

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0609299-3 A2**

(22) Data de Depósito: 10/04/2006

(43) Data da Publicação: 23/03/2010
(RPI 2046)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/00 (2010.01)

A61K 9/14 (2010.01)

A61K 31/496 (2010.01)

(54) Título: **FORMULAÇÕES DE DEPÓSITO INJETÁVEIS E MÉTODOS PARA PROPORCIONAR LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE COMPOSIÇÕES DE NANOPARTÍCULAS**

(30) Prioridade Unionista: 13/04/2005 US 60/671,124

(73) Titular(es): PFIZER PRODUCTS INC.

(72) Inventor(es): DAWN RENEE WAGNER, JAYMIN
CHANDRAKANT SHAH, PARAG SURESH SHAH, PETER WISNIECKI

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006001094 de 10/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/109183 de 19/10/2006

(57) Resumo: FORMULAÇÕES DE DEPÓSITO INJETÁVEIS E MÉTODOS PARA PROPORCIONAR LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE COMPOSIÇÕES DE NANOPARTÍCULAS. A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas compreendendo: um composto selecionado a partir do grupo consistindo em ziprasidona, tendo um tamanho de partícula médio máximo; um veículo; e, preferivelmente, pelo menos dois estabilizadores de superfície, são descritas. A presente invenção também compreende métodos de tratamento de psicose com tal formulação e processos para produção de tal formulação.

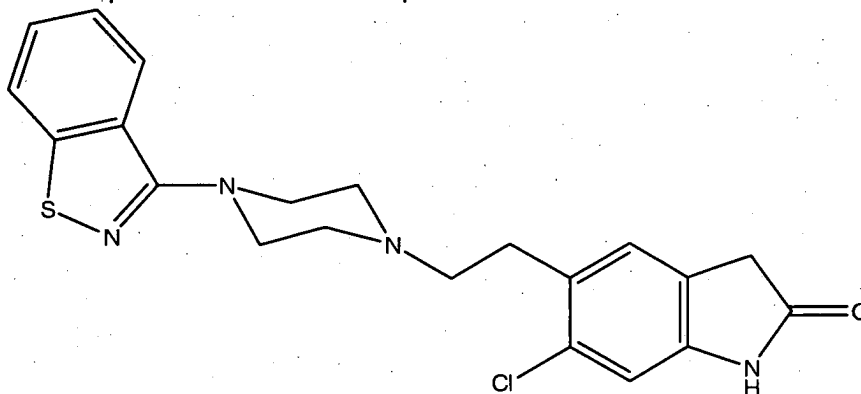
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMULAÇÕES DE DEPÓSITO INJETÁVEIS E MÉTODOS PARA PROPORCIONAR LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE COMPOSIÇÕES DE NANOPARTÍCULAS**".

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos farmacologicamente ativos. A presente invenção particularmente refere-se a ziprasidona, incluindo nanopartículas de ziprasidona, especialmente nanopartículas compreendendo um ou mais estabilizadores de superfície, e formulações compreendendo nanopartículas de ziprasidona. A presente invenção compreende uma
10 formulação farmacêutica compreendendo: um composto selecionado a partir do grupo consistindo em ziprasidona, tendo um tamanho de partícula médio máximo; um veículo; e, opcionalmente, um estabilizador de superfície, por exemplo, pelo menos dois estabilizadores de superfície. A presente invenção
15 também compreende métodos de tratamento de psicose com tal formulação, e processos para produção de tal formulação.

Antecedentes da Invenção

A ziprasidona é um composto conhecido tendo a estrutura:



Este composto é descrito nas Patentes U. S. Nº 4.831.031 e Nº
20 5.312.925. A ziprasidona tem utilidade como um neuroléptico, e, desse modo, é útil, entre outros, como um antipsicótico. Na prática atual, a ziprasidona é aprovada para administração duas vezes ao dia na forma de uma cápsula de liberação imediata (IR) para tratamento agudo e de longo prazo de esquizofrenia e para obsessão. Adicionalmente, a ziprasidona pode ser adminis-
25 trada em forma de injeção intramuscular de liberação imediata (IR) para con-

trole agudo de agitação em pacientes esquizofrênicos.

Antipsicóticos atípicos, tais como ziprasidona, estão associados com incidência inferior de efeitos colaterais, particularmente sintomas extrapiramidais (EPS), sedação excessiva ou prolongada, e não-receptividade, com grande eficácia em pacientes de tratamento refratário. Estes atributos benéficos são admitidos estarem relacionados ao antagonismo de ambos receptores D₂ e 5HT_{2A} que é característico de antipsicóticos atípicos. Contudo, um problema maior associado com tratamento de longa duração de esquizofrênicos é não-complacência com a medicação. De fato, é convencionalmente admitido que números substanciais de pacientes esquizofrênicos não sejam, ou são somente parcialmente complacentes com sua medicação. A complacência pobre pode causar recidiva na condição psicótica negando, desse modo, quaisquer benefícios que foram alcançados através do tratamento em primeiro lugar.

Onde a não-complacência é um problema, formas de dosagem de ação longa de medicação são desejáveis. Entre tais formas está a formulação de depósito, que, entre outras, pode ser administrada via injeção intramuscular ou subcutânea. Uma formulação de depósito é especialmente formulada para proporcionar absorção lenta do fármaco a partir do local de administração, freqüentemente mantendo níveis terapêuticos do fármaco no sistema do paciente por dias ou em um tempo. Desse modo, formulações de depósito compreendendo fármacos antipsicóticos podem ser úteis no aumento da complacência do paciente entre esquizofrênicos.

A Patente U. S. Nº 6.555. 544 (deferida em 29 de abril de 2003) descreve uma formulação de depósito de 9-hidroxirisperidona.

A Patente U. S. Nº 6.232. 304 (deferida em 15 de maio de 2001) descreve um sal de ziprasidona solubilizado com ciclodextrins para uma formulação de injeção intramuscular de liberação imediata.

A Patente U. S. Nº 6.150.366 (deferida em 21 de novembro de 2000) descreve uma composição farmacêutica descrevendo ziprasidona cristalina e um veículo.

A Patente U. S. Nº 6.267. 989 (deferida em 31 de julho de 2001)

descreve um fármaco cristalino insolúvel em água no qual um modificador de superfície é adsorvido em uma quantidade suficiente para manter um tamanho de partícula definido.

5 A Patente U. S. Nº 5.145. 684 (deferida em 08 de setembro de 1992) descreve substâncias de fármaco cristalino de baixa solubilidade nas quais um modificador de superfície é adsorvido em uma quantidade suficiente para manter um tamanho de partícula definido.

10 A Patente U. S. Nº 5.510.118 (deferida em 23 de abril de 1996) descreve um processo de homogeneização para obter substâncias de fármaco de sub-mícron sem meio de moagem.

A Patente U. S. Nº 5.707.634 (deferida em 13 de janeiro de 1998) descreve um método de precipitação de um sólido cristalino a partir de líquido.

15 O Pedido de Patente U. S. Número 60/585411 (depositado em 01 de julho de 2004) descreve um método de homogeneização para preparar nanopartículas.

O WO 00/18374 (depositado em 01 de outubro de 1999) descreve uma composição de nanopartícula de liberação controlada.

20 O WO 00/09096 (depositado em 12 de agosto de 1999) descreve uma formulação de nanopartícula injetável de naproxen.

Conseqüentemente, existe ainda uma necessidade de novas terapias de fármaco para o tratamento de indivíduos que sofrem de, ou são susceptíveis a psicose – particularmente, uma forma de ação longa de um antipsicótico atípico que proporciona uma terapia adequada que minimiza os efeitos colaterais, enquanto aumenta a complacência do paciente através de um regime de dosagem reduzida. Contudo, a ziprasidona é pobremente solúvel. Enquanto os antipsicóticos de depósito podem reduzir o risco de recidiva, e, portanto, têm o potencial para conduzir a uma taxa de sucesso maior no tratamento de esquizofrenia, a formulação de um depósito de ziprasidona com técnicas de depósito convencionais para capacitar distribuir níveis de plasma eficazes de ziprasidona tem sido difícil. As características adicionais de uma formulação de depósito que aumentarão a complacência do paciente

25

30

são boa tolerância local no local de injeção, e facilidade de administração. Boa tolerância local significa irritação e inflamação mínimas no local de injeção; facilidade de administração se refere ao tamanho da agulha, e comprimento de tempo requerido para administrar uma dose de uma formulação de fármaco particular.

Acredita-se que a invenção proporciona uma formulação de depósito aceitável de ziprasidona, que é eficaz e tem um volume de injeção aceitável. Em adição ao aumento da complacência do paciente e redução do risco de recidiva, uma formulação de depósito de nanopartícula de ziprasidona pode reduzir exposição total a ziprasidona comparada às cápsulas orais, enquanto proporciona exposição suficiente para assegurar eficácia.

Sumário da Invenção

Em um aspecto, a presente invenção se refere a uma formulação farmacêutica compreendendo ziprasidona ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, adequados para uso como uma formulação de depósito para administração via uma injeção intramuscular ou subcutânea. A ziprasidona ou sal de ziprasidona na formulação tem um tamanho de partícula médio máximo. Em uma concretização, a invenção compreende uma formulação farmacêutica compreendendo (1) uma quantidade farmaceuticamente aceitável de um composto selecionado de ziprasidona e um sal farmaceuticamente aceitável de ziprasidona, cujo composto tem um tamanho de partícula médio máximo, e (2) um veículo farmaceuticamente aceitável. Em outra concretização, a formulação compreende (1) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto selecionado a partir do grupo ziprasidona e um sal farmaceuticamente aceitável deste, cujo composto tem um tamanho de partícula médio máximo; (2) um veículo farmaceuticamente aceitável; e (3) pelo menos um estabilizador de superfície. Em outra concretização, a formulação consiste em pelo menos dois estabilizadores de superfície. As formulações da invenção podem, por exemplo, compreenderem de um a dez estabilizadores de superfície, preferivelmente dois a cinco estabilizadores de superfície. Em outra concretização, a formulação consiste em dois estabilizadores de superfície ou três estabilizadores de superfície. Em ainda outra concreti-

zação, a formulação consiste em dois estabilizadores de superfície e um agente de aumento de volume.

Em outra concretização, a presente invenção compreende processos para preparação de tal formulação.

5 Em outra concretização, a presente invenção compreende o uso de tal composição como um medicamento no tratamento de psicose, esquizofrenia, distúrbios esquizoafetivos, psicoses não-esquizofrênicas, distúrbios comportamentais associados com distúrbios neurodegenerativos, por exemplo, em demência, distúrbios comportamentais em retardo mental e autismo,
10 síndrome de Tourette, distúrbio bipolar (por exemplo, obsessão bipolar, depressão bipolar, ou para afetar a estabilização do humor em distúrbio bipolar), depressão e ansiedade. Em ainda outra concretização, a presente invenção compreende métodos de tratamento de psicose, esquizofrenia, distúrbios esquizoafetivos, psicoses não-esquizofrênicas, distúrbios comporta-
15 mentais associados com distúrbios neurodegenerativos, por exemplo, em demência, distúrbios comportamentais em retardo mental e autismo, síndrome de Tourette, distúrbio bipolar (por exemplo, obsessão bipolar, depressão bipolar, ou para afetar a estabilização do humor em distúrbio bipolar), depressão e ansiedade.

20 Em outro aspecto, a invenção se refere a nanopartículas de ziprasidona ou nanopartículas de um sal farmaceuticamente aceitável de ziprasidona. Em uma concretização, as nanopartículas de ziprasidona ou nanopartículas de um sal de ziprasidona farmaceuticamente aceitável compreendem um estabilizador de superfície. Em uma concretização, as nanopartí-
25 culas de ziprasidona ou nanopartículas de um sal de ziprasidona farmaceuticamente aceitável compreendem pelo menos dois estabilizadores de superfície.

Descrição Detalhada da Invenção

30 Esta descrição detalhada de concretizações é pretendida somente para informar outros versados na técnica com a invenção da Requerente, seus princípios, e sua aplicação prática de modo que outros versados na técnica possam adaptar e aplicar as invenções em suas numerosas formas,

conforme elas podem ser melhores adequadas aos requerimentos de um uso particular. A invenção, portanto, não está limitada às concretizações descritas neste relatório descritivo, e pode ser variavelmente modificada.

