

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

(21) **PI0612297-3 A2**

(22) Data de Depósito: 19/06/2006
(43) Data da Publicação: 03/11/2010
(RPI 2078)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/64

(54) Título: **COMPOSIÇÃO DE NANOPARTICULADO ESTÁVEL, MÉTODO PARA PREPARÁ-LA, USO DA MESMA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MESMA, FORMA DE DOSAGEM, COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA, E, USO DA MESMA**

(30) Prioridade Unionista: 10/03/2006 US 11/372857,
20/06/2005 US 60/692096

(73) Titular(es): ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED

(72) Inventor(es): GARY LIVERSIDGE, GURVINDER SINGH REKHI, JOHN G. DEVANE, NIAL FANNING, PAUL STARK, SCOTT JENKINS

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006023695 de 19/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/027273 de 08/03/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO DE NANOPARTICULADO ESTÁVEL, MÉTODO PARA PREPARÁ-LA, USO DA MESMA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MESMA, FORMA DE DOSAGEM, COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA, E, USO DA MESMA. A presente invenção fornece uma composição compreendendo ziprasidona usada no tratamento e prevenção de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares. Em uma modalidade, a composição compreende partículas de nanoparticulado compreendendo ziprasidona e pelo menos um estabilizante de superfície. As partículas de nanoparticulado têm um tamanho de partícula médio efetivo de menos que cerca de 2.000 nm. Em uma outra modalidade, a composição compreende uma composição de liberação modificada que, mediante administração a um paciente, distribui ziprasidona de uma maneira bimodal, multimodal ou contínua. A invenção também diz respeito a formas de dosagem contendo tais composições, e a métodos para o tratamento e prevenção de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares.

“COMPOSIÇÃO DE NANOPARTICULADO ESTÁVEL, MÉTODO PARA PREPARÁ-LA, USO DA MESMA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA MESMA, FORMA DE DOSAGEM, COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA, E, USO DA MESMA”

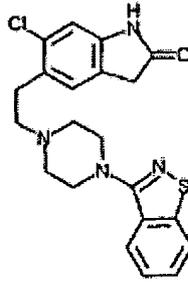
5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a composições que são usadas para a prevenção e tratamento de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares. Em particular, a presente invenção diz respeito a composições compreendendo um composto farmacêutico heterocíclico de arila, por exemplo, ziprasidona. Em um aspecto da invenção, a composição na forma nanoparticulada e compreende também pelo menos um estabilizante de superfície. Em um outro aspecto, a presente invenção também diz respeito a formas de dosagem inéditas para a distribuição controlada de um composto farmacêutico heterocíclico de arila, por exemplo, ziprasidona e a métodos para a prevenção e tratamento de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares.

15 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Ziprasidona, quimicamente conhecida como 5-[2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-cloro-1,3-diidro-2H-indol-2-ona, é um derivado de benzotiazolilpiperazina que é usado como um agente antipsicótico para tratar condições psiquiátricas, tais como esquizofrenia, alucinações, ilusões, hostilidade e outras distúrbios bipolares sem aumentar lipídeos e outras gorduras sanguíneas. Ziprasidona tem uma fórmula empírica de $C_{21}H_{21}N_4OS$ e peso molecular de 412,94 (base livre).

25 A estrutura química de ziprasidona é mostrada a seguir:



Ziprasidona pode ser administrada como parte de uma forma de dosagem proposta com o nome comercial registrado Geodon[®] nos Estados Unidos pela Pfizer Inc. Ziprasidona está presente em Cápsulas Geodon[®] na forma do sal cloridrato de ziprasidona, monocloridrato de 5-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)etil)-6-cloro-1,3-diidro-2H-indol-2-ona monoidratado. Este sal é um pó branco a ligeiramente rosa, com um ponto de fusão de 300 °C, uma fórmula empírica de $C_{21}H_{21}C_1N_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$ e peso molecular de 467,42. Cápsulas Geodon[®] são fornecidas para administração oral em cápsulas de 20 mg, 40 mg, 60 mg e 80 mg. Ingredientes inativos nas cápsulas de Geodon[®] incluem lactose, amido pré-gelatinizado e estearato de magnésio. Dosagem geral para pacientes inclui formas de dosagem orais (cápsulas) para tratamento de esquizofrenia em adultos dosadas em 20 miligramas (mg) duas vezes por dia com alimento. Dosagens mais altas podem incluir dosagens de 80 mg duas vezes ao dia.

Ziprasidona é disponível para injeção intramuscular na forma de mesilato de ziprasidona com o nome comercial Geodon[®] para Injeção. Geodon[®] para injeção contém uma forma liofilizada de mesilato de ziprasidona triidratado (5-(2-(4-(1,2-benzisotiazol-3-il)piperazinil)etil)-6-cloro-1,3-diidro-2H-indol-2-ona, metanossulfonato, triidrato (fórmula empírica: $C_{21}H_{21}C_1N_4OS \cdot CH_3SO_3H \cdot 3H_2O$; peso molecular: 563,09). Geodon[®] para injeção é disponível em um frasco de dose única como mesilato de ziprasidona contendo 20 mg de ziprasidona/mL. Ziprasidona foi aprovada pelo Food & medicamento Administração (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento de esquizofrenia, e a forma de injeção intramuscular da

ziprasidona é aprovada para agitação aguda em pacientes esquizofrênicos.

