplicado sobre os comprimidos de zolmitriptano vão

contribuir para tornar mais lenta a taxa de liberação do zolmitriptano CR (de liberação controlada) durante as primeiras horas de liberação (vide a seção seguinte referente ao desenvolvimento do revestimento de buspirona IR (de liberação imediata).

[00251] O protótipo pré-clínico (grânulos lote no. 0590/2012 e comprimidos correspondentes lote no. 0613/2012) foi fabricado com o mesmo método e os mesmos parâmetros do processo que foram usados para os lotes de referência selecionados no. 0548/2012 (grânulos) e no. 0556/2012 (comprimidos). Os grânulos do protótipo pré-clínico apresentaram um Gaussian PSD com um D50-110 µm.

Desenvolvimento do revestimento de liberação imediata (IR) de HCl de buspirona:

[00252] O desenvolvimento do revestimento de buspirona IR foi realizado em paralelo com o desenvolvimento dos comprimidos de matriz de zolmitriptano de liberação controlada (CR).

[00253] Os primeiros pré-testes de revestimento foram realizados usando comprimidos de placebo (lote no. 0408/2012) de modo a selecionar os parâmetros do processo apropriados a serem usados durante os testes de revestimento adicionais. O primeiro lote pré-teste (0475/2012) foi fabricado pulverizando uma solução de revestimento de placebo de Pharmacoat 603 sobre comprimidos de placebo de 500 g (lote no. 0408/2012).

[00254] O processo foi reproduzido (lote no. 0476/2012) desta vez com buspirona dissolvida junto com Pharmacoat 603 na solução de revestimento. A solução foi pulverizada até o peso teórico do comprimido revestido ter sido atingido (antes da etapa de secagem). O teste (em relação à teoria) dos comprimidos de placebo obtidos revestidos lote no. 0476/2012 foi ligeiramente abaixo de 95%. De modo a aumentar o valor do teste, o mesmo processo foi realizado novamente com um excesso de 5% da solução de revestimento aplicado depois de a-

tingir o peso-alvo final (lote no. 0477/2012). Apesar desta modificação o resultado do teste não foi aprimorado adicionalmente (teste relativo à teoria somente abaixo de 93%). Os testes dos lotes no. 0476/2012 e no. 0477/2012 foram considerados satisfatórios neste estágio do desenvolvimento do produto.

[00255] O impacto de um filme de revestimento de Pharmacoat 603 sobre o perfil de liberação dos comprimidos de zolmitriptano fabricados previamente foi investigado junto com a viabilidade de uma redução de tamanho do lote de revestimento durante os mesmos processos (redução de tamanho do lote para 110 g).

[00256] Dois diferentes processos de revestimento de placebo (lotes no. 0584/2012 e no. 0585/2012) foram realizados aplicando uma solução de Pharmacoat 603 sobre comprimidos de zolmitriptano (respectivamente sobre comprimidos do lote no. 0554/2012 contendo 25% de Methocel E4M e sobre comprimidos do lote no. 0556/2012 contendo 30% de Methocel E4M). Conforme pode ser visto na figura 6 os comprimidos de zolmitriptano revestidos de placebo do lote no. 0585/2012 apresentaram um perfil ligeiramente mais retardado comparados com os comprimidos correspondentes não revestidos (lote no. 0556/2012).

[00257] A mesma formulação de revestimento de placebo foi aplicada sobre comprimidos de zolmitriptano dos lotes no. 0575/2012 e no. 0578/2012 mas com um tamanho de lote de partida de 240 g. Na verdade esta quantidade corresponde à quantidade esperada de comprimidos pré-clínicos de zolmitriptano os quais estarão disponíveis para revestimento com buspirona. Conforme esperado, os comprimidos revestidos resultantes obtidos (lotes no. 0586/2012 e no. 0587/2012 respectivamente) apresentaram também um perfil de liberação ligeiramente modificado devido ao revestimento de HPMC (figura 6).

[00258] Para o processo de revestimento de comprimidos pré-

clínicos (lote no. 0614/2012) uma reprodução do processo anterior (lote no. 0587/2012) foi realizada desta vez com a adição de HCl de buspirona na solução de revestimento. A solução de buspirona/Pharmacoat 603 foi aplicada sobre 240 g dos comprimidos de zolmitriptano pré-clínicos (lote no. 0613/2012) até ter sido obtido o peso-alvo dos comprimidos revestidos (antes da etapa de secagem). Um excedente correspondente a 10% da quantidade previamente aplicada foi adicionalmente pulverizado sobre os comprimidos depois disso antes da secagem.

[00259] Os perfis de dissolução dos ingredientes farmacêuticos ativos (API) do protótipo pré-clínico final (isto é, comprimidos de matriz CR de 1 mg de zolmitriptano com revestimento IR de 10 mg de buspirona; 0614/2012 – 60 N 30% de Methocel EM4) apresentou taxas de liberação satisfatórias. Conforme pode ser visto na figura 7, a taxa de liberação de zolmitriptano foi muito similar à do lote de referência no. 0585/2012 (contendo 30% de Methocel E4M) com 83% de liberação depois de 12 horas (85% de liberação depois de 12 horas no caso do lote no. 0585/2012). Para buspirona a taxa de liberação foi muito rápida e consequentemente apropriada (98,5% depois de 30 min.). O valor de teste em relação à teoria foi respectivamente de 101,4% (RSD 2,07%) para o HCl de buspirona e de 87,43% para o zolmitriptano (RSD 0,10%).

#### **Método de dissolução:**

Online-UV, para comprimidos contendo somente buspirona ou zolmitriptano

Volume médio: 500 ml (estágio acidífero), cerca de 655 ml (estágio de tampão)

Tempo de dissolução: até 21 horas (1 hora em solução a 0,1 M de HCl seguida por 20 horas em tampão de fosfato pH 6,8)

Amostragem: depois de 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 15, 18 e 21 horas

Velocidade do stirrer: 100 UPM

Equipamento: Pás (Apparatus 2 USP) com lastro (*sinker*)

Medida da cuveta: 1 cm

Comprimento de onda: 225 nm

Temperatura: 37°C ± 0,5°C

Sistema de filtro: Pré-filtro de fibra de vidro Sartorius (*Sartorius Glassfibre Prefilter*)

Offline-HPLC para comprimidos contendo buspirona e zolmitriptano

Volume médio: 500 ml (estágio acidífero), cerca de 655 ml (estágio de tampão)

Tempo de dissolução: até 21 horas (1 hora em solução a 0,1 M de HCl seguida por 20 horas em tampão de fosfato pH 6,8)

Amostragem: depois de 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 15, 18 e 21 horas

Velocidade do stirrer: 100 UPM

Equipamento: Pás (Apparatus 2 USP) com lastro

Temperatura: 37°C ± 0,5°C

Sistema de filtro: Pré-filtro de fibra de vidro Sartorius (*Sartorius Glassfibre Prefilter*)

Método de HPLC: vide método de teste para comprimidos contendo buspirona e/ou zolmitriptano, volume de injeção modificado para 30 µl para amostras de Dissolução

Método de teste para comprimidos contendo buspirona e/ou zolmitriptano:

Pode ser usado um sistema comparável e qualificado.