A. Abreviações e Definições

5 Tabela A-1: Abreviações

API	Ingrediente farmacêutico ativo
AUC	Área sob a curva
C _{max}	Concentração de soro máxima do composto
CPB	Impulsionador de ponto de nuvem
DLS	Difusão de luz dinâmica
D[4,3]	Diâmetro médio de volume
EPS	Sintomas extrapiramidais
F	Biodisponibilidade
FB	Base livre
Form.	Formulação
Gy	Gray – uma medida de dose de irradiação
H	Horas
HCl	Sal de cloridrato
IM	Intramuscular
IR	Liberação imediata
Mes	Sal de mesilato
MI	Mililitro
MW	Peso molecular
Ng	Nanogramas
Nm	Nanômetro
NMP	N-metil-pirrolidona
PEG	Polietileno glycol
PK	Farmacocinéticas
PVA	Polivinilálcool
PVP	Polivinilpirrolidona
PVP C15	Um grau particular de PVP

PVP K30	Um grau particular de PVP
RPM	Revoluções por minuto
RPS	Tamanho de partícula reduzido
SA/V	Razão de área superficial para volume
SBECD	Sulfobutiléter- β -ciclodextrin
SLS	Lauril sulfato de sódio
$t_{1/2}$	Meia-vida de fase de eliminação terminal
T_{max}	Tempo para concentração de soro máxima do composto
v/v	Volume por volume
VD_{ss}	Volume de distribuição no estado constante
w/v	Peso por volume
Z – Com.	Composto ziprasidona

O termo "composto" se refere a uma forma de um agente terapêutico ou de diagnóstico que é um componente de uma formulação de depósito injetável. O composto pode ser um farmacêutico, incluindo, sem limitação, biológicos, tais como proteínas, peptídeos e ácido nucléicos, ou um diagnóstico, incluindo, sem limitação, agentes de contraste. Em uma concretização, o composto é cristalino. Em outra concretização, o composto é amorfo. Em ainda outra concretização, o composto é uma mistura de formas cristalinas e amorfas. Em outra concretização, o composto é ziprasidona. Em concretizações diferentes, o composto é selecionado a partir do grupo consistindo em base livre de ziprasidona e um sal farmaceuticamente aceitável de ziprasidona. A ziprasidona pode ser cristalina, amorfa, ou uma mistura de cristalina e amorfa. Em outra concretização, o composto tem uma solubilidade aquosa baixa. A ziprasidona é um fármaco pobremente solúvel em água, isto é, ela tem baixa solubilidade aquosa. Em outra concretização, o logP do composto é pelo menos cerca de 3 ou maior. Em outra concretização, o composto tem um alto ponto de fusão. Um composto de alta fusão é um com um ponto de fusão maior do que cerca de 130 graus Celsius.

O termo "estabilizador de superfície" conforme aqui usado, a menos que de outro modo indicado, se refere a uma molécula que: (1) é adsorvida na superfície de um composto; (2) de outro modo, adere fisicamente

à superfície de um composto; ou (3) permanece em solução com um composto, agindo para manter o tamanho de partícula eficaz do composto. Um estabilizador de superfície não reage quimicamente (isto é, forma uma ligação covalente) com as substâncias de fármaco (composto). Um estabilizador de superfície também não forma necessariamente ligações cruzadas covalentes com si próprio, ou outros estabilizadores de superfície em uma formulação, e/ou quando adsorvidos nas superfícies do composto. Em uma concretização preferida da invenção, um estabilizador de superfície de um composto, ou, de outro modo, em uma formulação da invenção, é essencialmente livre de ligações cruzadas covalentes.

Em uma primeira concretização, um primeiro estabilizador de superfície está presente em uma quantidade suficiente para manter um tamanho de partícula médio eficaz do composto. Em uma segunda concretização, um ou mais estabilizadores de superfície estão presentes em uma quantidade suficiente para manter um tamanho de partícula eficaz do composto. Em outra concretização, um estabilizador de superfície é um tensoativo. Em outra concretização, um estabilizador de superfície é um inibidor de cristalização.

O termo "tensoativo" se refere a moléculas anfifáticas que consistem em uma porção hidrofóbica não-polar, exemplificada por um hidrocarboneto reto ou ramificado ou cadeia de fluorcarbono contendo 8-18 átomos de carbono, que é fixada à uma porção polar ou iônica (hidrofílica). A porção hidrofílica pode ser não-iônica, iônica ou zwitteriônica, e acompanhada por íons contadores. Existem várias classes de tensoativos: aniônicos, anfotéricos, não-iônicos e poliméricos. No caso de tensoativos não-iônicos e poliméricos, um tensoativo simples pode ser corretamente classificado como um membro de ambas as categorias. Um grupo exemplar de tensoativos que pode ser corretamente classificado, desta maneira, são os copolímeros óxido de etileno óxido de propileno, referido como Pluronic[®] (Wyandotte), Synperonic PE[®] (ICI) e Poloxamers[®] (BASF). Polímeros tais como HPMC e PVP são, às vezes, classificados como tensoativos poliméricos.

Classes exemplares de tensoativos incluem, sem limitação: car-

boxilatos, sulfatos, sulfonatos, fosfatos, sulfossuccinatos, isetionatos, tauratos, compostos de amônia quaternária, N-alquil betaínas, propionatos de N-alquilamina, álcool etoxilatos, etoxilatos de aquil fenol, etoxilatos de ácido graxo, etoxilatos de monoalcanolamida, éster etoxilatos de sorbitano, etoxilatos de amina graxa, copolímeros de óxido de etileno óxido de propileno, ésteres glicéricos, ésteres glicólicos, glicosídeos, ésteres de sacarose, óxidos de amina, tensoativos de sulfinila, polioxietileno alcil éteres, polioxietileno alquil éteres, glicerídeos poliglicolizados, monoalquilatos de glicerila de cadeia curta, sulfonato de alquil aril poliéter, polioxietileno ésteres de ácido graxo, polioxietileno éteres de ácido graxo, estearatos de polioxietileno, copolímeros de acetato de vinila e álcool vinílico, e copolímeros aleatórios de acetato de vinila e vinil pirrolidona.

Tensoativos exemplares, incluem, sem limitação: dodecil hexaoxietileno glicol monoéter, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano, monooleato de polioxietileno (20) sorbitano, triestearato de polioxietileno (20) sorbitano, trioleato de polioxietileno (20) sorbitano, linolin, óleo de rícino etoxilatos, Pluronic® F108, Pluronic® F68, Pluronic® F127, cloreto de benzalcônio, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, ftalato, celulose não-cristalina, aluminato silicato de magnésio, trietanolamina, álcool polivinílico (PVA), tyloxapol®, polivinilpirrolidona (PVP), 1,4-bis(2-etilhexil) sulfossuccinato de sódio, lauril sulfato de sódio (SLS), polioxietileno (35) óleo de rícino, polietileno (60) óleo de rícino hidrogenado, polietileno glicol 1000 succinato de alfa tocoferila, PEG 8 caprilato/caprato de glicerila, PEG 32 laurato de glicerila, brometo de dodecil trimetil amônio, Aerosol OT®, Tetronic 908®, dimiristoil fofatidil glicerol, dioctilsulfossuccinato (DOSS), Tetronic 1508®, Duponol P®, Tritons X-200®, Crodestas F-110®, pisononilfenoxipoli-(glicidol), SA9OHCO, decanoil-N-metilglucamida, n-decil β-

D-glucopiranosídeo, n-decil β -D-maltopiranosídeo, n-dodecil β -D-glicopiranosídeo, n-dodecil β -D-maltosida, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glicopiranosídeo, n-heptil β -D-tioglicosídeo, n-hexil β -D-glicopiranosídeo, nonanoil-N-metilglucamida, n-noil β -D-glicopiranosídeo, 5 octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glicopiranosídeo, octil β -D-tioglicopiranosídeo, dextrina, goma guar, amido, Plasdone[®] S630, Kollidone[®] VA 64, álcool polivinílico, cloreto de behenalcônio, cloreto de benzetônio, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de behentrimônio, cloreto de lauralcônio, cloreto de cetalcônio, brometo de cetrimônio, cloreto de cetrimônio, hidrofluoreto de cetilamina, cloreto de cloralilmetenamina (Quaternium[®]-15), cloreto de distearildimônio (Quaternium[®]-5), cloreto de dodecil dimetil etilbenzil amônio (Quaternium[®]-14), Quaternium[®]-22, Quaternium[®]-26, Quaternium[®]-18 hecto- 10 rite, cloridrato de dimetilaminoetilcloreto, cloridrato de cisteína, POE (10) oetil éter fosfato de dietanolamônio, POE (3)oleil éter fosfato de dietanolamônio, cloreto de alcônio de sebo, dioctadecilamôniobentonita de dimetila, cloreto de estearalcônio, brometo de domifeno, benzoato de denatônio, cloreto de miristalcônio, cloreto de laurtrimônio, dicloridrato de etilenodiamina, cloridrato de guanidina, cloridrato de piridoxina, cloridrato de iofetamina, cloridrato de meglumina, cloreto de metilbenzetônio, 7 brometo de mirtrimônio, cloreto de oleiltrimônio, cloridrato de poliquaternium-1, procaino, cocobetaina, 15 bentonita estearalcônio, estearalconiumhectonita, dihidrofluoreto de estearil trihidroxietil propilenodiamina, cloreto de sebotrimônio, e brometo de hexadeciltrimetil amônio. 20

O termo "copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno" se refere a quatro tipos de copolímeros de bloco não-iônico, dos quais Pluronic[®] F108 é um conforme descrito na Tabela A-2, imediatamente abaixo: 25

Fórmula	Componentes de copolímero de bloco
$(EO)_n(PO)_m(EO)_n$	Copolímero de óxido de etileno-óxido de propileno preparado pela reação de poli(oxipropileno glicol) (difuncional) com óxido de etileno
	Copolímero de óxido de etileno-óxido de propileno preparado pela reação de poli(oxipropileno glicol) (difuncional) com óxido de etileno e óxido de propileno misturados, dando copolímeros de bloco
$(PO)_n(EO)_m(PO)_n$	Copolímero de óxido de etileno-óxido de propileno preparado pela reação de poli(etileno glicol) (difuncional) com óxido de propileno
	Copolímero de óxido de etileno-óxido de propileno preparado pela reação de poli(etileno glicol) (difuncional) com óxido de etileno e óxido de propileno misturados, dando copolímeros de bloco
No qual m e n são variados sistematicamente em cada fórmula	

O termo "Pluronic® F108" se refere a poloxamer 338, e é o copolímero de bloco polioxietileno-polioxipropileno que se conforma geralmente à fórmula $HO[CH_2CH_2O]_n[CH(CH_3)CH_2O]_m[CH_2CH_2O]_nH$, na qual os valores médios de n, m e n são respectivamente 128, 54 e 128.

O uso dos nomes comerciais aqui não é pretendido para limitar espécies adequadas para a invenção àquelas produzidas ou vendidas por qualquer um produtor particular, mas, ao invés, para auxiliar na definição das concretizações da invenção.

O termo "inibidor de cristalização" se refere a um polímero ou outras substâncias que podem inibir substancialmente precipitação e/ou cristalização de um fármaco pobremente solúvel em água. Em uma concretização, um tensoativo polimérico é um inibidor de cristalização. Em outra concretização, o inibidor de cristalização é um polímero celulósico e não-celulósico, e é substancialmente solúvel em água. Em outra concretização, o inibidor de cristalização é HPMC. Em outra concretização, o inibidor de cristalização é

polivinilpirrolidona (PVP).