A meia vida de eliminação de ziprasidona é cerca de 7 horas. Concentrações plasmáticas em estado estável são alcançadas em um a três dias. A biodisponibilidade de ziprasidona é cerca de 60% quando tomada com
5 alimento. Observou-se que cerca de um em vinte pacientes tratados com altas doses de Geodon[®] (360 mg por dia) apresentaram uma melhora significativa na cognição.

Compostos de ziprasidona foram descritos em patentes U.S. Nos. 4.831.031, 6.110.918, 6.245.765, 6.150.366, 6.232.304, 6.399.777 e
10 6.245.766. As patentes publicadas dos Estados Unidos Nos. 2004/0138237 e 2004/0146562 descrevem formulações de depósito injetáveis de ziprasidona em que o composto de ziprasidona ativo é solubilizado com uma ciclodextrina para formar uma suspensão.

Ziprasidona é altamente eficaz no tratamento terapêutico de
15 pacientes que sofrem de esquizofrenia e distúrbios mentais similares. Entretanto, dada a necessidade de tomar ziprasidona duas vezes por dia e a necessidade adicional de tomar ziprasidona depois das refeições, a conformidade rígida do paciente é um fator crítico na eficácia de ziprasidona no tratamento de esquizofrenia e distúrbios mentais similares. Além disso, tal
20 administração freqüentemente requer a atenção de trabalhadores de cuidados pessoais e contribui para o alto custo associado a tratamentos que envolvem ziprasidona. Assim, existe uma necessidade na tecnologia de composições de ziprasidona que superem estes e outros problemas associados ao seu uso no tratamento de esquizofrenia e psicoses similares.

25 Adicionalmente, ziprasidona é praticamente insolúvel em água. Esta fraca solubilidade resulta em fraca biodisponibilidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Uma modalidade da invenção engloba uma composição nanoparticulada compreendendo: (A) ziprasidona; e (B) pelo menos um

estabilizante de superfície. O estabilizante de superfície pode ser absorvido ou associado à superfície das partículas de nanoparticulado. As partículas de nanoparticulado têm um tamanho de partícula médio efetivo de menos que cerca de 2.000 nm. A composição nanoparticulada pode opcionalmente compreender um ou mais ingredientes ativos adicionais usados na prevenção e tratamento de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares e/ou um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Em tais modalidades, a administração da composição nanoparticulada a um indivíduo em um estado alimentado ou de jejum pode ser bioequivalente e pode apresentar farmacocinéticas similares.

A presente invenção também diz respeito a composição de liberação modificada com um primeiro componente compreendendo uma primeira população de partículas contendo ingrediente ativo e pelo menos um segundo componente compreendendo uma segunda população de partículas contendo ingrediente ativo, em que cada componente tem uma taxa e/ou duração diferente de liberação e em que pelo menos um dos ditos componentes compreende ziprasidona. As partículas pelo menos do segundo componente são fornecidas em uma forma de liberação modificada (MR) tais como, por exemplo, revestida com um revestimento de liberação modificada ou compreendendo ou incorporada em um material de matriz de liberação modificada. Mediante administração oral a um paciente, a composição libera o um ou mais ingredientes ativos de uma maneira bimodal ou multimodal. Tais composições de liberação modificada podem compreender uma forma nanoparticulada de ziprasidona e pelo menos um estabilizante de superfície, e pode opcionalmente compreender um ou mais ingredientes ativos adicionais usados prevenção e tratamento de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares e/ou um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

O primeiro componente da composição de liberação modificada pode apresentar uma variedade de perfis de liberação incluindo

perfis em que substancialmente todo o ingrediente ativo contido no primeiro componente é liberado rapidamente mediante administração da forma de dosagem, liberado rapidamente, mas depois de um tempo de atraso (liberação atrasada), ou liberado lentamente durante o tempo. Em uma modalidade, o ingrediente ativo contido no primeiro componente da forma de dosagem é liberado rapidamente mediante administração a um paciente. Da forma aqui usada, "liberado rapidamente" inclui perfis de liberação em que pelo menos cerca de 80% do ingrediente ativo de um componente da forma de dosagem é liberado em cerca de uma hora depois da administração, o termo "liberação atrasada" inclui perfis de liberação em que o ingrediente ativo de um componente da forma de dosagem é liberado (rápida ou lentamente) depois de um tempo de atraso, e os termos "liberação controlada" e "liberação estendida" incluem perfis de liberação em que pelo menos cerca de 80% do ingrediente ativo contido em um componente da forma de dosagem é liberado lentamente.

O segundo componente da composição de liberação modificada também pode apresentar uma variedade de perfis de liberação incluindo um perfil de liberação imediata, um perfil de liberação atrasada ou um perfil de liberação controlada. Em uma modalidade, o segundo componente apresenta um perfil de liberação atrasada em que o ingrediente ativo do componente é liberado depois de um tempo de atraso. Em uma outra modalidade, o segundo componente apresenta um perfil de liberação controlada em que o ingrediente ativo do componente é liberado durante um período de cerca de 12 a cerca de 24 horas depois da administração.