Bomba: Bomba Agilent 1100/1200 Quaternary

Sistema de injeção: Agilent 1100/1200 Autosampler com válvula de injeção Rheodyne

Forno de coluna: Agilent 1 100/1200  
 Detector: Agilent 1 100/1200 DAD  
 Software: Waters Empower 2  
 Parâmetros:  
 Método: Gradiente  
 Dimensão da coluna: 250 x 4,6 mm  
 Fase estacionária: Phenomenex Luna C18(2), 5 µm  
 Taxa de fluxo: 2,0 ml/mi n  
 Temperatura da coluna: 20°C  
 Volume de injeção: 5 µl  
 Comprimento de onda de detecção: 225 nm (largura de 4 nm)  
 Tempo de operação: 12 min  
 Temperatura do Autosampler: 6°C  
 Fase móvel A: tampão de fosfato a 40 mM pH 2,0  
 Fase móvel B: 100% de Acetonitrila  
 Gradiente:

Tempo [Min.]	Fase Móvel A [%]	Fase Móvel B [%]
0	95	5
2	95	5
7	5	95
9	95	5
12	95	5

Tempo de retenção Zolmitriptano: aprox. 5 min

Tempo de retenção Buspirona: aprox. 6 min

#### **Exemplo XI – Fabricação de um produto de combinação de dose fixa**

[00260] O processo de fabricação para o protótipo pré-clínico (isto é, comprimidos de matriz CR de 1 mg de zolmitriptano com revestimento IR de 10 mg de buspirona; 0614/2012) é ilustrado na figura 8 e descrito em detalhes abaixo aqui, neste requerimento de patente.

**Granulação:**

Equipamento: GPCG1 (G!att Powder Coater Granulator), Top-spray

Filtro: PACF,

Placa de fundo: padrão PZ 100

Bocal: 1,2 mm

Diâmetro interno do tubo /espessura da parede: 3,2 mm x 2,4 mm (silício)

Intervalo de agitação do filtro [seg]: 5

Período de agitação do filtro [seg]: 5

**Preparação da solução para pulverização:**

[00261] O Methocel K 100 foi dissolvido em água e agitado até ter sido obtida uma solução transparente. Zolmitriptano foi adicionado à solução anterior e agitado até ter sido obtida uma suspensão homogênea.

**Processo de granulação:**

[00262] A granulação foi realizada por pulverização da suspensão de Zolmitriptano por 65 min em uma taxa de pulverização de 5,6 a 6,3 g/min e em uma temperatura do produto de ~ 30°C. Depois de pulverizar a quantidade adequada da suspensão, os grânulos foram secados durante ~ 15 min. em uma temperatura do produto de ~ 40°C até ter sido obtida uma LOD (perda na secagem) ~ 2%.

<b>Excipientes</b>	<b>No. do Lote</b>	<b>Quantidade %</b>	<b>Massa g</b>	<b>Massa (+ 10%) g</b>
Material de partida sólido				
Methocel E4M	WO05847	31,07	177,074	-
Avicel PH 101	WO05817	67,72	386,000	-
Líquido de pulverização				

<b>Excipientes</b>	<b>No. do Lote</b>	<b>Quantidade %</b>	<b>Massa g</b>	<b>Massa (+ 10%) g</b>
Methocel E4M	WO05847	0,51	2,926	3,219
Zolmitriptano	WO05806	0,70	4,000	4,400
Água purificada			332,853	366,138
Líquido de pulverização total (g)			346,300	380,930
Sólidos totais (g)			570,000	-
Sólidos no líquido de pulverização (g)			6,926	7,619
Sólidos no líquido de pulverização (%)			2,00	2,00

**Mesclagem e compressão:**

Equipamento: Máquina de produção de tabletes: Fette P1200

Perfuradores: 7,5 mm côncavos (3 perfuradores instalados)

Força pré-compressão: 0,8 kN

Velocidade do rotor: 21 rpm

Força de compressão: 9,3 kN

Dureza-alvo dos comprimidos: 60 N

#### **Mesclagem:**

[00263] 500 g dos grânulos de zolmitriptano lote no. 0590/2012 foram mesclados por 5 min com 5 g de talco (proporção de 95/5).

<b>Excipientes</b>	<b>No. do Lote</b>	<b>Quantidade %</b>	<b>Massa g</b>
Material de partida sólido			
Zolmitriptano grânulos	0590/2012	95,00	500,00
Talco	WO05811	5,00	26,316
Total (g)			526,31

**Processo de compressão:**

[00264] A mistura (lote no. 0612/2012) foi prensada em comprimidos (lote no. 0613/2012) em uma dureza de 59 a 60 N. O peso dos comprimidos foi controlado usando 20 unidades. O peso médio dos comprimidos foi de 149,02 a 152,86 mg (estudo rel.: 1,19% a 2,45%).

Revestimento:

Equipamento: GMPC 1 (Glatt Multi-Pan Coater), cilindro de 0,8 L

Bocal: 0,8 mm

Posição de rosca de controle: padrão

Distância de bocais para leito do núcleo: padrão

Diâmetro interno do tuvo/espessura da parede: 1,6 mm x 1,6 mm (silício)

Bomba: Periflow

**Preparação de solução para pulverização:**

[00265] O Pharmacoat 603 foi dissolvido com disco de dissolução e agitado até ter sido obtida uma solução transparente. O HCl de buspirona foi dissolvido na solução anterior com disco de dissolução e agitado até ter sido obtida uma solução transparente.

Excipientes	No. do Lote	Quantidade %	Massa g	Massa (+ 230%) g
Material de partida sólido				
Comprimidos de placebo (1 comprimido = 151,60 mg)	0613/2012	91,00	240,000	
				-
Líquido de pulverização				
Pharmacoat 603 33,33% = 5 mg/comp).	WO05808	3,00	7,916	18,207
HCl de Buspirona peneirado (66,67% = 10	WO05829	6,00	15,831	36,411

mg/comp).				
Água purificada			134,564	309,497
Líquido de pulverização total (g)			158,311	364,115
Sólidos totais (g)			263,747	-
Sólidos no líquido de pulverização (g)			23,747	54,618
Sólidos no líquido de pulverização (%)			15,00	15,00

Processo de revestimento:

Peso médio dos comprimidos medido antes de revestimento: 150,47 mg

Quantidade teórica de sólido a aplicar: 15 mg (5 mg de HPMC, 10 mg de buspirona)

Peso-alvo teórico do comprimido (lote no. 0614/2012) depois do processo de revestimento: 165,47 mg

[00266] A solução de buspirona foi pulverizada até o peso do comprimido-alvo ser pesado (202,5 g de solução foi pulverizado). Em seguida 10% da quantidade pulverizada previamente foi pulverizada adicionalmente (20,25 g pulverizado adicionalmente, solução total pulverizada de 222,75 g). O peso do comprimido final depois de pulverização foi de 166,03 mg o qual caiu para 165,69 mg depois da etapa de secagem.

**Exemplo XII - Avaliação in vivo do produto de combinação de dose fixa**

[00267] O presente estudo descreve os perfis farmacocinéticos (PK) do produto de combinação de buspirona (IR - liberação imediata)/zolmitriptano (CR - liberação controlada) a 10 mg/1 mg (lote no. 0614/2012; cf. os Exemplos X e XI) em macacos cynomolgus.