- 5 Será compreendido que certos polímeros são mais eficazes na inibição de precipitação e/ou cristalização de um fármaco solúvel em água pobremente selecionado do que outros, e que nem todos os polímeros inibem a precipitação e/ou cristalização conforme aqui descrito de todo fármaco pobremente solúvel em água. Se um polímero particular é útil como um inibidor de cristalização para um fármaco pobremente solúvel em água particular de acordo com a presente invenção pode prontamente ser determinado por um versado na técnica, por exemplo, de acordo com o Teste I, representado na Tabela A-3:
- 10

Tabela A-3: Método para Testar Inibidores de Cristalização para Eficácia

Etapa 1	Uma quantidade adequada do fármaco é dissolvido em um solvente (por exemplo, etanol, dimetil sulfóxido ou, onde o fármaco é um ácido ou base, água) para obter uma solução de fármaco concentrada.
Etapa 2	Um volume de água ou solução tamponada com um pH fixo é colocado em um primeiro vaso, e mantido à temperatura ambiente.
Etapa 3	Uma alíquota da solução de fármaco concentrada é adicionada aos conteúdos do primeiro vaso para obter uma primeira solução de amostra tendo uma concentração de fármaco alvo desejada. A concentração de fármaco selecionada deve ser uma que produz precipitação substancial e, conseqüentemente, absorvância aparente mais alta (isto é, turbidez) do que uma solução saturada não tendo tal precipitação.
Etapa 4	Um polímero teste é selecionado e, em um segundo vaso, o polímero é dissolvido em água ou uma solução tamponada com um pH fixo (idêntico na composição, pH e volume aquele usado na etapa C) em uma quantidade suficiente para formar uma solução de polímero 0,25% - 2% p/p.
Etapa 5	Para formar uma segunda solução de amostra, uma alíquota da solução de fármaco concentrada preparada na etapa A é adicionada à solução de polímero no segundo vaso para formar uma

	solução de amostra tendo uma concentração de fármaco final igual àquela da primeira solução de amostra.
Etapa 6	Em 60 minutos após preparação de ambas as soluções de amostra, a absorvância aparente (isto é, turbidez) de cada solução de amostra é medida usando-se luz tendo um comprimento de onda de 650 nm.
Etapa 7	Se a turbidez da segunda solução de amostra é menor do que a turbidez da primeira solução de amostra, o polímero teste é, de fato, para ser um "polímero de diminuição de turbidez", e é útil como um inibidor de cristalização para o fármaco teste.

Um Teste de realização técnica I encontrará prontamente uma concentração de polímero adequada para o teste dentro da faixa de concentração de polímero provida acima, por experimentação de rotina. Em uma concretização particularmente preferida, uma concentração do polímero é selecionada, tal que quando o Teste I é realizado, a absorvância aparente da segunda solução de amostra não é maior do que 50% da absorvância aparente da primeira solução de amostra.

Mais estabilizadores de superfície são descritos em detalhe no Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado juntamente por American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, the Pharmaceutical Press, 2000. Os estabilizadores de superfície são comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas na técnica. Apresentações de tensoativos exemplares são dadas em McCutcheon, Detergents and Emulsifiers, Allied Publishing Co., New Jersey, 2004 e Van Os, Haak and Rupert, Physico-chemical Properties of Selected Anionic, Cationic and Nonionic Surfactants, Elsevier, Amsterdam, 1993.

Os termos "pKa" e "Constante de Dissociação" se referem a uma medição da resistência de um ácido ou uma base. O pKa permite a determinação da carga em uma molécula a qualquer dado pH.

Os termos "logP" e "Coeficiente de Partição" se referem a uma medição de quão bem uma substância se divide entre um lipídio (óleo) e água. O Coeficiente de Partição é também um parâmetro muito útil que pode

ser usado em combinação com o pKa para prognosticar a distribuição de um composto em um sistema biológico. Fatores tais como absorção, excreção e penetração do SNC podem estar relacionados ao valor de Log P de um composto e, em certos casos, fazer prognósticos.

- 5 Os termos "solubilidade aquosa baixa" e "droga pobremente solúvel em água", se refere a um agente terapêutico ou de diagnóstico com uma solubilidade em água de menos do que cerca de 10 mg/mL. Em outra concretização, a solubilidade em água é menor do que cerca de 1 mg/mL.

- 10 O termo "tamanho de partícula" se refere a diâmetro eficaz, na dimensão mais longa, de partículas de composto. O tamanho de partícula é acreditado ser um parâmetro importante que afeta a eficiência clínica dos agentes terapêuticos ou de diagnóstico de solubilidade aquosa baixa.

- 15 Os termos "tamanho de partícula médio" e "tamanho de partícula intermediário" se referem a um tamanho de partícula de composto do qual é pelo menos 50% ou mais das partículas de composto, quando medidas por difusão de luz dinâmica. Em uma concretização exemplar, um tamanho de partícula médio a partir de cerca de 120 nm a cerca de 400 nm significa que pelo menos 50% das partículas do composto têm um tamanho de partícula de cerca de 120 nm a cerca de 400 nm quando medido por técnicas padrão,
- 20 conforme indicado em outras concretizações aqui. Em outra concretização, pelo menos 70% das partículas, em peso, têm um tamanho de partícula de menos do que o tamanho indicado. Em outra concretização, pelo menos 90% das partículas têm o tamanho de partícula definido. Em ainda outra concretização, pelo menos 95% das partículas têm o tamanho de partícula
- 25 definido. Em outra concretização, pelo menos 99% das partículas têm o tamanho de partícula definido. Em outras concretizações, técnicas de medição diferentes podem ser empregadas – tal como difração de laser.

B. Formulações

- 30 A presente invenção compreende, em parte, uma nova formulação de depósito injetável de ziprasidona. A presente invenção também compreende um método de tratamento de psicose, esquizofrenia, distúrbios esquizoafetivos, psicoses não-esquizofrênicas, distúrbios comportamentais

associados com distúrbios neurodegenerativos, por exemplo, em demência, distúrbios comportamentais em retardo mental e autismo, síndrome de Tourette, distúrbio bipolar (por exemplo, obsessão bipolar, depressão bipolar, ou para afetar a estabilização do humor em distúrbio bipolar), depressão e ansiedade, em um paciente em necessidade desta. A presente invenção também compreende um processo para sintetizar as nanopartículas de ziprasidona usadas na formulação, bem como sintetizar a própria formulação.

Em uma concretização da invenção, uma formulação de depósito injetável compreende: a) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto selecionado a partir do grupo consistindo em ziprasidona e um sal farmacologicamente aceitável desta, o composto na forma de nanopartículas tendo um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 2000 nm; b) um veículo farmacologicamente aceitável, e c) pelo menos dois estabilizadores de superfície; no qual pelo menos um dos estabilizadores de superfície é adsorvido na superfície das nanopartículas; e no qual a quantidade combinada dos estabilizadores de superfície é eficaz para manter o tamanho de partícula médio das nanopartículas.

Em outra concretização, a invenção proporciona uma formulação de depósito injetável que compreende: a) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto selecionado a partir do grupo consistindo em ziprasidona e um sal farmacologicamente aceitável desta, o composto na forma de nanopartículas tendo um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 2000 nm; b) um veículo farmacologicamente aceitável.

Em outra concretização, a invenção proporciona uma formulação de depósito injetável que compreende: a) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto selecionado a partir do grupo consistindo em ziprasidona e um sal farmacologicamente aceitável desta, o composto na forma de nanopartículas tendo um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 2000 nm; b) um veículo farmacologicamente aceitável, e c) um estabilizador de superfície em uma quantidade eficaz para manter o tamanho de partícula médio das nanopartículas.

Em outra concretização, pelo menos dois estabilizadores são

adsorvidos na superfície das nanopartículas.

Em outra concretização, pelo menos três estabilizadores de superfície são adsorvidos na superfície das nanopartículas.

Sais farmacologicamente aceitáveis são compreendidos de sais de adição ácidos e sais de adição base, bem como hemissais.

Sais de adição ácidos adequados são formados de ácidos que formam sais não-tóxicos. Exemplos incluem o acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, bromidrato/brometo, hidriodeto/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato e sais xinofoato.

A ziprasidona pode também existir nas formas não-solvatadas ou solvatadas. O termo 'solvato' é usado aqui para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o referido solvente é água.

Um sistema de classificação atualmente aceito para hidratos orgânicos é um que define hidratos coordenados de local isolado, de canal, ou de íon-metal – ver Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Hidratos de local isolado são hidratos nos quais as moléculas de água são isoladas a partir do contato direto uma com a outra pela intervenção de moléculas orgânicas. Nos hidratos de canal, as moléculas de água assentam em canais de treliça onde elas estão próximas das outras moléculas de água. Em hidratos coordenado de íon-metal, as moléculas de água são ligadas ao íon de metal.

Quando o solvente ou água é fortemente ligada, o complexo terá uma estequiometria bem-definida independente da umidade. Quando, contudo, o solvente ou água é fracamente ligada, como nos solvatos de canal e

compostos higroscópicos, o teor de água/solvente será dependente da umidade e condições de secagem. Em tais casos, nenhuma estequiometria será a norma.

5 Sais farmacêuticamente aceitáveis de ziprasidona podem ser preparados por um ou mais de três métodos:

(i) pela reação do composto de fórmula I com o ácido ou base desejada;

10 (ii) pela remoção de um grupo de proteção instável ácido ou base de um precursor adequado do composto de fórmula I, ou por abertura de anel de um precursor cíclico adequado, por exemplo, uma lactona ou lactam, usando o ácido ou base desejada; ou

(iii) pela conversão de um sal de ziprasidona em outro pela reação com um ácido ou base apropriada, ou por meio de uma coluna de troca de íon adequada.

15 Todas as três reações são tipicamente efetuadas na solução. O sal resultante pode precipitar, e ser coletado por filtração, ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização no sal resultante pode variar de completamente ionizado a quase não-ionizado.

20 Em ainda outra concretização, o composto é base livre de ziprasidona.

Em ainda outra concretização, o composto é mesilato de ziprasidona. Em ainda outra concretização, o composto é mesilato trihidrato de ziprasidona.

25 Em ainda outra concretização, o composto é cloridrato de ziprasidona.

Em ainda outra concretização, o composto é cristalino. Em ainda outra concretização, o composto é base livre de ziprasidona cristalina. Em ainda outra concretização, o composto é mesilato de ziprasidona cristalino. Em ainda outra concretização, o composto é cloridrato de ziprasidona cristalina.

30

Em ainda outra concretização da formulação de depósito injetável, o veículo farmacêuticamente aceitável é água.

Em outra concretização da formulação de depósito injetável, as nanopartículas do composto têm um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 1500 nm. Em ainda outra concretização, as nanopartículas têm um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 1000 nm.

- 5 Em ainda outra concretização, as nanopartículas têm um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 500 nm. Em ainda outra concretização, as nanopartículas têm um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 350 nm.

- 10 Em ainda outra concretização da formulação de depósito injetável, as nanopartículas têm um tamanho de partícula médio de cerca de 120 a cerca de 400 nm. Em ainda outra concretização, as nanopartículas têm um tamanho de partícula médio de cerca de 220 nm a cerca de 350 nm.

- 15 Em outra concretização da formulação de depósito injetável, as nanopartículas têm um tamanho de partícula médio de cerca de 250 nm. Em ainda outra concretização, o composto é base livre de ziprasidona cristalina, e o tamanho de partícula médio é cerca de 250 nm.

- 20 Em ainda outra concretização, as nanopartículas têm um tamanho de partícula médio de cerca de 120 nm. Em ainda outra concretização, o composto é cloridrato de ziprasidona cristalina, e o tamanho de partícula médio é cerca de 120 nm.

- Em ainda outra concretização, as nanopartículas têm um tamanho de partícula médio de cerca de 400 nm. Em ainda outra concretização, o composto é mesilato de ziprasidona cristalina, e o tamanho de partícula médio é cerca de 400 nm.

- 25 Em outras concretizações de formulações de base livre de ziprasidona ou sais de ziprasidona descritas acima são as seguintes subformulações. (Referências a ziprasidona, aqui, a menos que de outro modo indicado, se referem a base livre de ziprasidona ou um sal de ziprasidona farmacologicamente aceitável.):

Tabela B-1

Parâmetro	Formulação 1-F	Formulação 1-H	Formulação 1-M
Composto	Base livre de ziprasidona	Cloridrato de Ziprasidona	Mesilato de ziprasidona
Veículo	Água	Água	Água
Composto cristalino?	Sim	Sim	Sim

Em outra concretização, a quantidade em peso de ziprasidona é menor do que cerca de 60% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização, a quantidade em peso de ziprasidona é menor do que cerca de 40% em peso do volume total da formulação.

Em outra concretização, a quantidade em peso de ziprasidona é pelo menos cerca de 15% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização, a quantidade em peso de ziprasidona é pelo menos cerca de 20% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização, a quantidade em peso de ziprasidona é pelo menos cerca de 40% em peso do volume total da formulação.