Em modalidades de dois componentes em que os componentes apresentam diferentes perfis de liberação, o perfil de liberação dos ingredientes ativos da composição é bimodal. Em modalidades em que o primeiro componente apresenta um perfil de liberação imediata e o segundo componente apresenta um perfil de liberação atrasada, existe um tempo de

retardo entre a liberação de ingrediente ativo do primeiro componente e a liberação do ingrediente ativo do segundo componente. A duração do tempo de retardo pode ser variada alterando a quantidade e/ou composição do revestimento de liberação modificada ou alterando a quantidade e/ou
5 composição do material da matriz de liberação modificada utilizada para atingir o perfil de liberação desejado. Assim, a duração do tempo de retardo pode ser designada para imitar um perfil plasmático desejado.

Em modalidades em que o primeiro componente apresenta um perfil de liberação imediata e o segundo componente apresenta um perfil de
10 liberação controlada, os ingredientes ativos no primeiro e segundo componentes são liberados durante diferentes períodos de tempo. Em tais modalidades, o componente de liberação imediata serve para acelerar o início de ação minimizando o tempo de administração até um nível de concentração plasmática terapeuticamente efetivo, e o um ou mais componentes
15 subseqüentes servem para minimizar a variação nos níveis de concentração plasmática e/ou manter uma concentração plasmática terapeuticamente eficaz durante todo o intervalo de dosagem. Em uma modalidade como esta, o ingrediente ativo no primeiro componente é liberado rapidamente e o ingrediente ativo no segundo componente é liberado em um período de cerca
20 de 12 horas depois da administração. Em uma outra modalidade, o ingrediente ativo no primeiro componente é liberado rapidamente e o ingrediente ativo no segundo componente é liberado em um período de cerca de 24 horas depois da administração. Em ainda uma outra modalidade como esta, o ingrediente ativo no primeiro componente é liberado rapidamente e o ingrediente ativo no
25 segundo componente é liberado durante um período de cerca de 12 horas depois da administração. Em ainda uma outra modalidade como esta, o ingrediente ativo no primeiro componente é liberado rapidamente e o ingrediente ativo no segundo componente é liberado durante um período de cerca de 24 horas depois da administração. Em ainda uma outra modalidade

como esta, o ingrediente ativo no primeiro componente é liberado rapidamente e o ingrediente ativo no segundo componente é liberado durante um período de pelo menos cerca de 12 horas depois da administração. Em ainda uma outra modalidade como esta, o ingrediente ativo no primeiro
5 componente é liberado rapidamente e o ingrediente ativo no segundo componente é liberado durante um período de pelo menos cerca de 24 horas depois da administração.

O perfil plasmático produzido pela administração de formas de dosagem da presente invenção que compreendem um componente de
10 liberação imediata e pelo menos componente de liberação modificada pode ser substancialmente similar ao perfil plasmático produzido pela administração de duas ou mais formas de dosagem IR dadas seqüencialmente, ou ao perfil plasmático produzido pela administração de formas de dosagem IR ou MR separadas. a composição de liberação modificada da presente
15 invenção é particularmente usada para administração de ziprasidona que é normalmente administrado duas vezes ao dia. Em uma modalidade da presente invenção, a composição distribui a ziprasidona de uma maneira bimodal. Mediante administração, uma composição como esta produz um perfil plasmático que substancialmente imita o obtido pela administração
20 seqüencial de duas doses IR de ziprasidona de acordo com um regime de tratamento típico.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, a composição pode ser projetada para produzir um perfil plasmático que minimiza ou elimina a variações nos níveis de concentração plasmática
25 associadas com a administração de duas ou mais formas de dosagem IR dadas seqüencialmente. Em tais modalidades, a composição pode ser provida com um componente de liberação imediata para acelerar o início de ação minimizando o tempo de administração até um nível de concentração plasmática terapeuticamente efetivo, e pelo menos componente de liberação

modificada para manter um nível de concentração plasmática terapeuticamente eficaz durante todo o intervalo de dosagem. A ziprasidona pode estar contida em partículas de nanoparticulado que compreendem também pelo menos um estabilizante de superfície.

5 Composições de liberação modificada similares às aqui reveladas são reveladas e reivindicadas nos pedidos de patente Estados Unidos 6.228.398 e 6.730.325 de Devane et al.

A presente invenção também diz respeito a formas de dosagem feitas das composições da presente invenção. Em uma modalidade, a forma de
10 dosagem é uma forma de dosagem oral sólida compreendendo a composição de liberação modificada da presente invenção. A forma de dosagem oral utilizar, por exemplo, formulações erodíveis, formulações controladas de difusão e formulações controladas osmóticas. Em tais modalidades, a dose total contida na forma de dosagem pode ser liberada de uma maneira pulsante
15 ou contínua. Em uma modalidade como esta, uma porção da dose total é liberada imediatamente para permitir rápido início de ação do efeito, e o restante da dose total é liberada depois de um tempo de retardo ou durante um período de tempo até cerca de 24 horas.