Procedimento de teste:

[00268] Quatro macacos cynomolgus machos não-naïve (3,5 a 7

kg; Hainan Jingang Laboratory Animal Co. Ltd). foram usados para avaliar a farmacocinética do produto de combinação de dose fixa da presente invenção. Os animais foram alojados individualmente em gaiolas de malha de aço inoxidável durante a vida de acordo com o "*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*" ("Guia para o Manejo e Uso de Animais de Laboratório") do National Research Council e foram alimentados duas vezes por dia com 120 g diariamente de dieta para macacos certificada (*Certified Monkey Diet*, Beijing Vital Keao Feed Co., Ltd. Beijing, P. R. China). Na ocasião do teste, os animais foram alimentados no dia anterior das 3:30 às 4:00 pm e o restante da ração foi removido depois de aproximadamente 1 a 1,5 horas de alimentação (às 5:00 pm). A ração foi retida até 4 horas pós-dosagem. O estudo foi conduzido de acordo com as regras previstas pelo *Animal Welfare Act*, pelo *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, e pelo *Office of Laboratory Animal Welfare* (OLAW).

[00269] Cada macaco foi dosado com um produto de combinação de cloridrato de buspirona (IR)/zolmitriptano (CR) 10 mg/1 mg (lote no. 0614/2012) por via oral usando pistola de comprimido, colocando um comprimido além da raiz da língua. Em seguida, a garganta dos animais foi massageada para auxiliar a passagem do comprimido para o esôfago e 5 a 10 mL de água potável foi injetado dentro da sua boca usando uma seringa. Depois da administração de água potável, a mandíbula dos animais foi verificada para ver se o comprimido havia sido deglutido.

[00270] Amostras de sangue foram colhidas a partir de um vaso periférico de animais não sedados, contidos nos seguintes pontos do tempo: pré-dose, 15, 30, 60 min, 2, 4, 8, 12 e 24 h pós-dose em tubos revestidos com EDTA (K<sub>2</sub>). Foi obtido plasma a partir das amostras de sangue por centrifugação (3,000 x g por 10 minutos a 2 a 8°C) dentro de uma hora da coleta e armazenado congelado em um freezer a -

70°C até a bioanálise.

### Bioanálise

[00271] Os analitos foram extraídos do plasma misturando 200 µL 0,1% de ácido fórmico (FA) em 50% de acetonitrilo (ACN)/metanol (MeOH) contendo 100 ng/mL de Labetalol como padrão interno com 50 µL de amostra de plasma, seguido por centrifugação (4000 rpm por 20 min).

[00272] Em seguida, 100 µL da suspensão foi removido e misturado com 150 µL de FA a 0,1% em 25% de MeOH/ Água, turbilhonado por 10 min e centrifugado por 10 min a 4000 rpm. Separação cromatográfica dos outros constituintes da amostra foi obtida por chromatografia líquida de ultra-performance (Acquity, Waters), seguida por detecção por espectrometria de massa em tandem (MS/MS) (API 4000, AB Sciex Instruments), injetando 20 µL da amostra. Os analitos foram separados por uma coluna ACE 5 de fenil (2,1 x 100 mm de ID) mantida a 40°C, usando um gradiente de A: 10 mM de acetato de amônio em água e solvente B: 0,1% de FA em 95% de ACN/ água (tabela 4).

Tempo (min)	Taxa de Fluxo (mL/min)	%A	%B
Inicial	0,45	85	15
0,9	0,45	65	35
2,8	0,45	60	40
3,1	0,5	15	85
3,3	0,5	15	85
3,31	0,5	85	15
4,2	0,5	85	15

**Tabela 4.** Gradiente para separação cromatográfica de buspirona e zolmitriptano.

Solvente A: 10 mM de acetato de amônio em água; solvente B: 0,1% de FA em 95% de ACN/água

[00273] Foi obtida ionização dos analitos com spray de íons de turbo em modo de íons positivos com modo de monitoramento da reação (MRM) selecionado. Buspirona, zolmitriptano e labetalol foram detectados em massa molecular parental/filha de 386,10/122,20, 288,10/58,20 e 329,20/161,90 m/z, e uma energia de colisão de 41, 25 e 50 eV, respectivamente. Os tempos de retenção foram de 2,3, 1,3 e 2,0 min para buspirona, zolmitriptano e labetalol, respectivamente. As áreas de pico se correlacionaram linearmente ( $r^2 > 0,997$ , 1/x<sup>2</sup> de ponderação) com as concentrações de buspirona e de zolmitriptano na faixa de 0,5 a 1000 ng/mL. O limite inferior de quantificação (LLOQ) foi de 0,5 ng/mL para buspirona e zolmitriptano com base em uma proporção de sinal para ruído >10:1.

### **Análise farmacocinética**

[00274] A análise farmacocinética foi realizada com modelagem de efeitos mistos não lineares usando Phoenix NMLE 1.2 (Pharsight Corporation). Um modelo de um ou de dois compartimentos com taxa de absorção e de eliminação de primeira ordem foi ajustado aos perfis de tempo - concentração.

[00275] Além disso, o desenvolvimento do modelo incluiu modelagem dos dados com um tempo de retardamento da absorção (Tlag). De modo a caracterizar adequadamente um potencial tempo de retardamento, as concentrações plasmáticas <LLOQ (Limite Inferior de Quantificação) foram fixadas para ½ do LLOQ (0,25 ng/mL) para a amostra logo antes da primeira concentração quantificável. O melhor ajuste do modelo foi avaliado com base em gráficos básicos de qualidade de ajuste, precisão de parâmetros, verificação preditiva visual e valor de função objetiva. Uma queda no valor de função objetiva de 3,74 para modelos aninhados com um parâmetro adicionado foi considerada um aprimoramento significativo no ajuste do modelo.

### **Resultados**

[00276] O perfil de concentração plasmática – tempo de buspirona e zolmitriptano em macacos depois de administração por via oral do produto de combinação da formulação farmacêutica compreendendo buspirona (IR) e zolmitriptano (CR) 10 mg/1 mg (lote no. 0614/2012) é apresentado na figura 9.

[00277] Os perfis farmacocinéticos de cada um dos fármacos são consistentes com uma liberação imediata e rápida absorção da buspirona com uma máxima concentração plasmática da buspirona em torno de 0,5 hora, e uma subsequente liberação controlada lenta do zolmitriptano com máxima concentração plasmática do zolmitriptano em 4 horas, que é sustentada por 12 horas acima do limite de quantificação.

[00278] Modelagem de efeitos mistos não lineares sugeriu que o perfil de concentração plasmática – tempo da buspirona nos macacos foi melhor descrito por um modelo de 2 compartimentos com absorção de primeira ordem sem tempo de retardamento. A inclusão de variabilidade interindivíduos (I IV) sobre o clearance (CL) e a constante da taxa de absorção (ka) aprimorou significativamente o ajuste do modelo. A inexplicável variabilidade residual foi melhor descrita com um modelo de erro proporcional. O perfil de concentração plasmática-tempo do zolmitriptano foi melhor descrito com um modelo de 1 compartimento com uma taxa de absorção de primeira ordem e tempo de retardamento. A inclusão de variabilidade interindivíduos (I IV) sobre o volume de distribuição (V) aprimorou significativamente a precisão dos parâmetros. A inexplicável variabilidade residual foi melhor descrita com um modelo de erro proporcional. Valores de parâmetros farmacocinéticos médios típicos para os macacos e a inclusão de variabilidade interindivíduos são coletados na tabela 5. Consistente com a figura 9, o modelo sugere um significativo tempo de retardamento da absorção para o zolmitriptano de 0,44 h sem nenhum tempo de retardamento observável para a buspirona. Além disso, é sugerido que a taxa de

absorção seja 3 vezes mais lenta para o zolmitriptano comparada com a buspirona.