Em outra concretização, a quantidade em peso de ziprasidona é de cerca de 15% em peso a cerca de 60% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização, a quantidade em peso é de cerca de 20% em peso a cerca de 60% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização, a quantidade em peso é de cerca de 15% em peso a cerca de 40% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização, a quantidade em peso é de cerca de 20% em peso a cerca de 40% em peso do volume total da formulação.

Em outra concretização da Formulação 1-F, a quantidade em peso do composto é cerca de 21% em peso do volume total da formulação. Em outra concretização da Formulação 1-H, a quantidade em peso do composto é cerca de 23% em peso do volume total da formulação. Em outra concretização da Formulação 1-M, a quantidade em peso do composto é cerca de 28% em peso do volume total da formulação. Em outra concretização da Formulação 1-F, a quantidade em peso do composto é cerca de 42% em peso do volume total da formulação.

Em outra concretização da formulação desta invenção, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo. Em outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é selecionado do grupo consistindo em tensoativos aniônicos, tensoativos catiônicos, tensoativos anfotéricos, 5 tensoativos não-iônicos e tensoativos poliméricos.

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico. Em outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico. Em outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é 10 um tensoativo anfotérico. Em outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico. Em outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico.

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície é um inibidor de cristalização.

15 Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um segundo estabilizador de superfície é selecionado a partir do grupo consistindo em tensoativos aniônicos, tensoativos catiônicos, tensoativos anfotéricos, tensoativos não-iônicos e tensoativos poliméricos.

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico. Em 20 outra concretização, um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico. Em outra concretização, um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico. Em outra concretização, um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico. Em outra concretização, um se- 25 gundo estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico.

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície e um segundo estabilizador de superfície são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em tensoativos aniônicos, tensoativos catiônicos, tensoativos anfotéricos, 30 tensoativos não-iônicos e tensoativos poliméricos.

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície e um segundo estabilizador de

superfície são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em inibidores e tensoativos. Em outra concretização, o primeiro estabilizador de superfície é um inibidor de cristalização, e o segundo estabilizador de superfície é um tensoativo.

- 5 Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico.
- 10 Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico. Em ainda outra concretização, um primeiro es-
- 15 tabilizador de superfície é um tensoativo aniônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico.

- Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico. Em ainda ou-
- 20 tra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico e um segundo estabilizador de su-
- 25 perfície é um tensoativo não-iônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico.

- Em outra concretização de uma formulação da presente inven-
- 30 ção, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo

anfotérico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico.

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico.

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico.

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície é um inibidor de cristalização e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo aniônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um inibidor de cristalização e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo catiônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um inibidor de cristalização e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo anfotérico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um inibidor de cristalização e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo não-iônico. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é um inibidor de cristalização e um segundo estabilizador de superfície é um tensoativo polimérico.

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície é selecionado a partir do grupo consistindo em Pluronic® F108 e Tween® 80, e um segundo estabilizador de superfície é selecionado a partir do grupo consistindo em Pluronic® F108, Tween® 80, e SLS. Em ainda outra concretização de uma formulação da presente invenção, um primeiro estabilizador de superfície é PVP, e um segundo estabilizador de superfície é Pluronic® F108. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é PVP, e um segundo estabilizador de superfície é Pluronic® F68. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é PVP, e um segundo estabilizador de superfície é SLS. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície Pluronic® F108, e um segundo estabilizador de superfície é Tween® 80. Em ainda outra concretização, um primeiro estabilizador de superfície é PVP, e um segundo estabilizador de superfície é Tween® 80.

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, a quantidade em peso de um primeiro estabilizador de superfície é de cerca de 0,5% a cerca de 3,0% em peso do volume total da formulação. Em outra concretização, a quantidade em peso de um primeiro estabilizador de superfície é de cerca de 0,5% a cerca de 2,0% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização de uma formulação da presente

invenção, a quantidade em peso de um primeiro estabilizador de superfície é de cerca de 0,5% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização de uma formulação da presente invenção, a quantidade em peso de um primeiro estabilizador de superfície é de cerca de 1,0% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização de uma formulação da presente invenção, a quantidade em peso de um primeiro estabilizador de superfície é de cerca de 2,0% em peso do volume total da formulação.

Em uma concretização de uma formulação da presente invenção, a quantidade em peso de um segundo estabilizador de superfície é de cerca de 0,1% a cerca de 3,0 % em peso do volume total da formulação. Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, a quantidade em peso de um segundo estabilizador de superfície é de cerca de 2,0% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização de uma formulação da presente invenção, a quantidade em peso de um segundo estabilizador de superfície é de cerca de 1,0% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização de uma formulação da presente invenção, a quantidade em peso de um segundo estabilizador de superfície é de cerca de 0,5% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização de uma formulação da presente invenção, a quantidade em peso de um segundo estabilizador de superfície é de cerca de 0,1% em peso do volume total da formulação.

Em uma concretização de uma formulação da presente invenção, um terceiro estabilizador de superfície está presente, no qual a quantidade em peso do terceiro estabilizador de superfície é de cerca de 0,018% a cerca de 1,0 % em peso do volume total da formulação. Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, a quantidade em peso do terceiro estabilizador de superfície é de cerca de 0,018% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização, a quantidade em peso do terceiro estabilizador de superfície é de cerca de 0,1% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização, a quantidade em peso do terceiro estabilizador de superfície é de cerca de 0,02% em peso do volume

total da formulação. Em ainda outra concretização, a quantidade em peso do terceiro estabilizador de superfície é de cerca de 0,5% em peso do volume total da formulação. Em ainda outra concretização, a quantidade em peso do terceiro estabilizador de superfície é de cerca de 1,0% em peso do volume total da formulação.

5

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um terceiro estabilizador de superfície é um tensoativo. Em outra concretização, o terceiro estabilizador de superfície é selecionado a partir do grupo consistindo em Pluronic® F68, cloreto de benzalcônio, lecitin e SLS. Em outra concretização, um terceiro estabilizador de superfície é Pluronic® F68. Em outra concretização, um terceiro estabilizador de superfície é cloreto de benzalcônio. Em outra concretização, um terceiro estabilizador de superfície é lecitin. Em outra concretização, um terceiro estabilizador de superfície é SLS.

10

15

Em outra concretização da invenção, a quantidade total em peso de estabilizadores de superfície em uma formulação é cerca de 6% ou menos, mais preferivelmente cerca de 5% ou menos.

20

Em uma concretização de uma formulação da presente invenção, um agente de aumento de volume está presente, no qual a quantidade em peso do agente de aumento de volume é de cerca de 1,0% a cerca de 10,0% em peso do volume total da formulação. Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, a quantidade em peso do agente de aumento de volume é de cerca de 1,0% em peso do volume total da formulação. Em outra concretização, a quantidade em peso do agente de aumento de volume é de cerca de 5,0% em peso do volume total da formulação. Em outra concretização, a quantidade em peso do agente de aumento de volume é de cerca de 10,0% em peso do volume total da formulação.

25

Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, um agente de aumento de volume está presente, o agente de aumento de volume consistindo em trehalose, manitol e PEG400. Em outra concretização, o agente de aumento de volume é trehalose. Em outra concretização, o agente de aumento de volume é manitol. Em outra concretização, o agente

30

de aumento de volume é PEG400.

- Em outra concretização de uma formulação da presente invenção, a formulação consiste essencialmente em um composto, um veículo, um primeiro estabilizador de superfície e um segundo estabilizador de superfície, conforme definido anteriormente aqui. Em outra concretização, a formulação consiste essencialmente em um composto, um veículo, um primeiro estabilizador de superfície, um segundo estabilizador de superfície, e um terceiro estabilizador de superfície, conforme definido anteriormente aqui. Em ainda outra concretização, a formulação consiste essencialmente em um composto, um veículo, um primeiro estabilizador de superfície, um segundo estabilizador de superfície, e um agente de aumento de volume, conforme definido anteriormente aqui. Estas variações são sumarizadas na tabela seguinte:

Tabela B-2

Parâmetro	Formulação 2	Formulação 3	Formulação 4
primeiro estabilizador de superfície	Sim	Sim	Sim
segundo estabilizador de superfície	Sim	Sim	Sim
terceiro estabilizador de superfície	Não	Sim	Não
Agente de aumento de volume	Não	Não	Sim
Composto cristalino?	Sim	Sim	Sim

- Em outra concretização da Formulação 2 estão as seguintes subformulações:

Tabela B-3

Parâmetro	Formulação 2-F	Formulação 2-H	Formulação 2-M
Composto	Base livre de ziprasidona	Cloridrato de Ziprasidona	Mesilato de ziprasidona
Veículo	Água	Água	Água

- Em outra concretização da Formulação 3 estão as seguintes subformulações:

Tabela B-4

Parâmetro	Formulação 3-F	Formulação 3-H	Formulação 3-M
Composto	Base livre de ziprasidona	Cloridrato de ziprasidona	Mesilato de ziprasidona
Veículo	Água	Água	Água

Em outra concretização da Formulação 4 estão as seguintes subformulações:

Tabela B-5

Parâmetro	Formulação 4-F	Formulação 4-H	Formulação 4-M
Composto	Base livre de ziprasidona	Cloridrato de ziprasidona	Mesilato de ziprasidona
Veículo	Água	Água	Água

5 Formulações adicionais de interesse são apresentadas na tabela seguinte:

Tabela B-6

	Composto (p/v)	Primeiro Estabilizador de Superfície (p/v)	Segundo Estabilizador de Superfície (p/v)	Terceiro Estabilizador de Superfície (p/v)
Formulação A	21% base livre de ziprasidona	1% Pluronic® F108	1% Tween® 80	Nenhum
Formulação B	21% base livre de ziprasidona	1% Pluronic® F108	Nenhum	Nenhum
Formulação C	21% base livre de ziprasidona	1% PVP	Nenhum	Nenhum
Formulação D	21% base livre de ziprasidona	2,5% Pluronic® F108	Nenhum	Nenhum
Formulação E	23% cloridrato de ziprasidona	1% PVP (K30)	1% Pluronic® F108	Nenhum
Formulação F	28% mesilato de ziprasidona	2% PVP (K30)	0.5% Pluronic® F108	Nenhum
Formulação G	21% base livre de ziprasidona	1% Pluronic® F108	1% Tween® 80	0,5% lecitin

	Composto (p/v)	Primeiro Estabilizador de Superfície (p/v)	Segundo Estabilizador de Superfície (p/v)	Terceiro Estabilizador de Superfície (p/v)
Formulação H	21% base livre de ziprasidona	2% Pluronic® F108	1% Tween® 80	Nenhum
Formulação I	42% base livre de ziprasidona	2% Pluronic® F108	2% Tween® 80	0,5% lecitin
Formulação J	40% base livre de ziprasidona	2% Pluronic® F108	2% Tween® 80	0,5% lecitin

C. Métodos de Preparação e Tratamento

- As nanopartículas do composto podem ser produzidas usando-se vários métodos diferentes, incluindo, por exemplo, moagem, precipitação, e homogeneização de alta pressão. Métodos exemplares de produção de nanopartículas de composto são descritos na Patente U.S. Nº 5.145. 684, o teor total da qual sendo, desse modo, incorporado por referência. O tamanho de partícula médio eficaz ótimo da invenção pode ser obtido pelo controle do processo de redução de tamanho de partícula, tal como controle do tempo de moagem e da quantidade de estabilizador de superfície adicionado.
- 5 Crescimento de cristal e agregação de particular possa também serem minimizados por moagem ou precipitação da composição sob temperaturas mais frias, e pelo armazenamento da composição final em temperaturas mais frias.

1. Moagem Aquosa

- Em uma concretização da invenção, é provido um método de preparação da formulação de depósito injetável da invenção. A moagem do composto na solução aquosa para obter uma dispersão nanoparticulada compreende dispersão do composto em água, seguido por aplicação de meios mecânicos na presença de meio de moagem para reduzir o tamanho de partícula do composto ao tamanho de partícula médio eficaz ótimo, os tamanhos ótimos conforme providos em outras concretizações aqui. O composto pode ser efetivamente reduzido em tamanho opcionalmente na presença de um ou mais estabilizadores de superfície. Alternativamente, o

composto pode opcionalmente ser contactado com um estabilizador de superfície ou estabilizadores de superfície após atrito. Preferivelmente, o composto é moído na presença de pelo menos um estabilizador de superfície, mais preferivelmente na presença de pelo menos dois estabilizadores; ou o

5 composto é contactado com, pelo menos um, mais preferivelmente pelo menos dois estabilizadores de superfície, subsequente ao atrito. Outros compostos, tais como um agente de aumento de volume, podem ser adicionados à mistura de composto/estabilizador de superfície durante o processo de redução de tamanho. Dispersões podem ser fabricadas continuamente, ou

10 em um modo de batelada. A dispersão de fármaco nanoparticulada resultante pode ser utilizada em formulações de dosagem sólida ou líquida. Em outra concretização, a dispersão nanoparticulada pode ser utilizada em formulações de depósito intramuscular adequadas para injeção.