Em uma outra modalidade, a forma de dosagem é uma
20 formulação de depósito injetável compreendendo uma composição nanoparticulada compreendendo ziprasidona. A formulação de depósito lentamente dissolve e libera o medicamento na circulação do paciente. Uma única injeção da formulação pode fornecer concentrações plasmáticas terapêuticas eficazes de ziprasidona por até 3 meses.

25 A presente invenção também é direcionada a um método de preparar uma composição nanoparticulada compreendendo ziprasidona. Um método como este compreende a etapa de colocar partículas de nanoparticulado compreendendo ziprasidona em contato com pelo menos um estabilizante de superfície por um período de tempo e em condições

suficientes para fornecer uma composição nanoparticulada estabilizada compreendendo ziprasidona.

5 A presente invenção adicionalmente diz respeito a métodos de tratamento incluindo, mas sem limitações, a prevenção e tratamento de esquizofrenia e distúrbios mentais similares. Tais métodos compreendem a etapa de administrar a um indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição, por exemplo, uma composição nanoparticulada, compreendendo ziprasidona.

10 As composições e formas de dosagem da presente invenção são usadas na redução da frequência de dosagem requerida aumentando, assim, a conveniência para o paciente e melhorando a conformidade do paciente e, desta forma, a resposta terapêutica para todos os tratamentos que requerem ziprasidona incluindo, mas sem limitações, a prevenção e tratamento de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares. Esta
15 abordagem pode substituir as formas de dosagem de ziprasidona convencionais, que são administradas múltiplas vezes ao dia.

Tanto a descrição geral anterior quanto a descrição detalhada seguinte são exemplares e explanatórias e se destinam a fornecer explicação adicional da invenção reivindicada. Outros objetivos, vantagens e
20 características inéditas ficarão prontamente aparentes para os versados na tecnologia a partir da seguinte descrição detalhada da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é aqui descrita usando várias definições apresentadas a seguir e durante todo o pedido de patente.

25 Da forma aqui usada, "cerca de" será entendido pelos versados na tecnologia e variará até certo ponto no contexto em que é usado. Se existem usos do termo que não são claros aos versados na tecnologia dado o contexto em que ele é usado, "cerca de" significará até mais ou menos 10% do termo particular.

Da forma aqui usada, "ziprasidona" inclui ziprasidona, seus sais, ácidos, ésteres, metabólitos, complexos ou outros derivados destes farmacologicamente aceitáveis, e cada um de seus respectivos estereoisômeros incluindo misturas, racêmicas ou de outra forma, de dois ou mais de tais estereoisômeros.

Da forma aqui usada, "quantidade terapeuticamente eficaz de ziprasidona" significa a dosagem que fornece a resposta farmacológica específica para que a ziprasidona seja administrada em um número significativo de indivíduos em necessidade do tratamento relevante. Enfatiza-se que uma quantidade terapeuticamente eficaz de ziprasidona que é administrada a um indivíduo particular em um exemplo particular não será sempre eficaz no tratamento das condições aqui descritas, mesmo que tal dosagem seja considerada uma quantidade terapeuticamente eficaz pelos versados na tecnologia.

Da forma aqui usada, "particulado" refere-se a um estado da matéria que é caracterizado pela presença de partículas discretas, precipitados, esferas ou grânulos independente de seu tamanho, forma ou morfologia.

Da forma aqui usada, "multiparticulado" significa uma pluralidade de partículas, precipitados, esferas ou misturas destas discretas ou agregadas independente de seu tamanho, forma ou morfologia. Uma composição compreendendo um multiparticulado é aqui descrita como uma "composição multiparticulada".

Da forma aqui usada, "nanoparticulado" refere-se a um multiparticulado em que o tamanho de partícula médio efetivo das partículas dele é menos que cerca de 2.000 nm (2 microns) em diâmetro. Uma composição compreendendo um nanoparticulado é aqui descrita como uma "composição de nanoparticulado".

Da forma aqui usada, "tamanho de partícula médio efetivo" para descrever um multiparticulado (por exemplo, um nanoparticulado)

significa que pelo menos 50% das partículas deste são de um tamanho especificado. Desta maneira, "tamanho de partícula médio efetivo de menos que cerca de 2.000 nm em diâmetro" significa que pelo menos 50% das partículas aqui são menos que cerca de 2.000 nm em diâmetro.

5 Da forma aqui usada, "D50" refere-se ao tamanho de partícula abaixo do qual 50% das partículas em um multiparticulado caem. Similarmente, "D90" refere-se a o tamanho de partícula abaixo do qual 90% das partículas em um multiparticulado caem.

10 Da forma aqui usada com referência às partículas estáveis, "estável" refere-se a, mas sem limitações, um ou mais dos seguintes parâmetros: (1) as partículas não apreciavelmente floculam ou aglomeram em virtude de forças atrativas interpartículas ou de outra forma significativamente aumentam no tamanho de partícula durante o tempo; (2) a estrutura física das partículas não se altera durante o tempo, tal como por conversão de uma fase amorfa para uma fase cristalina; (3) as partículas são quimicamente estáveis; 15 e/ou (4) onde o ingrediente ativo não foi submetido a uma etapa de aquecimento no ponto de fusão das partículas ou acima dele na preparação das nanopartículas da presente invenção.