Parâmetro	Buspirona (%CV)	Zolmitriptano (%CV)
tvka ( $\text{h}^{-1}$ )	1,0 (13)	0,32 (55)
tvTlag (h)	-	0,44 (3,8)
tvCL/F (L/h/kg)	13 (124)	7,0 (11)
tvV/F (L/kg)	3.9 (26)	16 (62)
tvQ/F (L/h/kg)	18 (11)	-
tvV2/F (L/kg)	1259 (29)	-
V/F IIV (%)	-	0,1
ka IIV (%)	5,4	-
CL/F IIV (%)	37	-
$\sigma_{\text{prop}}$	0,17 (20)	0,36 (21)

**Tabela 5.** Valores médios típicos (tv) de parâmetros farmacocinéticos e precisão de estimativas a partir de modelagem de efeitos mistos não lineares de buspirona e zolmitriptano em macacos cynomolgus depois de administração por via oral de produto de combinação de cloridrato de buspirona (IR)/zolmitriptano (CR) 10 mg/1 mg (lote no. 0614/2012) ka: taxa de absorção; Tlag: tempo de retardamento da absorção; CL: clearance; V: volume do compartimento central; V2: volume do compartimento periférico; Q: clearance inter-compartmental; F: biodisponibilidade;  $\sigma_{\text{prop}}$ : variabilidade inexplicada residual proporcional; IIV: variabilidade interindivíduos; tv: valor típico

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica oral, caracterizada pelo fato de que compreende:

a. um constituinte de matriz compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo que é um agonista de dois ou mais dos receptores 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT1F, o qual é zolmitriptano ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, o referido constituinte de matriz proporcionando liberação prolongada do referido ingrediente farmacêutico ativo, e

b. um constituinte compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo que é um agonista do receptor 5-HT1A, que é buspirona ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, o referido constituinte proporcionando liberação imediata do referido ingrediente farmacêutico ativo.

2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a referida formulação

a. é uma forma de dosagem sólida;

b. compreende o constituinte da matriz a. e constituinte b. em compartimentos ou camadas separadas,

c. compreende uma matriz de núcleo interno proporcionando liberação prolongada zolmitriptano, e um revestimento externo proporcionando liberação imediata do agonista do receptor 5-HT1A,

d. é um comprimido bicamada compreendendo uma camada proporcionando liberação prolongada do zolmitriptano, e outra camada proporcionando liberação imediata do agonista do receptor 5-HT1A, em que cada camada está presente dentro do mesmo comprimido, ou

e. cada um dos referidos constituintes a. e b. são proporcionados juntos em uma cápsula, em que a referida cápsula

compreende os constituintes a. e b. como grânulos ou péletes separados.

3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem sólida é um comprimido.

4. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que os referidos constituinte da matriz a. e constituinte da matriz b. cada um compreende excipientes, em que os ditos excipientes são selecionados do grupo consistindo em:

- a. excipientes de controle da liberação,
- b. hidroxipropilmetylcelulose (HPMC),
- c. celulose microcristalina (MCC),
- d. um excipiente de HPMC presente em uma quantidade de 20 a 50%,
- e. um excipiente de MCC presente em uma quantidade de 50 a 80%.

5. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o referido excipiente HPMC está presente em uma quantidade de 20 a 25%, 25 a 30%, 30 a 35%, 35 a 40%, 40 a 45%, 45 a 50%.

6. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o referido excipiente MCC está presente em uma quantidade de 60 a 70%.

7. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o referido constituinte da matriz a.

- a. compreende adicionalmente talco, em que o talco referido está presente em uma quantidade de 1 a 10%,
- b. é comprimido até uma dureza de 50 a 70 N,

c. proporciona no mínimo 80% de liberação de triptano depois de 12 horas,

d. consiste em HPMC(s), MCC(s), talco, e um triptano,

e. compreende o referido triptano em uma quantidade de 0,1 a 10 mg, e/ou

f. compreende ou consiste de 10 a 50% de HPMC; de 40 a 80% de MCC; de 1 a 10% de talco; e de 0,1 a 5% de um triptano.

8. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o referido talco está presente em uma quantidade de 5%.

9. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o referido triptano está presente em uma quantidade de 0,5 a 5 mg ou 1 mg.

10. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que compreende ou consiste em 20-40% de HPMC; 55-75% de MCC; 2-8% de talco; e 0.5-2% de triptano.

11. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que o referido constituinte b. compreende

a. um excipiente,

b. um excipiente de formação de filme,

c. um excipiente que é uma hidroxipropilmetilcelulose (HPMC),

d. ou consiste em no mínimo uma HPMC e um agonista do receptor 5-HT1A,

e. um agonista do receptor 5-HT1A em uma quantidade de 1 a 20 mg, e/ou

f. ou consiste de 25 a 40% de HPMC, e 60 a 75% de um agonista do receptor 5-HT1A.

12. Formulação farmacêutica de acordo com a

reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o referido agonista do receptor 5-HT1A é compreendido em uma quantidade de 5 a 15 mg, ou 10 mg.

13. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que a formulação consistindo nos constituintes a. e b. compreende ou consiste essencialmente em

- a. 20 a 40% de HPMC,
- b. 50 a 70% de MCC,
- c. 1 a 10% de talco
- d. 0,1 a 10% de zolmitriptano,
- e. 1 a 20% de um agonista do receptor 5-HT1A que é buspirona,
- f. 0,1 a 10% de HPMC,

em que os componentes a., b., c. e d. estão compreendidos no constituinte da matriz a., e os componentes e. e f. estão compreendidos no constituinte b.

14. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que a referida formulação é para utilização no tratamento de um transtorno do movimento.

15. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o transtorno do movimento referido é selecionado do grupo consistindo em doença de Parkinson, transtornos do movimento associados com a doença de Parkinson tais como bradicinesia, acinesia e discinesia, discinesia induzida por L-DOPA, discinesia tardia, ataxia, acatisia, distonia, tremor essencial, doença de Huntington, mioclonos, síndrome de Rett, síndrome de Tourette, doença de Wilson, discinesias, coreia, doença de Machado-Joseph, síndrome das pernas inquietas, torcicolo

espasmódico, geniospasmo ou transtornos do movimento associados com isso, transtornos do movimento associados com uso de drogas, doença idiopática, disfunções genéticas, infecções ou outras condições as quais levam a disfunção dos gânglios basais e/ou levam a níveis alterados de dopamina sináptica, e abstinência de drogas.

16. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que as referidas drogas nos transtornos do movimento associados com o uso de drogas são drogas neurolépticas, antipsicóticos, antidepressivos ou antieméticos.