Moinhos exemplares úteis incluem moinhos de baixa energia, tais como moinho de cilindro, moinho de atritor, moinho vibratório e moinho

15 de esfera, e moinhos de alta energia, tais como moinhos Dyno, moinhos Netzsch, moinhos DC, e moinhos Planetários. Os moinhos médios incluem moinhos de areia e moinho de gota. Na moagem média, o composto é colocado em um reservatório junto com um meio de dispersão (por exemplo, água) e pelo menos dois estabilizadores de superfície. A mistura é recirculada

20 através de uma câmara contendo meio e um eixo de rotação/impulsor. O eixo de rotação agita o meio que submete o composto a impacto e forças de cisalhamento, reduzindo, desse modo, o tamanho de partícula.

2. Meio de Moagem

25 O meio de moagem exemplar compreende partículas que são substancialmente esféricas na forma, tais como contas, consistindo essencialmente em resina polimérica. Em outra concretização, o meio de moagem compreende um núcleo tendo um revestimento de uma resina polimérica aderido ao mesmo. Outros exemplos de meio de moagem compreendem

30 essencialmente partículas esféricas compreendendo vidro, óxido de metal, ou cerâmica.

Em geral, resinas poliméricas adequadas são inertes química e

fisicamente, substancialmente livres de metais, solvente, e monômeros, e de dureza suficiente e friabilidade para capacitá-la a evitar serem aparadas ou trituradas durante moagem. Resinas poliméricas adequadas incluem, sem limitação: poliestirenos reticulados, tais como poliestireno reticulado com divinilbenzeno; copolímeros de estireno; policarbonatos; poliacetais, por exemplo, Delrin[®] (E.I. du Pont de Nemours and Co.); polímeros e copolímeros de cloreto de vinila; poliuretanos; poliamidas; poli(tetrafluoretilenos), por exemplo, Teflon[®] (E.I. du Pont de Nemours and Co.), e outros fluorpolímeros; polietilenos de alta densidade; polipropilenos; éteres de celulose e ésteres tais como acetato de celulose; polihidroximetacrilato; acrilato de polihidroxietila; e polímeros contendo silicone tais como polissiloxanos. O polímero pode ser biodegradável. Polímeros biodegradáveis exemplares incluem poli(lactídeos), poli(glicolídeo) copolímeros de lactídeos e glicolídeo, polianidridos, poli(metacilato de hidroxietila), poli(carbonatos de imino), poli(N-acilhidroxiprolina)ésteres, poli(N-palmitoil hidroxiprolina) ésteres, copolímeros de etileno acetato de vinila, poli(ortoésteres), poli(caprolactonas), e poli(fosfazenos). Para polímeros biodegradáveis, a contaminação a partir do próprio meio vantajosamente pode se metabolizar in vivo em produtos biologicamente aceitáveis que podem ser eliminados do corpo.

O meio de moagem varia preferivelmente em tamanho de cerca de 10 μm a cerca de 3 mm. Para a moagem fina, o meio de moagem exemplar é de cerca de 20 μm a cerca de 2 mm. Em outra concretização, o meio de moagem exemplar é de cerca de 30 μm a cerca de 1 mm em tamanho. Em outra concretização, o meio de moagem é cerca de 500 μm em tamanho. A resina polimérica pode ter uma densidade de cerca de 0,8 a cerca de 3,0 g/ml.

Em um processo de moagem exemplar, as partículas são produzidas continuamente. Tal método compreende introduzir composto continuamente em uma câmara de moagem, contactando o composto com meio de moagem enquanto na câmara para reduzir o tamanho de partícula do composto, e removendo continuamente o composto nanoparticulado a partir da câmara de moagem.

O meio de moagem é separado a partir do composto nanoparticulado moído usando técnicas de separação convencionais em um processo secundário, incluindo, sem limitação, filtração simples, peneiramento através de um filtro de malha ou peneira, e similares. Outras técnicas de separação, tal como centrifugação, podem também ser empregadas.

3. Precipitação

Outro método de formação da dispersão nanoparticulada desejada é por microprecipitação. Este é um método de preparar dispersões estáveis de fármacos opcionalmente na presença de um ou mais estabilizadores de superfície e, opcionalmente, um ou mais agentes ativos de superfície de estabilidade coloidal livres de quaisquer traços de solventes tóxicos ou impurezas de metal pesado solubilizado. Um método exemplar compreende: (1) dissolução do composto em um solvente adequado; (2) adição opcionalmente da formulação a partir da etapa (1) a uma solução compreendendo um ou mais estabilizadores de superfície para formar uma solução clara; e (3) precipitação da formulação da etapa (2) ou etapa (1) usando-se um não-solvente apropriado. A formulação é preferivelmente precipitada após adição a uma solução de pelo menos um, mais preferivelmente pelo menos dois, estabilizadores de superfície. O método pode ser seguido pela remoção de qualquer sal formado, se presente, por diálise ou diafiltração, e concentração da dispersão por meios convencionais. A dispersão de fármaco nanoparticulada resultante pode ser utilizada em formulações de dosagem sólida e líquida. Em outra concretização, a dispersão nanoparticulada pode ser utilizada em formulações de depósito intramuscular adequadas para injeção.

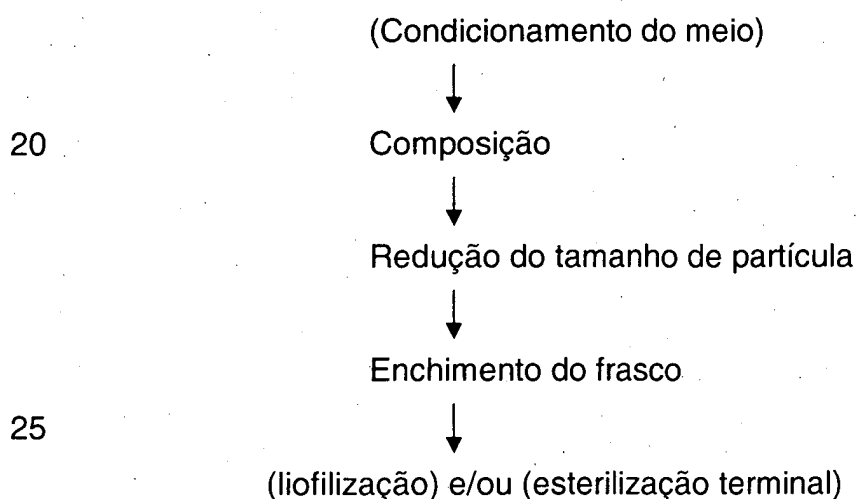
4. Homogeneização

Outro método de formação da dispersão nanoparticulada desejada é por homogeneização. Similar a precipitação, esta técnica não usa meio de moagem. Ao invés, composto, estabilizadores de superfície, e veículo – a "mistura" (ou, em uma concretização alternativa, composto e veículo, com os estabilizadores de superfície adicionados seguindo redução no tamanho de partícula) constituem uma corrente de processo impelida em uma zona de processo, que em um Microfluidizador® (Microfluidics Corp.) é

denominada a Câmara de Interação. A mistura a ser tratada é induzida na bomba e, em seguida, expelida. As válvulas de segurança do Microfluidizador[®] purgam o ar que sai da bomba. Uma vez que a bomba é preenchida com a mistura, a válvula de segurança é fechada, e a mistura é forçada através da Câmara de Interação. A geometria da Câmara de Interação produz forças de cisalhamento, de impacto, e cavitação, que reduz o tamanho de partícula. Dentro da Câmara de Interação, a mistura pressurizada é dividida em duas correntes e aceleradas à velocidades extremamente altas. Os jatos formados são, em seguida, dirigidos um em direção ao outro e colidem na zona de interação. O produto resultante tem tamanho de partícula muito fino e uniforme.

5. Manufaturamento de Produto Estéril

O desenvolvimento de composições injetáveis requer a produção de um produto estéril. O processo de fabricação da presente invenção é similar aos processos de fabricação conhecidos típicos para suspensões estéreis. Um fluxograma de processo de fabricação de suspensão estéril é conforme segue:



Conforme indicado pelas etapas opcionais em parênteses, algum do processamento é dependente do método de redução de tamanho de partícula e/ou método de esterilização. Por exemplo, o condicionamento do meio não é requerido para um método de moagem que não usa meio. Se esterilização interna não é praticável devido a instabilidade química e/ou física, processamento asséptico pode ser usado. A esterilização terminal pode

ser por esterilização de vapor, ou por irradiação de alta energia do produto.

6. Métodos de Tratamento

Condições

- As condições que podem ser tratadas de acordo com a presente
- 5 invenção incluem psicose, esquizofrenia, distúrbios esquizoafetivos, psicose não-esquizofrênicas, distúrbios comportamentais associados com distúrbios neurodegenerativos, por exemplo, em demência, distúrbios comportamentais em retardo mental e autismo, síndrome de Tourette, distúrbio bipolar (por exemplo, obsessão bipolar, depressão bipolar, ou para afetar a
- 10 estabilização do humor em distúrbio bipolar), depressão e ansiedade.

Administração e Dosagem

- Tipicamente, uma formulação descrita neste relatório é administrada em uma quantidade eficaz para tratar as condições listadas aqui. As formulações de depósito da presente invenção são administradas por injeção, se subcutaneamente ou intramuscularmente, e, em uma dose eficaz
- 15 para o tratamento pretendido. Doses terapeuticamente eficazes do composto requeridas para impedir ou controlar o progresso de, ou tratar a condição médica, são prontamente determinadas por um versado na técnica usando aproximações pré-clínicas e clínicas familiares às técnicas medicinais.

- 20 Uma dose eficaz para injeção de uma formulação da invenção pode ser geralmente determinada por um versado na técnica. A dose eficaz pode ser determinada levando-se em consideração fatores conhecidos àqueles versados na técnica, tais como a indicação sendo tratada, o peso do paciente, e a duração do tratamento (por exemplo, dias ou semanas) desejada. A percentagem de fármaco presente na formulação é também um fator.
- 25 Um exemplo de uma dose eficaz para injeção de uma formulação da presente invenção é de cerca de 0,1 ml a cerca de 2,5 ml injetada uma vez toda 1, 2, 3 ou 4 semanas. Preferivelmente, a dose para injeção é cerca de 2 ml ou menos, por exemplo, de cerca de 1 ml a cerca de 2 ml. Preferivelmente, o
- 30 volume de injeção é 2 ml, injetada uma vez toda 1, 2, 3 ou 4 semanas.

7. Uso na Preparação de um Medicamento

Em uma concretização, a presente invenção compreende méto-

dos para a preparação de uma formulação (ou "medicamento") compreendendo as Formulações concretizadas nas Formulações 1-4, e subformulações destas, em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Em outras concretizações, pelo menos um, preferivelmente, pelo menos dois estabilizadores de superfície, são adsorvidos na superfície das nanopartículas do composto em uma quantidade eficaz para manter tamanho de nanopartícula para uso nas condições de tratamento, incluindo, sem limitação, psicose, esquizofrenia, distúrbios esquizoafetivos, psicoses não-esquizofrênicas, distúrbios comportamentais associados com distúrbios neurodegenerativos, por exemplo, em demência, distúrbios comportamentais em retardo mental e autismo, síndrome de Tourette, distúrbio bipolar (por exemplo, obsessão bipolar, depressão bipolar, ou para afetar a estabilização do humor em distúrbio bipolar), depressão e ansiedade.

D. Exemplos de Operação

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção. Concretizações adicionais da presente invenção podem ser preparadas usando-se informação apresentada nestes Exemplos de Operação, ou sozinha ou em combinação com técnicas geralmente conhecidas na técnica. Nestes exemplos de operação, as percentagens, quando dadas para descreverem componentes da formulação, são na unidade de peso por volume, ou p/v.