20 Da forma aqui usada, "medicamento fracamente solúvel em água" refere-se a um medicamento que tem uma solubilidade em água de menos que cerca de 30 mg/mL, menos que cerca de 20 mg/mL, menos que cerca de 10 mg/mL, ou menos que cerca de 1 mg/mL.

25 Da forma aqui usada, "liberação modificada" inclui uma liberação que não é imediata e inclui liberação controlada, liberação estendida, liberação sustentada e liberação atrasada.

Da forma aqui usada, "atraso no tempo" refere-se ao período de tempo entre a administração de uma forma de dosagem compreendendo a composição da invenção e a liberação do ingrediente ativo de um componente particular deste.

Da forma aqui usada, "tempo de retardo" refere-se ao tempo entre a liberação do ingrediente ativo de um componente da composição e a liberação do ingrediente ativo de um outro componente da composição.

5 Da forma aqui usada, "erodível" refere-se a formulações que podem ser gastas, diminuídas ou deterioradas pela ação de substâncias no corpo.

10 Da forma aqui usada, "controlada por difusão" refere-se a formulações que podem espalhar como resultado de seu movimento espontâneo, por exemplo, de uma região de maior concentração para uma de menor.

15 Da forma aqui usada, "controlada por osmose" refere-se a formulações que podem espalhar como o resultado de seu movimento através de uma membrana semipermeável em uma solução de concentração maior que tende a igualar com as concentrações da formulação nos dois lados da membrana.

I. Composições Nanoparticuladas Compreendendo Ziprasidona

A presente invenção fornece uma composição nanoparticulada compreendendo as partículas que compreendem: (A) ziprasidona, ou um sal ou derivado deste; e (B) pelo menos um estabilizante de superfície.

20 Composições nanoparticuladas forma primeiramente descritas na patente U.S. No. 5.145.684. Composições de agente ativo nanoparticulado também são descritas em, por exemplo, patentes U.S. Nos. 5.298.262, 5.302.401, 5.318.767, 5.326.552, 5.328.404, 5.336.507, 5.340.564, 5.346.702, 5.349.957, 5.352.459, 5.399.363, 5.494.683, 5.401.492, 5.429.824, 5.447.710, 5.451.393,

25 5.466.440, 5.470.583, 5.472.683, 5.500.204, 5.518.738, 5.521.218, 5.525.328, 5.543.133, 5.552.160, 5.565.188, 5.569.448, 5.571.536, 5.573.749, 5.573.750, 5.573.783, 5.580.579, 5.585.108, 5.587.143, 5.591.456, 5.593.657, 5.622.938, 5.628.981, 5.643.552, 5.718.388, 5.718.919, 5.747.001, 5.834.025, 6.045.829, 6.068.858, 6.153.225, 6.165.506, 6.221.400, 6.264.922, 6.267.989, 6.270.806,

6.316.029, 6.375.986, 6.428.814, 6.431.478, 6.432.381, 6.582.285, 6.592.903, 6.656.504, 6.742.734, 6.745.962, 6.811.767, 6.908.626, 6.969.529, 6.976.647 e 6.991.191, e pedidos de patente U.S. Nos. 20020012675, 20050276974, 20050238725, 20050233001, 20050147664, 20050063913, 20020179758, 5 20020012675 e 20010053664. Composições de partículas pequenas amorfas são descritas, por exemplo, nas patentes U.S. Nos. 4.783.484, 4.826.689, 4.997.454, 5.741.522, 5.776.496.

Da forma estabelecida anteriormente, o tamanho de partícula médio efetivo das partículas na composição nanoparticulada da presente 10 invenção é menos que cerca de 2.000 nm (isto é, 2 microns) em diâmetro. Em modalidades da presente invenção, o tamanho de partícula médio efetivo pode ser, por exemplo, menos que cerca de 1.900 nm, menos que cerca de 1.800 nm, menos que cerca de 1.700 nm, menos que cerca de 1.600 nm, menos que cerca de 1.500 nm, menos que cerca de 1.400 nm, menos que cerca de 1.300 15 nm, menos que cerca de 1.200 nm, menos que cerca de 1.100 nm, menos que cerca de 1.000 nm, menos que cerca de 900 nm, menos que cerca de 800 nm, menos que cerca de 700 nm, menos que cerca de 600 nm, menos que cerca de 500 nm, menos que cerca de 400 nm, menos que cerca de 300 nm, menos que cerca de 250 nm, menos que cerca de 200 nm, menos que cerca de 150 nm, 20 menos que cerca de 100 nm, menos que cerca de 75 nm, ou menos que cerca de 50 nm em diâmetro, da forma medida por métodos de espalhamento de luz, microscopia, ou outros métodos apropriados.

As partículas de nanoparticulado podem existir em uma fase cristalina, uma fase amorfa, uma fase semicristalina, uma fase semi-amorfa, 25 ou uma mistura destes.