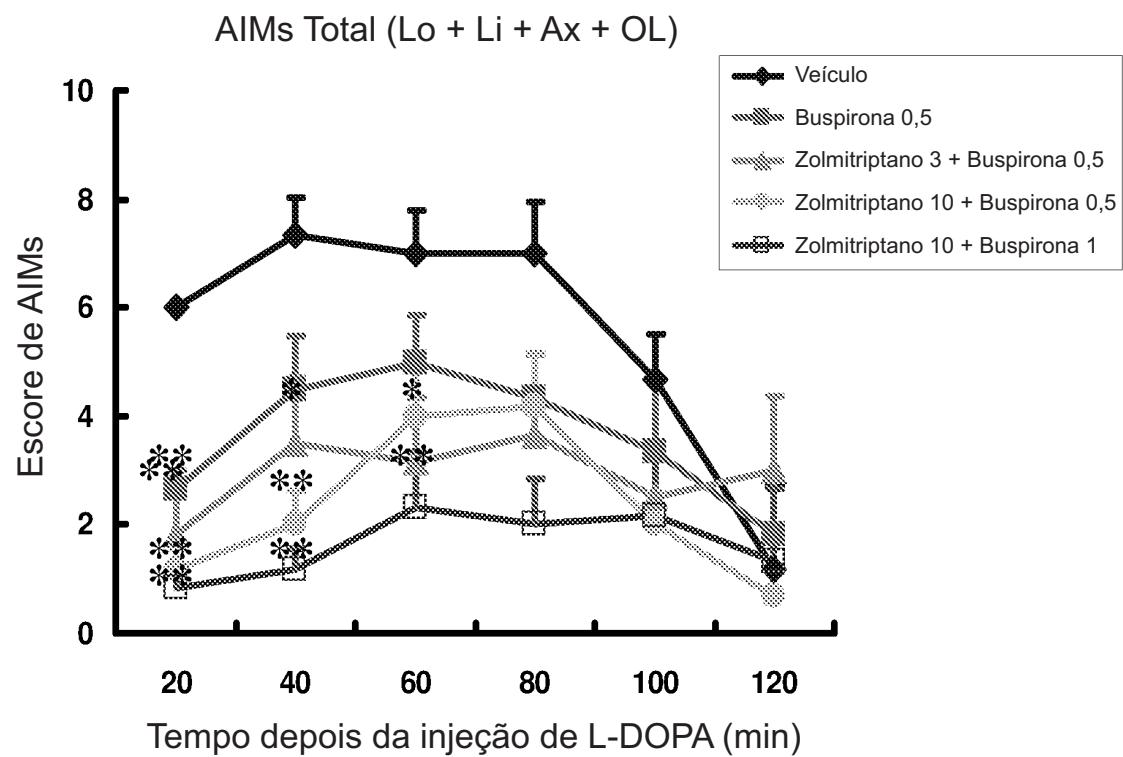


FIG. 1

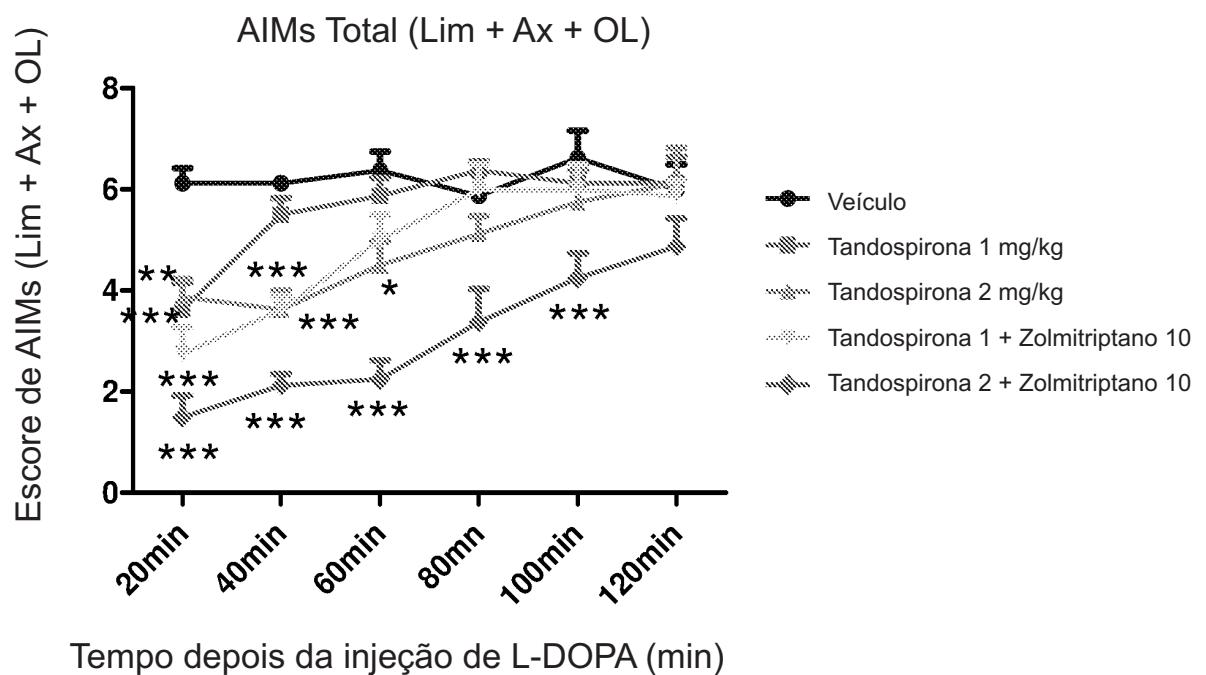


FIG. 2