Exemplo 1

Preparação da Formulação A

Uma suspensão de grossos foi preparada pela colocação de 8,86 gm de base livre de ziprasidona em uma câmara de moagem de 100 ml com 48,90 gm de meio de moagem (500 microns de gotas de poliestireno).

A esta, 4,2 ml cada de soluções 10% de Pluronic® F108 e Tween® 80 foram adicionados. Em adição, 27,8 ml de água para injeção foi adicionado à câmara de moagem. A mistura acima foi agitada até que suspensão uniforme fosse obtida. Esta suspensão foi, em seguida, moída por 30 minutos a 2100 RPM em um Nanomill-1 (Manufacturer Elan Drug Delivery, Inc.), e a temperatura durante moagem foi mantida a 4°C. A suspensão resultante foi filtrada sob vácuo para remover o meio de moagem, e a suspen-

são caracterizada por microscopia e difusão de luz (Brookhaven). Para observação microscópica, uma gota de suspensão diluída foi colocada entre uma tampa escorregadia e deslizante, e observada sob campo claro e escuro. Para determinação do tamanho de partícula por difusão de luz, uma gota de suspensão foi adicionada a uma cubeta de amostra preenchida com água, e o tamanho de partícula medido. Os valores reportados são diâmetros eficazes em nm.

A suspensão acima após moagem estava fluindo livre, e não mostrou quaisquer cristais grandes sob o microscópio em 400X, e partículas dispersas não podiam ser vistas individualmente devido ao movimento Browniano rápido. O diâmetro eficaz da nanossuspensão de base livre de ziprasidona 21% foi 235 nm.

Exemplo 2

Preparação da Formulação B

Uma suspensão de grossos foi preparada pela colocação de 8,84 gm de base livre de ziprasidona em uma câmara de moagem de 100 ml com 48,90 gm de meio de moagem (500 microns de contas de poliestireno).

A esta, 4,2 ml de solução 10% de Pluronic® F108 foram adicionados. Em adição, 32 ml de água para injeção foram adicionados à câmara de moagem. A mistura acima foi moída sob condições idênticas como no exemplo 1.

Quando a moagem foi cessada em 30 minutos, a suspensão acima se transformou em uma pasta fluida e, desse modo, uma nanossuspensão fluindo livre não-agregada uniforme não foi obtida. Desde que a pasta não pode ser filtrada para separar o meio de moagem, caracterização adicional não pode ser realizada.

Exemplo 3

Preparação da Formulação C

Uma suspensão de grossos foi preparada pela colocação de 8,82 gm de base livre de ziprasidona em uma câmara de moagem de 100 ml com 48,87 gm de meio de moagem (500 microns de contas de poliestireno).

A esta, 4,2 ml de solução 10% de PVP-K30 foram adicionados.

Em adição, 32 ml de água para injeção foram adicionados à câmara de moagem. A mistura acima foi moída sob condições idênticas como no exemplo 1.

Quando a moagem foi cessada em 30 minutos, a suspensão acima se transformou em uma pasta fluida e, desse modo, uma nanossuspensão fluindo livre não-agregada uniforme não foi obtida. Desde que a pasta não pode ser filtrada para separar o meio de moagem, caracterização adicional não pode ser realizada.

Exemplo 4

10 Preparação da Formulação D

Uma suspensão de grossos 21% de base livre de ziprasidona foi preparada em solução aquosa 2,5% de Pluronic® F108.

Esta solução foi diluída 1:1 v/v com água para resultar em 10,5% de base livre de ziprasidona com 1,25% de Pluronic® F108 em água. A suspensão foi moída em uma câmara de moagem de 100 ml com meio de moagem (500 microns de contas de poliestireno) a 5500 RPM.

Quando a moagem foi cessada em 1 hora, a suspensão acima após filtração estava fluindo livre e não mostrava quaisquer cristais grandes sob microscópio e o movimento Browniano rápido foi observado das partículas. O diâmetro eficaz da nanossuspensão de base livre de ziprasidona 10,5% foi 181 nm.

Exemplo 5

Preparação da Formulação E

Uma suspensão de grossos foi preparada pela colocação de 9,69 gm de cloridrato de ziprasidona em uma câmara de moagem de 100 ml com 48,96 gm de meio de moagem (500 microns de contas de poliestireno).

A esta, 4,2 ml cada do PVP 10% e 10% de soluções de Pluronic® F108 foram adicionados. Em adição, 25,4 ml de água para injeção foram adicionados à câmara de moagem. A mistura acima foi moída sob condições idênticas por 3 horas como no exemplo 1.

Quando a moagem foi cessada em 3 horas, a suspensão acima após filtração estava escoando livre e não mostrava quaisquer cristais gran-

des sob o microscópio, e o movimento Browniano rápido foi observado das partículas. O diâmetro eficaz da nanossuspensão de cloridrato de ziprasidona 23% foi 117 nm.

Exemplo 6

5 Preparação da Formulação F

Uma suspensão de grossos foi preparada pela colocação de 11,78 gm de mesilato de ziprasidona em uma câmara de moagem de 100 ml com 48,86 gm de meio de moagem (500 microns de contas de poliestireno).

10 A esta, 8,4 ml cada de PVP 10% e 2,1 ml de 10% de soluções de Pluronic® F108 foram adicionados. Em adição, 24,2 ml de água para injeção foram adicionados à câmara de moagem. A mistura acima foi moída sob condições idênticas por 3 horas como no exemplo 1.

15 Quando a moagem foi cessada em 3 horas, a suspensão acima após filtração estava escoando livre, e não mostrava quaisquer cristais grandes sob o microscópio, e o movimento Browniano rápido foi observado das partículas. O diâmetro eficaz da nanossuspensão de mesilato de ziprasidona 28% foi 406 nm.

Exemplo 7

Preparação da Formulação G

20 Uma suspensão de grossos foi preparada pela colocação de 8,85 gm de base livre de ziprasidona na câmara de moagem de 100 ml com 48,89 gm de meio de moagem (500 microns de contas de poliestireno).

25 A esta, 4,2 ml cada de 10% de soluções de soluções de Pluronic® F108, Tween® 80 e 5% Lecithin foram adicionadas. Em adição, 23,8 ml de água para injeção foram adicionados à câmara de moagem. A mistura acima foi agitada até que suspensão uniforme foi obtida. Esta suspensão foi, em seguida, moída por 30 minutos a 2100 RPM em um Nanomill-1 (Manufacturer Elan Drug Delivery, Inc.), e a temperatura durante moagem foi mantida a 4°C. A suspensão resultante foi filtrada sob vácuo para remover o
30 meio de moagem, e a suspensão caracterizada por microscopia e difusão de luz, conforme descrito no exemplo 1.

Exemplo 8Preparação da Formulação H

Uma suspensão de grossos foi preparada pela colocação de 8,87 gm de base livre de ziprasidona na câmara de moagem de 100 ml com
 5 48,9 gm de meio de moagem (500 microns de contas de poliestireno).

A esta, 4,2 ml cada de solução de Tween® 80 e 8,4 de 10% de solução de Pluronic® F108 foram adicionadas. Em adição, 23,6 ml de água para injeção foram adicionados à câmara de moagem. A mistura acima foi agitada até que suspensão uniforme foi obtida. Esta suspensão foi, em se-
 10 guida, moída por 30 minutos a 2100 RPM em um Nanomill-1 (Manufacturer Elan Drug Delivery, Inc.), e a temperatura durante moagem foi mantida a 4°C. A suspensão resultante foi filtrada sob vácuo para remover o meio de moagem, e a suspensão caracterizada por microscopia e difusão de luz, conforme descrito no exemplo 1.

15 Exemplo 9Estabilidade de uma Formulação Exemplar Compreendendo nanopartículas de base livre de ziprasidona 21%

O tamanho de partícula da Formulação A acondicionada em um frasco armazenado a 5°C foi monitorado. Para determinação do tamanho de
 20 partícula por difusão de luz, uma gota de suspensão foi adicionada a uma cubeta de amostra preenchida com água, e o tamanho de partícula medido. Os valores reportados são diâmetros eficazes em nm. Os resultados são listados em D-1.

25 Tabela D-1: Diâmetro de Partícula Efetivo da Formulação A Armazenada a 5°C.

Tempo (dias)	Diâmetro eficaz (nm)
0	233
5	230
50	233
60	238
92	234
130	245

Tempo (dias)	Diâmetro eficaz (nm)
220	246
339	248
700	256

Exemplo 10

Estabilidade de uma Formulação Exemplar Compreendendo nanopartículas de cloridrato de ziprasidona 23%

- 5 O tamanho de partícula da Formulação E acondicionada em um frasco armazenado a 5°C foi monitorado. Para determinação do tamanho de partícula por difusão de luz, uma gota de suspensão foi adicionada a uma cubeta de amostra preenchida com água, e o tamanho de partícula medido. Os valores reportados são diâmetros eficazes em nm. Os resultados são listados na tabela seguinte.

- 10 Tabela D-2: Diâmetro de Partícula Efetivo da Formulação E Armazenada a 5°C.

Tempo (dias)	Diâmetro eficaz (nm)
0	117
4	120
7	126
52	142
85	136
123	142

Exemplo 11

Estabilidade de uma Formulação Exemplar Compreendendo nanopartículas de mesilato de ziprasidona 28%

- 15 O tamanho de partícula da Formulação F acondicionada em um frasco armazenado a 5°C foi monitorado. Para determinação do tamanho de partícula por difusão de luz, uma gota de suspensão foi adicionada a uma cubeta de amostra preenchida com água, e o tamanho de partícula medido. Os valores reportados são diâmetros eficazes em nm. Os resultados são
- 20 listados na tabela seguinte.

Tabela D-3: Diâmetro de Partícula Efetivo da Formulação F Armazenada a 5°C.

Tempo (dias)	Diâmetro eficaz (nm)
0	406
5	444
50	415
60	407
92	518
130	485
339	525
700	609

Exemplo 12

Esterilização e Estabilidade de Armazenagem da Formulação G

- 5 A suspensão filtrada do Exemplo 7 foi preenchida (3 ml) em frascos rígidos. Os frascos foram vedados com um obturador de borracha, e uma vedação de alumínio foi dobrada no obturador. Os frascos preenchidos foram esterilizados por 15 minutos a 121°C em um esterilizador de vapor. A suspensão após esterilização foi caracterizada, e o tamanho de partícula
- 10 medido por difusão de luz. Os frascos preenchidos foram armazenados a 5°C, e amostrados várias vezes para determinar tamanho de partícula e estabilidade da suspensão.

- A tabela que se segue mostra a estabilidade do tamanho de partícula da Formulação G durante autoclave e após armazenamento da formulação esterilizada.
- 15

Tabela D-4: Diâmetro de Partícula Efetivo da Formulação G após Autoclave e após Armazenamento a 5°C.

Tempo	Diâmetro eficaz (nm)
Antes da Esterilização	235 nm
Após a Esterilização	267 nm
Tempo de Armazenamento (dias)	Diâmetro eficaz (nm)
pós-esterilização	
0	274

Tempo	Diâmetro eficaz (nm)
4	281
7	271
16	268
36	274

Exemplo 13

Esterilização e Estabilidade de Armazenagem da Formulação H

A suspensão filtrada do Exemplo 8 foi preenchida (3 ml) em frascos rígidos. Os frascos foram vedados com um obturador de borracha, e uma vedação de alumínio foi dobrada no obturador. Os frascos preenchidos foram esterilizados por 15 minutos a 121°C em um esterilizador de vapor. A suspensão após esterilização foi caracterizada, e o tamanho de partícula medido por difusão de luz. Os frascos preenchidos foram armazenados a 5°C, e amostrados várias vezes para determinar tamanho de partícula e estabilidade da suspensão.

A tabela que se segue mostra a estabilidade do tamanho de partícula da Formulação H durante autoclave e após armazenamento da formulação esterilizada.

Tabela D-5: Diâmetro de Partícula Efetivo da Formulação H após Autoclave e após Armazenamento a 5°C.