Além de permitir um tamanho de forma de dosagem menor, a composição nanoparticulada da presente invenção apresenta maior biodisponibilidade, e requer menores doses da ziprasidona comparada às composições não particuladas convencionais anteriores que compreendem

ziprasidona. Em uma modalidade da invenção, a composição nanoparticulada da presente invenção tem um biodisponibilidade que é cerca de 50% maior que ziprasidona administrada em uma forma de dosagem convencional. Em outras modalidades, a composição nanoparticulada da presente invenção tem uma biodisponibilidade que é cerca de 40% maior, cerca de 30% maior, cerca de 20% ou cerca de 10% maior que ziprasidona administrada em uma forma de dosagem convencional.

A composição nanoparticulada também pode ter um perfil farmacocinético desejável medido seguindo a dosagem inicial deste a um indivíduo mamífero. O perfil farmacocinético desejável da composição inclui, mas sem limitações: (1) um C_{\max} para ziprasidona quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração que é preferivelmente maior que o C_{\max} para a mesma ziprasidona distribuída na mesma dosagem por uma composição não nanoparticulada; e/ou (2) um AUC para ziprasidona quando ensaiada no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração que é preferivelmente maior que o AUC para a mesma ziprasidona distribuída na mesma dosagem por uma composição não nanoparticulada; e/ou (3) um T_{\max} para ziprasidona quando ensaiada no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração que é preferivelmente menos que o T_{\max} para a mesma ziprasidona distribuída na mesma dosagem por uma composição não nanoparticulada.

Em uma modalidade da presente invenção, uma composição nanoparticulada da presente invenção apresenta, por exemplo, um T_{\max} para ziprasidona contida nela que não é maior que cerca de 90% do T_{\max} para a mesma ziprasidona distribuída na mesma dosagem por uma composição não nanoparticulada. Em outras modalidades da presente invenção, a composição nanoparticulada da presente invenção pode apresentar, por exemplo, um T_{\max} para ziprasidona contida nela que não é maior que cerca de 80%, não maior que cerca de 70%, não maior que cerca de 60%, não maior que cerca de 50%,

não maior que cerca de 30%, não maior que cerca de 25%, não maior que cerca de 20%, não maior que cerca de 15%, não maior que cerca de 10%, ou não maior que cerca de 5% do T_{\max} para a mesma ziprasidona distribuída na mesma dosagem por uma composição não nanoparticulada. Em uma
5 modalidade da invenção, o T_{\max} da ziprasidona quando ensaiada no plasma do indivíduo mamífero é menos que cerca de 6 a cerca de 8 horas depois da administração. Em outras modalidades da invenção, o T_{\max} da ziprasidona é menos que cerca de 6 horas, menos que cerca de 5 horas, menos que cerca de 4 horas, menos que cerca de 3 horas, menos que cerca de 2 horas, menos que
10 cerca de 1 hora, ou menos que cerca de 30 minutos depois da administração.

Em uma modalidade da presente invenção, uma composição nanoparticulada da presente invenção apresenta, por exemplo, um C_{\max} para ziprasidona contida nela que é pelo menos cerca de 50% do C_{\max} para a mesma ziprasidona distribuída na mesma dosagem por uma composição não
15 nanoparticulada. Em outras modalidades da presente invenção, a composição nanoparticulada da presente invenção pode apresentar, por exemplo, um C_{\max} para ziprasidona contida nela que é pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 200%, pelo menos cerca de 300%, pelo menos cerca de 400%, pelo menos cerca de 500%, pelo menos cerca de 600%, pelo menos cerca de
20 700%, pelo menos cerca de 800%, pelo menos cerca de 900%, pelo menos cerca de 1.000%, pelo menos cerca de 1.100%, pelo menos cerca de 1.200%, pelo menos cerca de 1.300%, pelo menos cerca de 1400%, pelo menos cerca de 1500%, pelo menos cerca de 1.600%, pelo menos cerca de 1.700%, pelo menos cerca de 1.800%, ou pelo menos cerca de 1.900% maior que o C_{\max}
25 para a mesma ziprasidona distribuída na mesma dosagem por uma composição não nanoparticulada.

Em uma modalidade da presente invenção, uma composição nanoparticulada da presente invenção apresenta, por exemplo, um AUC para ziprasidona contida nela que é pelo menos cerca de 25% maior que o AUC

para a mesma ziprasidona distribuída na mesma dosagem por uma composição não nanoparticulada. Em outras modalidades da presente invenção, a composição nanoparticulada da presente invenção pode apresentar, por exemplo, um AUC para ziprasidona contida nela que é pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 125%, pelo menos cerca de 150%, pelo menos cerca de 175%, pelo menos cerca de 200%, pelo menos cerca de 225%, pelo menos cerca de 250%, pelo menos cerca de 275%, pelo menos cerca de 300%, pelo menos cerca de 350%, pelo menos cerca de 400%, pelo menos cerca de 450%, pelo menos cerca de 500%, pelo menos cerca de 550%, pelo menos cerca de 600%, pelo menos cerca de 750%, pelo menos cerca de 700%, pelo menos cerca de 750%, pelo menos cerca de 800%, pelo menos cerca de 850%, pelo menos cerca de 900%, pelo menos cerca de 950%, pelo menos cerca de 1.000%, pelo menos cerca de 1.050%, pelo menos cerca de 1.100%, pelo menos cerca de 1150%, ou pelo menos cerca de 1.200% maior que o AUC para a mesma ziprasidona distribuída na mesma dosagem por uma composição não nanoparticulada.