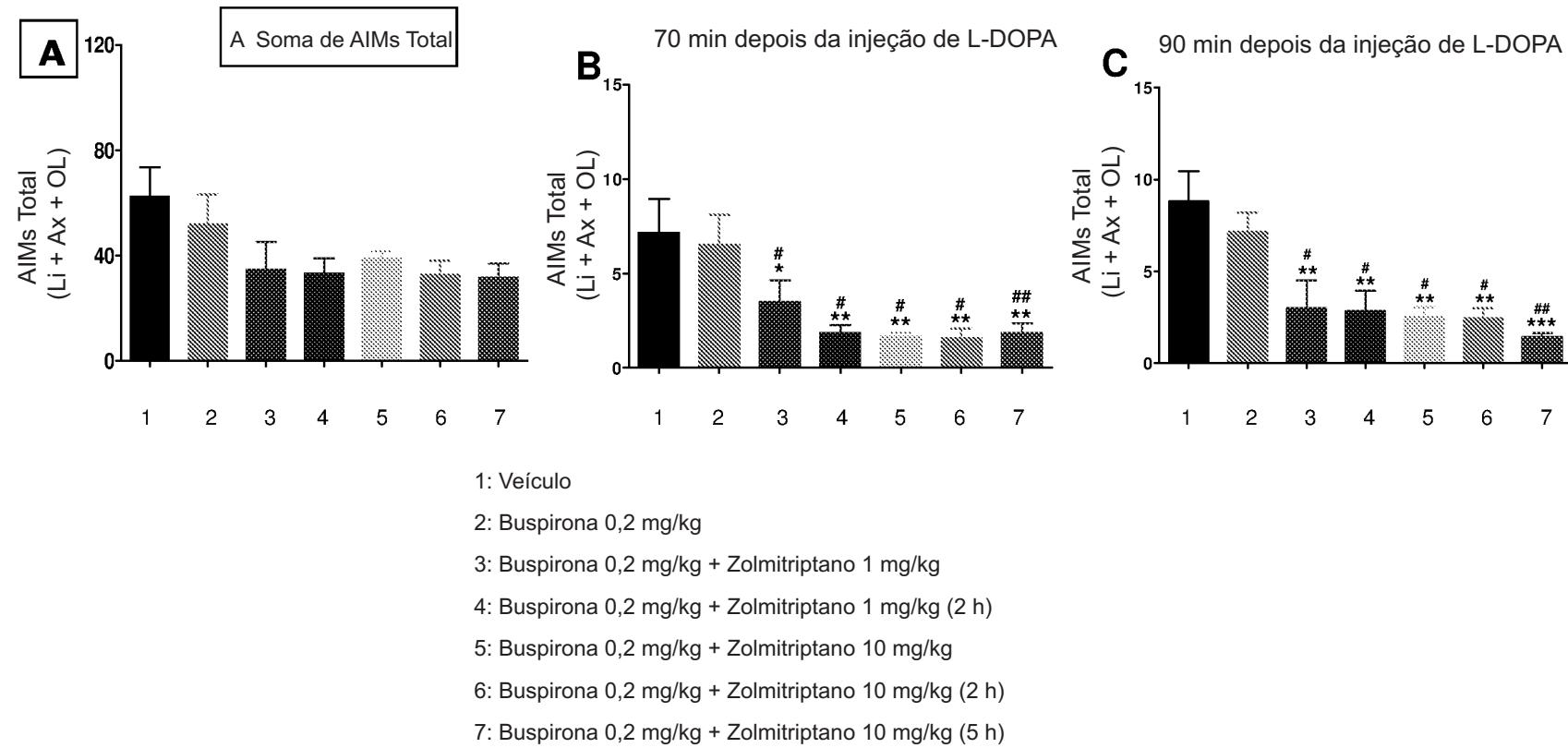


FIG. 3

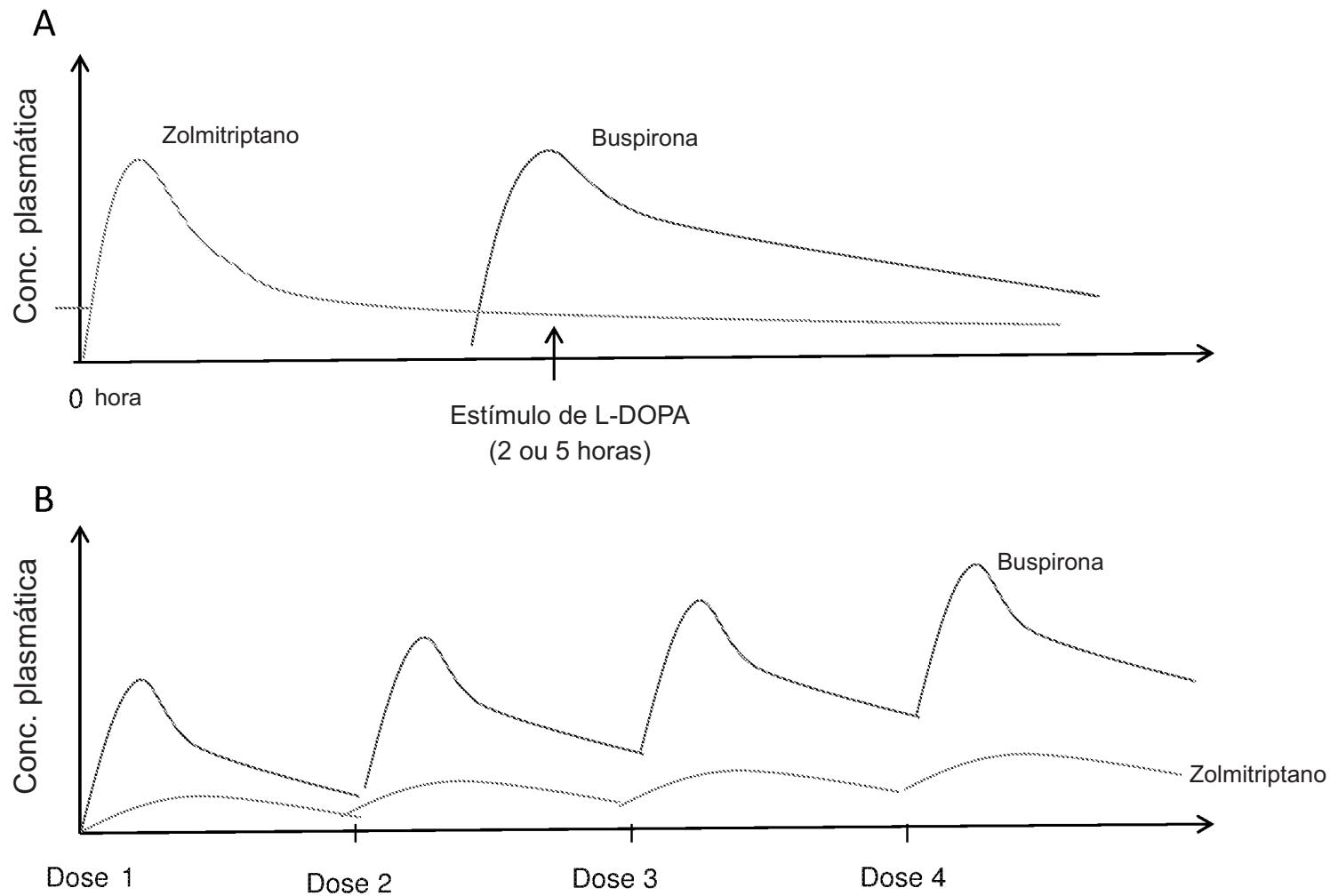


FIG. 4

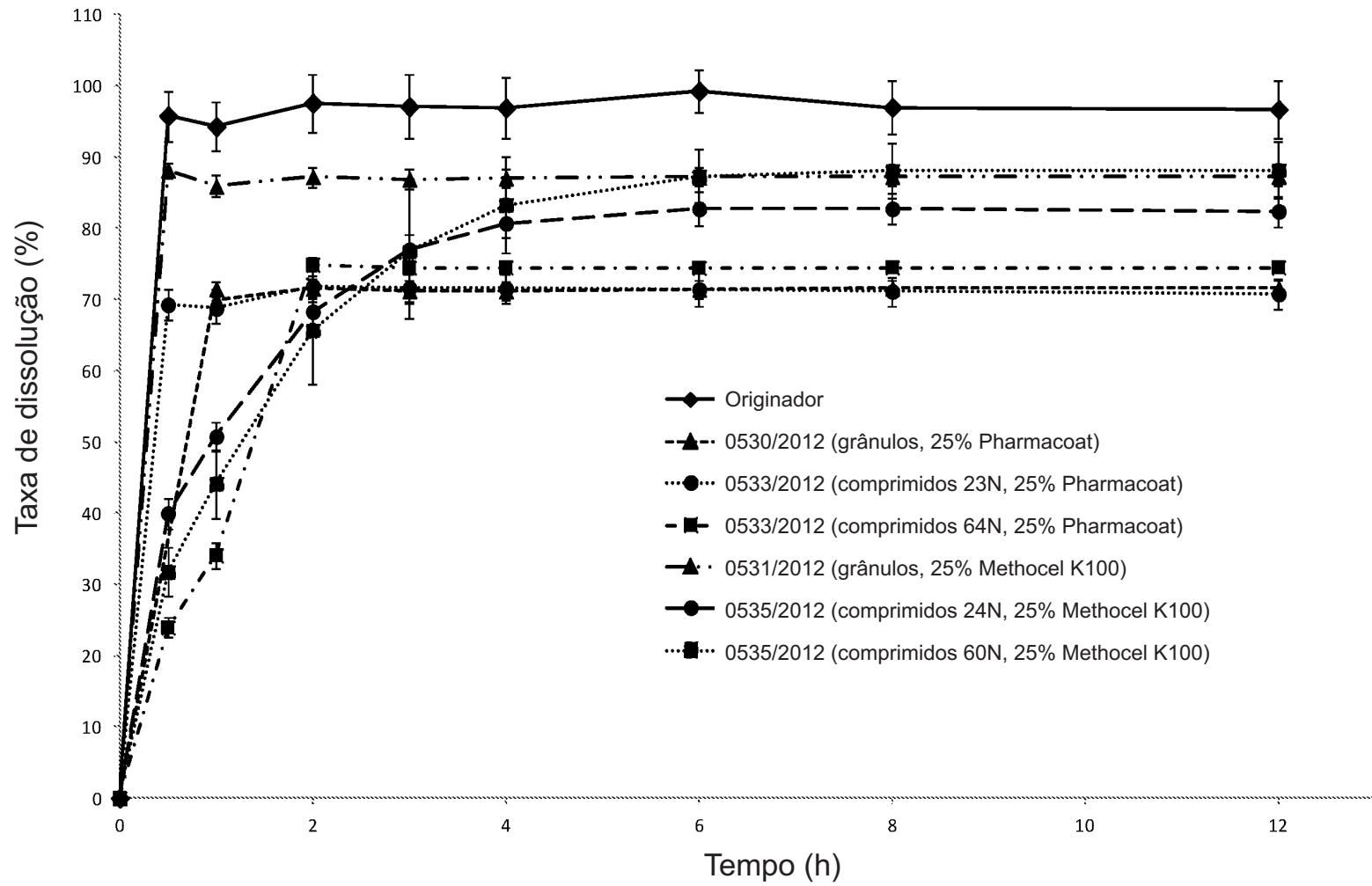