Tempo	Diâmetro eficaz (nm)
Antes da Esterilização	234 nm
Após Esterilização	311 nm
Tempo de Armazenamento (dias) pós-esterilização	Diâmetro eficaz (nm)
0	319
3	331
6	325
15	313
35	319

Exemplo 14

Estabilidade de Nanossuspensões de Ziprasidona: Monitoramento de Tamanho de Partícula Usando Difusão de Luz Dinâmica

- Foi surpreendentemente descoberto que o uso de um estabilizador de superfície simples não era suficiente para permitir que a pós-moagem de suspensão se transformasse em uma suspensão fluído livre uniforme sem cristais grandes. Ao invés, conforme mostrado na Tabela D-6 e Exemplos de Operação 2 e 3, o uso de um estabilizador de superfície resultou em somente uma pasta não-decomponível. Contudo, quando dois ou mais estabilizadores de superfície estavam presentes, uma suspensão fluído livre se apresentou. Após exame mais minucioso, os dados mostraram que um tamanho de partícula menor (diâmetro eficaz inicial) é alcançado, mesmo quando o volume total dos dois tensoativos é menor do que o volume total de um tensoativo simples.
- Sem estar ligado à teoria, pode ser que a combinação de dois ou mais estabilizadores de superfície proporcionem estabilidade superficial aumentada, e aperfeiçoem a capacidade dos cristais manterem seu tamanho nanoparticulado sem agregação. A adição de um segundo estabilizador de superfície diferente pode permitir a produção na quantidade total de estabilizadores de superfície por % p/v, que suporta uma interação sinérgica entre estabilizadores superficiais.

Tabela D-6: Nanossuspensões de Ziprasidona e Tamanho de Partícula

Z-Com.	% de PVP	% de F108	% de Tween80	outros aditivos	tempo de moagem	Tempo (dias)	diâmetro eficaz inicial (nm)
21%FB	1				30 min	0	-
21%FB	1	1			30 min	0	242
21%FB	1	1			30 min	0	312
21%FB	1	0,5			30 min	0	309
21%FB	1	1			10 min	0	390
21%FB	1	1			20 min	0	255
21%FB	1	1			30 min	0	232

Z-Com.	% de PVP	% de F108	% de Tween80	outros aditivos	tempo de moagem	Tempo (dias)	diâmetro eficaz inicial (nm)
21%FB	1	1			45 min	0	234
21%FB	1	1			30 min	0	249
21%FB	1	1			60 min	0	230
21%FB	1	1			60 min	55	190
21%FB	1	1			60 min	0	252
21%FB	1	1			60 min	45	201
21%FB	1	1			60 min	52	231
21%FB	1	1			60 min	105	238
21%FB	1	1			60 min	143	261
21%FB	1	1			60 min	352	220
21%FB		1	1		30 min	0	234
21%FB		1			90 min	0	-
21%FB		1			30 min	0	-
21%FB		1	1		30 min	0	220
21%FB		2	1		30 min	0	234
21%FB		1	1		30 min	0	233
21%FB		1	1		30 min	5	230
21%FB		1	1		30 min	50	233
21%FB		1	1		30 min	60	238
21%FB		1	1		30 min	92	234
21%FB		1	1		30 min	130	245
21%FB		1	1		30 min	220	246
21%FB		1	1		30 min	339	248
21%FB		1	1		30 min	700	256
21%FB		1	1		30 min	0	273
21%FB		1	1		30 min	50	218
21%FB		1	1		30 min	0	275
21%FB		1	1		30 min	30	236

Z-Com.	% de PVP	% de F108	% de Tween80	outros aditivos	tempo de moagem	Tempo (dias)	diâmetro eficaz inicial (nm)
21%FB	1	1		0,018%SLS	30 min	0	233
21%FB		1	1	0,02% Benzalk Cl	30 min	0	237
21%FB	1			0,1%SLS	30 min	0	163
21%FB		1	1	0,5% Lecitin	30 min	0	235
21%FB	1	1		1%F68	30 min	0	655
21%FB	1	1		1% PEG400	30 min	0	308
21%FB	1	1		10% Trehalose	30 min	0	295
21%FB	1	1		10% Treahalo- se	30 min	0	236
21%FB	1	1		10% Trehalose	30 min	0	237
21%FB	1	1		5% Manitol	30 min	0	247
21%FB	1	0,5		5% Manitol	30 min	0	260
21%FB	1	1		5% Manitol	30 min	0	247
21%FB	1	1		5% Manitol	30 min	15	268
21%FB	1	1		5% Manitol	30 min	44	278
21%FB	1	1		5% Manitol	30 min	86	310
23% HCl	1	1			3 horas	0	122
23% HCl	1	1			3 horas	0	117
23% HCl	1	1			3 horas	4	120
23% HCl	1	1			3 horas	7	126
23% HCl	1	1			3 horas	52	142
23% HCl	1	1			3 horas	85	136
23% HCl	1	1			3 horas	123	142
23% HCl	1				3 horas	0	106
23% HCl	1				3 horas	17	113
23% HCl	1				3 horas	26	113
23% HCl	1				3 horas	48	122

Z-Com.	% de PVP	% de F108	% de Tween80	outros aditivos	tempo de moagem	Tempo (dias)	diâmetro eficaz inicial (nm)
23% HCl	1				3 horas	81	129
23% HCl	1				3 horas	119	120
23% HCl	1				3 horas	328	138
23% HCl	1				3 horas	700	160
23% HCl	1	1			3 horas	0	122
23% HCl		1			3 horas	0	122
23% HCl		1			3 horas	14	133
23% HCl		1			3 horas	45	161
23% HCl		1			3 horas	78	154
23% HCl		1			3 horas	116	144
23% HCl		1			3 horas	206	148
23% HCl		1			3 horas	325	157
23% HCl		1			3 horas	700	175
28% Mes	2	0,5			6 horas	0	376
28% Mes	2	0,5			4 horas	0	339
28% Mes	2	0,5			3 horas	0	406
28% Mes	2	0,5			3 horas	5	444
28% Mes	2	0,5			3 horas	50	415
28% Mes	2	0,5			3 horas	60	407
28% Mes	2	0,5			3 horas	92	518
28% Mes	2	0,5			3 horas	130	485
28% Mes	2	0,5			3 horas	339	525
28% Mes	2	0,5			3 horas	700	609
28% Mes	2	0,5			6 horas	0	376
28% Mes	2	0,5			6 horas	3	354
28% Mes	2	0,5			120 minutos	0	481
28% Mes	2	0,5			120 minutos	40	452
28% Mes	2	0,5			120 minutos	47	509

A coluna 1 é composto de ziprasidona – selecionado a partir de base livre, sal de mesilato e sal de cloridrato.

Exemplo 15

Preparação da Formulação I (Base Livre de Ziprasidona 42%)

5 Uma suspensão de grossos foi preparada pela colocação de 21,92 gm de base livre de ziprasidona em uma câmara de moagem com 38,42 gm de meio de moagem (500 microns de contas de poliestireno).

A esta, 10,44 ml de 10% de solução de Tween®, 10,44 ml de cada de soluções 10% de Pluronic® F108 e 5,22 ml de Lecitin foram adicionadas. Em adição, 13,8 ml de água para injeção foi adicionado à câmara de moagem. A mistura acima foi agitada até que suspensão uniforme fosse obtida. Esta suspensão foi, em seguida, moída por 80 minutos a 2100 RPM em um Nanomill-1 (Manufacturer Elan Drug Delivery, Inc.), e a temperatura durante moagem foi mantida a 4°C. A suspensão resultante foi filtrada sob vácuo para remover o meio de moagem, e a suspensão caracterizada por microscopia e difusão de luz, conforme descrito no exemplo 1.

A suspensão filtrada foi preenchida (2,5 ml) em frascos rígidos. Os fracos foram vedados com um obturador de borracha, e uma vedação de alumínio foi dobrada no obturador. Os frascos preenchidos foram esterilizados por 15 minutos a 121°C em um esterilizador de vapor. A suspensão após esterilização foi caracterizada, e o tamanho de partícula medido por difusão de luz. A tabela seguinte mostra a estabilidade de tamanho de partícula da formulação de base livre de ziprasidona 42% após moagem, e seguindo autoclave.

25 Tabela D-7: Tamanho de Partícula Médio de Formulação 42% I Após Moagem e Seguindo Autoclave.

	Tamanho de partícula médio, D[4,3] (nm)
Após moagem	262 nm
Após esterilização	384 nm

Exemplo 16Esterilização e Estabilidade de Armazenamento de uma Formulação Exemplar J Compreendendo Base Livre de Ziprasidona 40%

- A formulação J foi preparada conforme descrito no exemplo 15. A
- 5 suspensão filtrada foi preenchida (3 ml) em frascos rígidos. Os frascos foram vedados com um obturador de borracha, e uma vedação de alumínio foi dobrada no obturador. Os frascos preenchidos foram esterilizados por 15 minutos a 121°C em um esterilizador de vapor. A suspensão após esterilização foi caracterizada, e o tamanho de partícula medido por difusão de luz. Os frascos preenchidos foram armazenados a 5, 25 e 40°C, e amostrados várias vezes para
- 10 determinar tamanho de partícula e estabilidade da suspensão. A tabela que se segue mostra a estabilidade do tamanho de partícula da Formulação J durante autoclave e após armazenamento da formulação esterilizada.

- Tabela D-8: Diâmetro de Partícula Médio da Formulação J após Autoclave e
- 15 após Armazenamento a 5, 25 e 40°C.

		Tamanho de partícula médio, D[4,3] (nm)
Após moagem		291 nm
Após esterilização		279 nm
Tempo de Armazenamento (dias) pós-esterilização	Temperatura (°C)	Tamanho de partícula médio, D[4,3] (nm)
7	5	279
21	5	275
42	5	280
84	5	273
7	25	277
21	25	274
42	25	276
84	25	270
7	40	276
21	40	273
42	40	275
84	40	271

Exemplo 17

Preparação de Formulação de Base Livre de Ziprasidona 21% por Homogeneização de Alta Pressão e Estabilidade de Armazenamento da Formulação

Uma suspensão de grossos foi preparada pela colocação de

5 17,71 gm de base livre de ziprasidona pré-moída em garrafa de 250 mL com 8,4 mL de cada, 10%p/v de Pluronic F108 e 10% p/v de Tween 80 e 55,6 mL de água. A suspensão foi colocada em banho de arrefecimento ajustado a 5°C. O homogeneizador de alta pressão (Manufacturer Avestin, Inc.) foi limpo e arrefecido com água em assentamento aberto total. A suspensão foi

10 bombeada por três minutos sob a condição aberta total do homogeneizador durante cujo tempo ela segue suavemente. A pressão alterada ao longo do intervalo foi então lentamente aumentada para 69 MPa (10.000 psi), e mantida por 5 minutos. A pressão alterada ao longo do intervalo foi então aumentada para 103,5 MPa (15.000 psi), e foi mantida nesta por 22 minutos. Uma

15 amostra da suspensão homogeneizada foi tomada neste ponto a partir do vaso de recirculação, e homogeneização foi continuada. A homogeneização foi cessada em 68 minutos em cujo tempo a formulação foi bombeada para fora do homogeneizador. O tamanho de partícula das amostras de produto final foi medido por difração de laser (Malvern Mastersizer). O tamanho de

20 partícula médio (D[4,3]) de formulação de base livre de ziprasidona 21% foi 356 nm após homogeneização. 2,7 ml da formulação acima e 0,3 mL de 5% p/v de lecitin aquoso foram preenchidas em frascos de 5 mL, e turbilhonados para mistura. Todos os frascos foram obturados e autoclavados por 15 minutos a 121°C. Os frascos autoclavados foram colocados em fornos de estabi-

25 lidade, e monitorados para tamanho de partícula. A estabilidade de tamanho de partícula da formulação é listada na tabela seguinte D-9.

Tabela D-9: Estabilidade de tamanho de partícula de nanossuspensão de base livre de ziprasidona 21% autoclavada preparada por homogeneização de alta pressão.

Temperatura (graus Celsius)	Tempo (dias)	Tamanho de Partícula Médio (nm)
		D[4,3]
Antes da esterilização	0	356
Após esterilização	0	379
5	14	392
5	28	393
5	56	378
5	84	392
	0	379
30	14	383
30	28	384
30	56	380
30	84	379

Exemplo 18

5 Preparação de uma Formulação de Base Livre de Ziprasidona 21% Liofilizada Seca

Processo de Liofilização

A nanossuspensão de base livre de ziprasidona 21% p/v foi preparada pelos métodos descritos nos exemplos 7 e 8. Batelada de 27% p/v Trehalose, 1% p/v F108, 1% p/v Tween 80, e 0,5% p/v Lecitin em água foi usada como diluente para preparar as amostras para liofilização. A formulação e o diluente foram combinados em uma razão de 3 volumes de diluente para 1 volume de formulação 21%, e foram suavemente misturados. Esta suspensão resultante foi preenchida usando-se 0,5 ml de volume de enchimento em frascos de vidro de 5 mL e 10 mL e obturados na posição de liofilização. Estes frascos foram então colocados na unidade de secagem por congelamento FTS LyoStar, e o seguinte programa térmico foi iniciado:

- 1) Metades foram arrefecidas a 0,2°C/min (por 300 min) a

-40°C e mantidas aqui por 120 min.