A invenção engloba uma composição nanoparticulada em que o perfil farmacocinético da ziprasidona depois da administração não é substancialmente afetado pelo estado alimentado ou de jejum de um indivíduo que ingere a composição. Isto significa que não existe diferença substancial na qualidade da ziprasidona absorvida ou na taxa de absorção quando a composição nanoparticulada é administrada no estado alimentado em função do jejuado. Em formulações de ziprasidona convencionais, isto é, Geodon®, a absorção da ziprasidona é aumentada quando administrada com alimento. Esta diferença na absorção observada com formulações de ziprasidona convencionais é indesejável. A composição da invenção supera este problema.

Os benefícios de uma forma de dosagem que substancialmente

elimina o efeito do alimento incluem um aumento na conveniência do indivíduo, aumentando assim a obediência do indivíduo, uma vez que o indivíduo não precisa garantir que eles estão tomando uma dose tanto com como sem alimento. Isto é significativo uma vez que, com fraca obediência do indivíduo, pode ser observado um aumento na condição médica para a qual a ziprasidona é prescrita.

A invenção engloba também uma composição nanoparticulada compreendendo ziprasidona em que administração da composição a um indivíduo no estado de jejum é bioequivalente à administração da composição a um indivíduo no estado alimentado.

A diferença na absorção da composição da invenção, quando administrada no estado alimentado em função do jejuado, preferivelmente é menos que cerca de 100%, menos que cerca de 95%, menos que cerca de 90%, menos que cerca de 85%, menos que cerca de 80%, menos que cerca de 75%, menos que cerca de 70%, menos que cerca de 65%, menos que cerca de 60%, menos que cerca de 55%, menos que cerca de 50%, menos que cerca de 45%, menos que cerca de 40%, menos que cerca de 35%, menos que cerca de 30%, menos que cerca de 25%, menos que cerca de 20%, menos que cerca de 15%, menos que cerca de 10%, menos que cerca de 5%, ou menos que cerca de 3%.

Em uma modalidade da invenção, a invenção engloba uma composição compreendendo ziprasidona em que a administração da composição a um indivíduo no estado de jejum é bioequivalente à administração da composição a um indivíduo no estado alimentado, em particular da forma definida pelas linhas de base C_{\max} e AUC dadas pelo Food and Drug Administration dos Estados Unidos e a agência regulatória europeia correspondente (EMA). Mediante as linhas de base do FDA dos Estados Unidos, dois produtos ou métodos são bioequivalentes se os intervalos de confiança a 90% (CI) para AUC e C_{\max} estiverem entre 0,80 a 1,25 (medições

de T_{\max} não são relevantes para bioequivalência para propósitos regulatórios). Para mostrar a bioequivalência entre dois compostos ou condições de administração que persistem às linhas de base do EMEA europeu, o CI a 90% para AUC deve ser entre 0,80 a 1,25 e o CI a 90% para C_{\max} deve ser entre 0,70 a 1,43.

Propõe-se que a composição nanoparticulada da invenção é tenha um perfil de dissolução dramático inesperado. Dissolução rápida da ziprasidona é preferível, uma vez que dissolução mais rápida em geral leva a início de ação mais rápido e maior biodisponibilidade. Para melhorar o perfil de dissolução e biodisponibilidade da ziprasidona, seria útil aumentar a dissolução do medicamento de maneira que ele pudesse atingir um nível próximo a 100%.

As composições da invenção preferivelmente têm um perfil de dissolução em que em cerca de 5 minutos pelo menos cerca de 20% da ziprasidona é dissolvida. Em outras modalidades da invenção, pelo menos cerca de 30% ou pelo menos cerca de 40% da ziprasidona é dissolvida em cerca de 5 minutos. Em ainda outras modalidades da invenção, preferivelmente pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 80% da ziprasidona é dissolvida em cerca de 10 minutos. Finalmente, em uma outra modalidade da invenção, preferivelmente pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 100% da ziprasidona é dissolvida em cerca de 20 minutos.

Dissolução é preferivelmente medida em um meio que é seletivo. Um meio de dissolução como este produzirá duas curvas de dissolução muito diferentes para dois produtos com perfis de dissolução muito diferentes no suco gástrico; isto é, o meio de dissolução é preditivo de dissolução *in vivo* de uma composição. Um meio de dissolução exemplar é um meio aquoso contendo o agente tensoativo lauril sulfato de sódio a 0,025

M. Determinação da quantidade dissolvida pode ser realizada por espectrofotometria. O método da lâmina rotatória (Farmacopéia Européia) pode ser usado para medir a dissolução.