FIG. 5

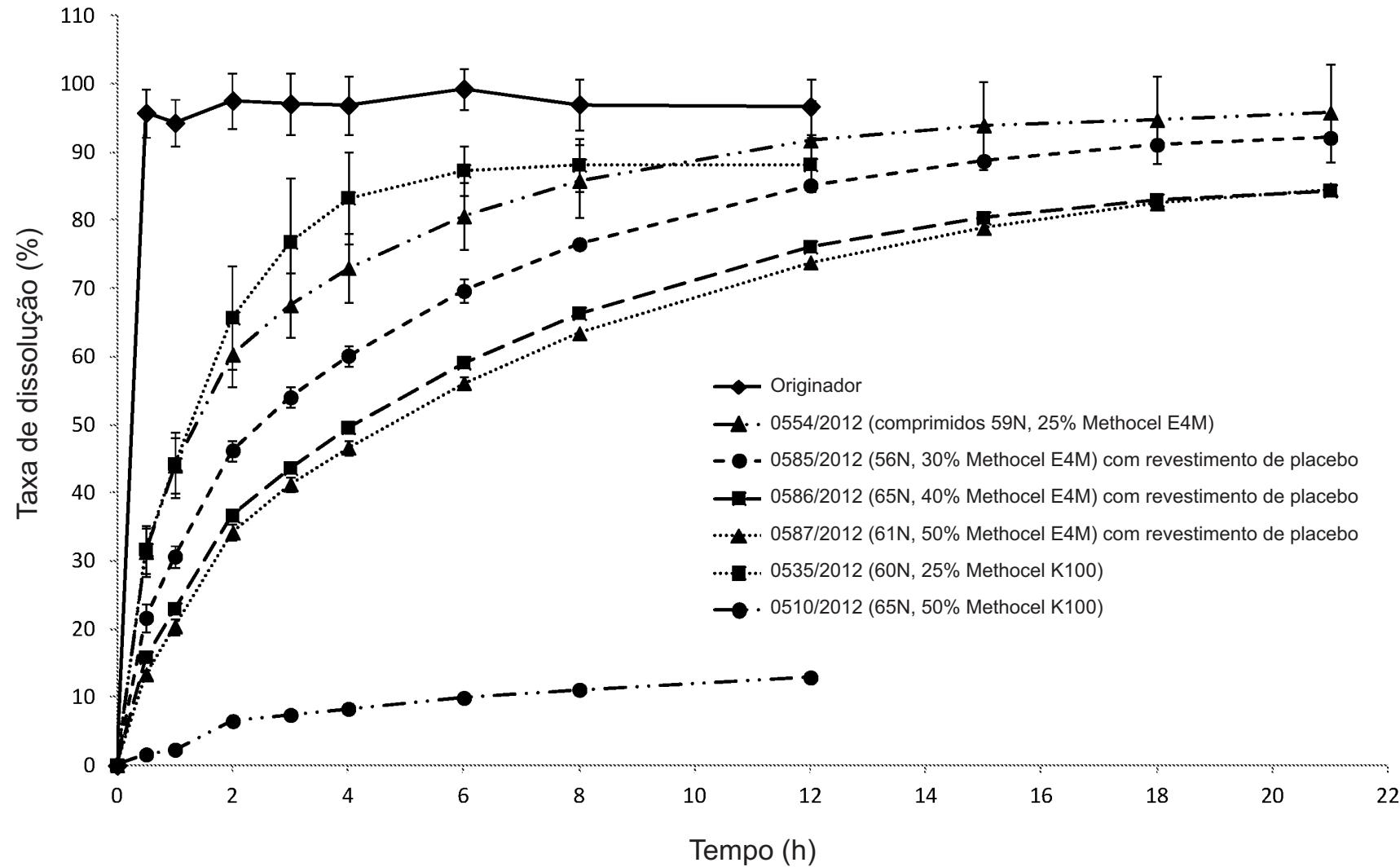


FIG. 6

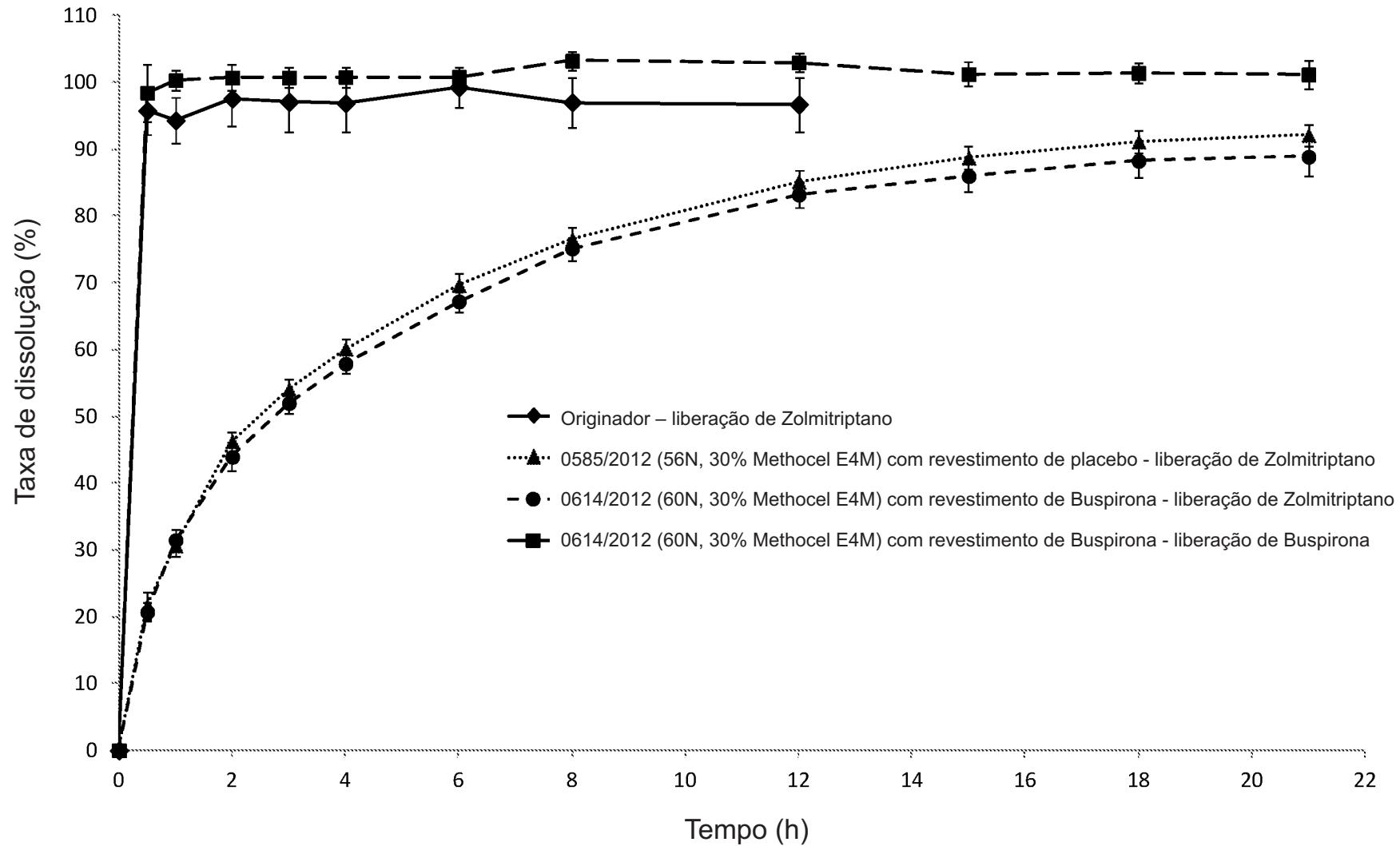