2) Metades foram aquecidas a 1°C/min (por 10 min) a -30°C e 20 Pa (150 mTorr), e mantidas por 2000 min.

3) Metades foram aquecidas a 1°C/min (por 40 min) a 10°C e 20 Pa (150 mTorr), e mantidas por 720 min.

4) Metades foram aquecidas a 1°C/min (por 20 min) a 30°C e 20 Pa (150 mTorr), e mantidas por 720 min.

5) Metades foram arrefecidas a 1°C/min (por 15 min) a 15°C e 20 Pa (150 mTorr), e mantidas até que o ciclo possa ser manualmente terminado.

O ciclo de secagem por congelamento foi manualmente cessado, e os frascos foram obturados. Eles foram, em seguida, colocados no refrigerador para armazenagem.

A massa seca nos frascos foi reconstituída com o mesmo volume conforme o preenchimento inicial com, ou 0,5 mL de água, ou 0,5 mL de 1% p/v F108, 1% p/v Tween80, 0,5% p/v Lecitin em água (o veículo de formulação). Estes frascos foram turbilhonados, após o qual a massa umedecida, e reconstituída em uma suspensão branca leitosa facilmente.

De modo a determinar se este líofilo pode também ser reconstituído a uma concentração mais alta, a massa foi reconstituída com 0,125 mL de água para resultar em 21% de equivalente de concentração para o nível inicial de fármaco. A massa umedecida e reconstituída em suspensão facilmente também. As suspensões reconstituídas foram, em seguida, analisadas para tamanho de partícula por Difração a Laser. Os resultados do tamanho de partícula estão listados na seguinte Tabela D-10. Uma suspensão não-liofilizada refrigerada serviu como o controle.

Tabela D-10: Dimensionamento de Partícula de liófilos de base livre de Ziprasidona reconstituída

Veículo para Reconstituição	Volume de veículo usado para reconstituição	Sonicação para medição de tamanho p?	Tamanho de Partícula Médio (nm)
			D[4,3]
Nenhum controle	N/A	Não	292
Água	0,5 mL	Não	467
Água	0,5 mL	Sim	382
Solução de estabilizador	0,5 mL	Não	464
Solução de estabilizador	0,5 mL	Sim	385
Água	0,125 mL	Não	471
Água	0,125 mL	Sim	358

Exemplo 19

Estudo Farmacocinético em Cães Comparando Base Livre de Ziprasidona

5 Não-Moída e Micronizada e seus sais para Base Livre de Ziprasidona e Nanopartículas de sal

- Estudos farmacocinéticos foram conduzidos com vários tamanhos de partícula de base livre de ziprasidona, e seus sais em formulações de suspensão aquosa para determinar o efeito de tamanho de partícula na performance de PK do fármaco in-vivo. A base livre de ziprasidona e formulações de sal com um diâmetro eficaz médio de menos do que 1000 nm mostraram exposição significativamente alta (Níveis de depósito médios e Área sob a curva) do que formulações com tamanho de partícula maior do que 5 μm (AUC mais alto e níveis de depósito médios). Vide Tabela D-11, apresentada nos Exemplos de Operação 1-16.

Tabela D-11. Farmacocinéticas de Ziprasidona em Cão Seguindo Administração IM de Várias Formulações de Depósito. Valores reportados são médias \pm de n=4 cães.

<u>Formulação</u>	<u>Diâmetro eficaz ou diâmetro médio (nm)</u>	<u>Dose de ziprasidona ativa (mg)</u>	<u>AUC_{0-inf} (ng.h/ml)</u>	<u>Níveis de Depósito Médios (C_{1-3 wk}) (ng/ml)</u>	<u>C_{máx} ng/ml</u>
<u>Base Livre de Ziprasidona 42% com 2% de Pluronic F108, 2% de Tween 80 e 0,5% de Lecitin</u>	<u>384</u>	<u>840</u>	<u>117408\pm31097</u>	<u>243\pm86</u>	<u>495\pm98</u>
<u>Base Livre de Ziprasidona 21% com 2% de PVP e 0,1% de SLS</u>	<u>260</u>	<u>420</u>	<u>58300\pm6490</u>	<u>110\pm23</u>	<u>146\pm35</u>
<u>Base Livre de Ziprasidona 21% com 1% de Pluronic F108 e 1% de Tween 80</u>	<u>231</u>	<u>420</u>	<u>62600\pm9400</u>	<u>100\pm15</u>	<u>180\pm85</u>
<u>Base Livre de Ziprasidona 21% com 1% de Pluronic F108, 1% de Tween 80 e 0,5% de Lecitin</u>	<u>911</u>	<u>420</u>	<u>64400\pm7800</u>	<u>105\pm19</u>	<u>389\pm231</u>
<u>Sal de Cloridrato de Ziprasidona 23% com 1% de Pluronic F108 e 1% de PVP</u>	<u>113</u>	<u>420</u>	<u>53800\pm11000</u>	<u>78\pm14</u>	<u>211\pm168</u>
<u>Sal de Mesilato de Ziprasidona 28% com 2% de PVP e 0,5% de Pluronic F108</u>	<u>406</u>	<u>420</u>	<u>48700\pm4400</u>	<u>74\pm14</u>	<u>116\pm39</u>

<u>Formulação</u>	<u>Diâmetro</u> <u>eficaz ou</u> <u>diâmetro</u> <u>médio (nm)</u>	<u>Dose de</u> <u>ziprasidona</u> <u>ativa (mg)</u>	<u>AUC_{0-inf}</u> <u>(ng.h/ml)</u>	<u>Níveis de</u> <u>Depósito</u> <u>Médios (C₁₋</u> <u>3 wk) (ng/ml)</u>	<u>C_{máx} ng/ml</u>
<u>Base Livre de Ziprasidona 21% Micronizada, 1,5% de NaCMC e 0,1% de suspensão aquosa de Tween 80</u>	<u>4660</u>	<u>420</u>	<u>40000±6700</u>	<u>47±8</u>	<u>71±14</u>
<u>Sal de Mesilato de Ziprasidona 28% Micronizada, 0,1% de suspensão aquosa de Tween 80</u>	<u>3610</u>	<u>420</u>	<u>38900±160</u>	<u>55±27</u>	<u>73±40</u>
<u>Suspensão aquosa de tamanho nominal de Mesilato de Ziprasidona 28%</u>	<u>10660</u>	<u>420</u>	<u>31400±11000</u>	<u>43±30</u>	<u>60±38</u>

- Todos os documentos mencionados são incorporados por referência conforme se aqui escrito. Quando se introduz elementos da presente invenção ou a(s) concretização(ões) exemplar(es) desta, os artigos "um," "uma," "o" e "referido" são pretendidos para significarem que existem um ou mais dos elementos. Os termos "compreendendo," "incluindo" e "tendo" são pretendidos para serem inclusivos, e significam que existem elementos adicionais outros do que os elementos listados. Embora esta invenção tenha sido descrita com relação a concretizações específicas, os detalhes destas concretizações não são para serem construídos como limitações.
- 5

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica de depósito injetável compreendendo:

5 a) uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um composto selecionado a partir do grupo consistindo em base livre de ziprasidona, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, o composto na forma de nanopartículas tendo um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 2000 nm;

10 b) um veículo farmacêuticamente aceitável; e
c) pelo menos dois estabilizadores de superfície;

no qual pelo menos um dos estabilizadores de superfície é adsorvido na superfície das nanopartículas, e no qual a quantidade combinada dos estabilizadores de superfície é eficaz para manter o tamanho de partícula médio das nanopartículas.

15 2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, no qual pelo menos dois dos estabilizadores de superfície são adsorvidos na superfície das nanopartículas.

20 3. Formulação farmacêutica de depósito injetável compreendendo uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um composto selecionado a partir de base livre de ziprasidona, e um sal farmacêuticamente aceitável desta, o composto na forma de nanopartículas tendo um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 2000 nm; e um veículo farmacêuticamente aceitável.

25 4. Formulação farmacêutica de depósito injetável, de acordo com a reivindicação 3, compreendendo pelo menos um estabilizador de superfície.

5. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, no qual o composto é cristalino.

30 6. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, no qual as nanopartículas têm um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 1000 nm.

7. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 6, no qual a quantidade em peso do composto é pelo menos cerca de 15% em peso do volume total da formulação.

5 8. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, no qual a quantidade em peso do composto é de cerca de 20% em peso a cerca de 60% em peso do volume total da formulação.

10 9. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, e 5 a 8, no qual um dos estabilizadores de superfície é selecionado a partir do grupo consistindo em inibidores de cristalização, tensoativos aniônicos, tensoativos catiônicos, tensoativos anfotéricos, tensoativos não-iônicos e tensoativos poliméricos; e no qual outro dos estabilizadores de superfície é selecionado a partir do grupo consistindo em tensoativos aniônicos, tensoativos catiônicos, tensoativos anfotéricos, tensoativos não-iônicos e tensoativos poliméricos.

15 10. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 5 a 8, no qual: um dos estabilizadores de superfície é um primeiro tensoativo e referido primeiro tensoativo é selecionado a partir do grupo consistindo em polivinilpirrolidona e Pluronic® F108; e outro dos estabilizadores de superfície é um segundo tensoativo e o referido segundo tensoativo é selecionado a partir do grupo consistindo em lauril sulfato de sódio, mono-oleato de polioxietileno (20) sorbitano, Pluronic® F108 e Pluronic® F68.

20 11. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, e 5-10, compreendendo um terceiro estabilizador de superfície, no qual o terceiro estabilizador de superfície é um terceiro tensoativo selecionado a partir do grupo consistindo em lecitina e cloreto de benzalcônio.

25 12. Formulação farmacêutica de depósito injetável compreendendo:

30 a) uma quantidade farmacêuticamente eficaz de um composto selecionado a partir do grupo consistindo em base livre de ziprasidona, mesilato de ziprasidona e cloridrato de ziprasidona, o composto na forma de nanopartículas tendo um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 1200 nm;

b) água;

c) um primeiro estabilizador de superfície adsorvido na superfície das nanopartículas; e

d) um segundo estabilizador de superfície;

5 no qual a quantidade em peso do composto é de cerca de 20% em peso a cerca de 60% em peso do volume total da formulação;

no qual a quantidade em peso de um primeiro estabilizador de superfície é de cerca de 0,5% a cerca de 2,0% em peso do volume total da formulação;

10 no qual a quantidade em peso de um segundo estabilizador de superfície é de cerca de 0,1% a cerca de 2,0% em peso do volume total da formulação; e

no qual a quantidade do primeiro estabilizador de superfície e a quantidade do segundo estabilizador de superfície são juntas eficazes para manter o tamanho de partícula médio das nanopartículas.

15 13. Nanopartículas de base livre de ziprasidona, ou um sal de ziprasidona farmacêuticamente aceitável, cujas nanopartículas têm um tamanho de partícula médio de cerca de 2000 nm ou menos.

20 14. Nanopartículas, de acordo com a reivindicação 13, compreendendo pelo menos um estabilizador de superfície adsorvido em suas superfícies.

15 15. Nanopartículas, de acordo com a reivindicação 14, compreendendo pelo menos dois estabilizadores de superfície adsorvidos em suas superfícies.

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES DE DEPÓSITO INJETÁVEIS E MÉTODOS PARA PROPORCIONAR LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE COMPOSIÇÕES DE NANOPARTÍCULAS"**.

- 5 A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas compreendendo: um composto selecionado a partir do grupo consistindo em ziprasidona, tendo um tamanho de partícula médio máximo; um veículo; e, preferivelmente, pelo menos dois estabilizadores de superfície, são descritas. A presente invenção também compreende métodos de tratamento de
- 10 psicose com tal formulação e processos para produção de tal formulação.