FIG. 7

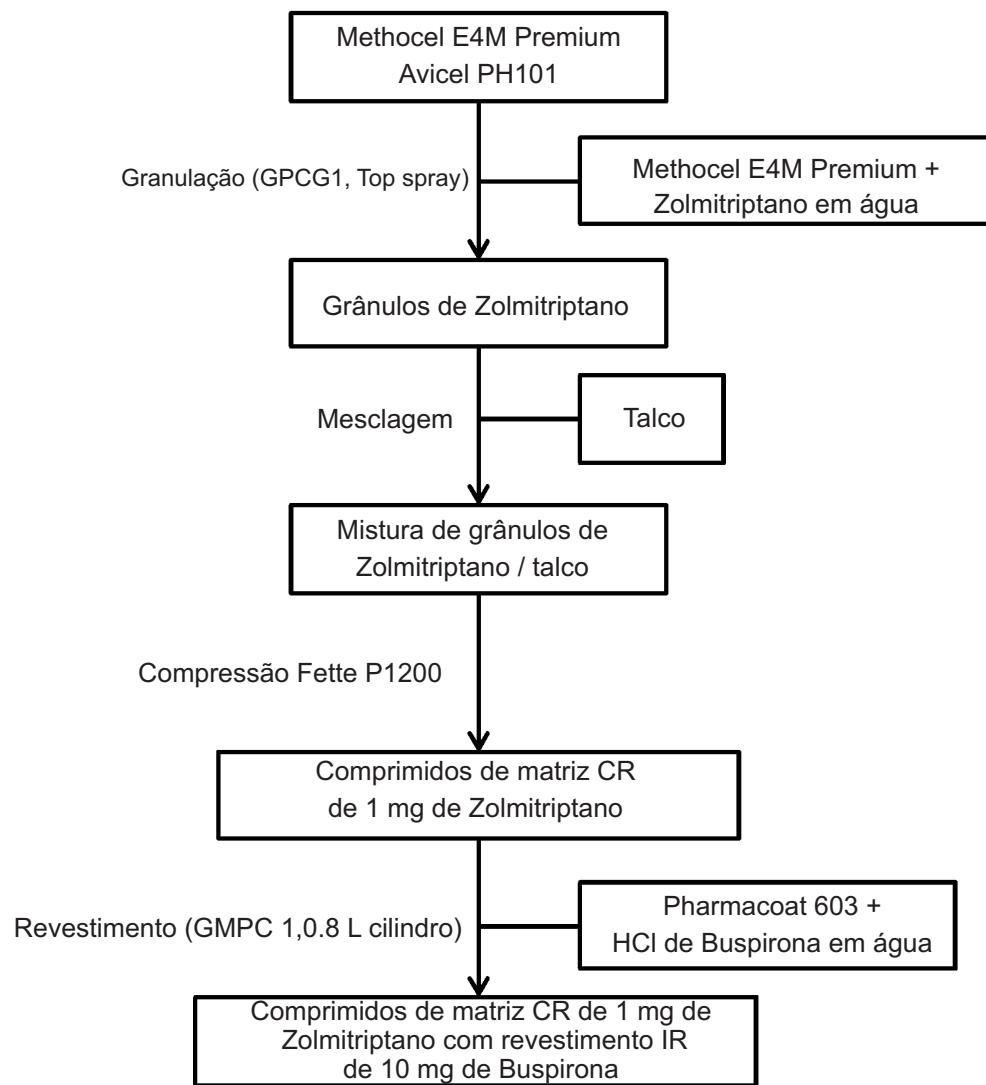


FIG. 8

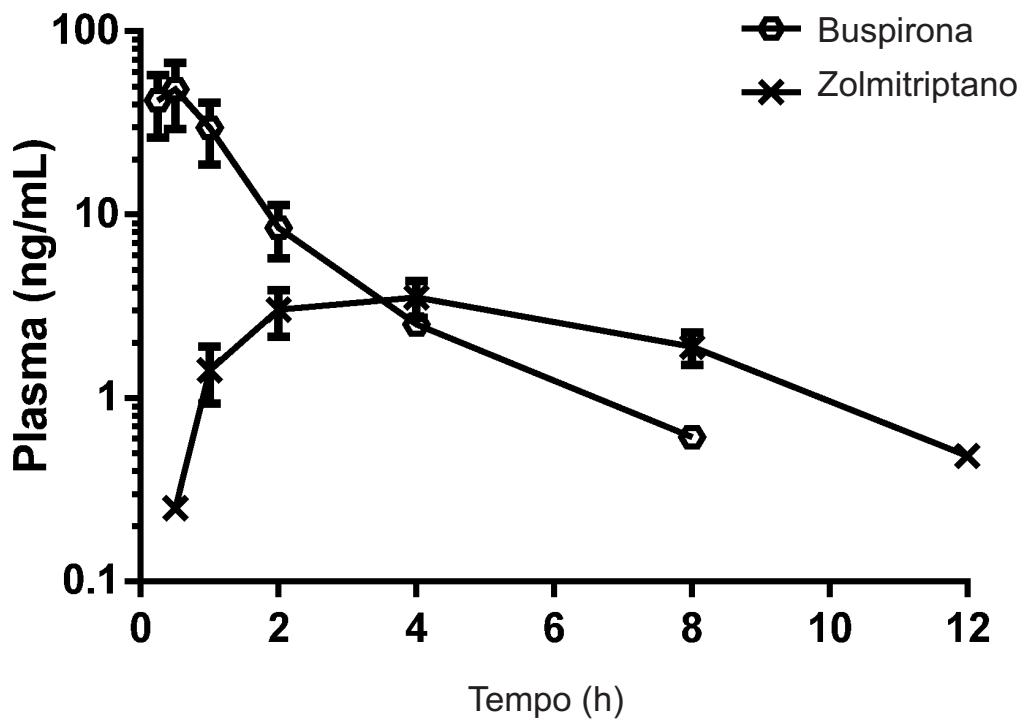


FIG. 9