Uma característica adicional da composição nanoparticulada da invenção é que partículas desta redispersam de maneira tal que as partículas tenham um tamanho de partícula médio efetivo de menos que cerca de 2.000 nm em diâmetro. Isto é significativo em virtude de, se as partículas não dispersarem de maneira tal que elas tenham um tamanho de partícula médio efetivo de menos que cerca de 2.000 nm em diâmetro, a composição poder perder os benefícios disponibilizados formulando a ziprasidona dela de uma forma nanoparticulada. Isto é em virtude do benefício das composições nanoparticuladas de pequeno tamanho das partículas compreenderem a ziprasidona. Se as partículas não redispersarem em pequenos tamanhos de partícula mediante administração, então "agregados" ou partículas aglomeradas são formadas, devido a energia livre de superfície extremamente alta do sistema nanoparticulado e da força de impulsão termodinâmica para atingir uma redução global na energia livre. Com a formação de tais partículas aglomeradas, a biodisponibilidade da forma de dosagem pode cair bem abaixo da observada com a forma de dispersão líquida da composição nanoparticulada.

Em outras modalidades da invenção, as partículas redispersas da invenção (redispersas em água, um meio biorrelevante, ou qualquer outro meio líquido adequado) têm um tamanho de partícula médio efetivo de menos que cerca de 1.900 nm, menos que cerca de 1.800 nm, menos que cerca de 1.700 nm, menos que cerca de 1.600 nm, menos que cerca de 1.500 nm, menos que cerca de 1.400 nm, menos que cerca de 1.300 nm, menos que cerca de 1.200 nm, menos que cerca de 1.100 nm, menos que cerca de 1.000 nm, menos que cerca de 900 nm, menos que cerca de 800 nm, menos que cerca de 700 nm, menos que cerca de 600 nm, menos que cerca de 500 nm,

menos que cerca de 400 nm, menos que cerca de 300 nm, menos que cerca de 250 nm, menos que cerca de 200 nm, menos que cerca de 150 nm, menos que cerca de 100 nm, menos que cerca de 75 nm, ou menos que cerca de 50 nm em diâmetro, da forma medida por métodos de espalhamento de luz, 5 microscopia, ou outros métodos apropriados. Tais métodos adequados para medir o tamanho de partícula médio efetivo são conhecidos por um versado na tecnologia.

Redispersibilidade pode ser testada usando qualquer um dos meios adequados conhecidos na tecnologia. Ver, por exemplo, as seções do 10 exemplo da patente U.S. No. 6.375.986 para "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combinação de a Polimeric Superfície Stabilizer and Dioctil Sodium Sulfosuccinate."

A composição nanoparticulada da presente invenção apresenta redispersão dramática das partículas mediante administração a um mamífero, 15 tais como um humano ou animal, demonstrada por reconstituição/redispersão em um meio aquoso biorrelevante, de maneira tal que o tamanho de partícula médio efetivo das partículas redispersas seja menos que cerca de 2.000 nm. Tal meio aquoso biorrelevante pode ser qualquer meio aquoso que apresenta a força iônica e pH desejados, que formam a base para a biorrelevância do 20 meio. O pH e força iônica desejados são os que são representativos das condições fisiológicas encontradas no corpo humano. Tal meio aquoso biorrelevante pode ser, por exemplo, soluções de eletrólito aquoso ou soluções aquosas de qualquer sal, ácido ou base ou uma combinação destes, que apresentam o pH e força iônica desejados.

25 pH biorrelevante é bem conhecido na tecnologia. Por exemplo, no estômago, o pH varia de ligeiramente menos que 2 (mas tipicamente mais que 1) até 4 ou 5. No intestino delgado o pH pode variar de 4 a 6, e no cólon ele pode variar de 6 a 8. Força iônica biorrelevante também é bem conhecida na tecnologia. Fluido gástrico do estado jejuado tem uma força iônica de

cerca de 0,1 M enquanto que o fluido intestinal do estado jejuado tem um força iônica de cerca de 0,14. Ver, por exemplo, Lindahl et al., "Characterization of Fluids from o Stomach e Proximal Jejunum in Men e Women," Pharm. Res., 14 (4): 497-502 (1997). Acredita-se que o pH e força iônica da solução de teste sejam mais críticos que o conteúdo químico específico. Desta maneira, valores de pH e força iônica apropriados podem ser obtidos por meio de inúmeras combinações de ácidos fortes, bases fortes, sais, pares ácido-base conjugados únicos ou múltiplos (isto é, ácidos fracos e sais correspondentes do ácido), eletrólitos monopróticos, polipróticos, etc.

10 Soluções de eletrólito representativas podem ser, mas sem limitações, soluções de HCl, variando em concentração de cerca de 0,001 a cerca de 0,1 N, e soluções de NaCl, variando em concentração de cerca de 0,001 a cerca de 0,1 M, e misturas destes. Por exemplo, soluções de eletrólito podem ser, mas sem limitações, cerca de 0,1 N de HCl ou menos, cerca de 15 0,01 N de HCl ou menos, cerca de 0,001 N de HCl ou menos, cerca de 0,1 M NaCl ou menos, cerca de 0,01 M NaCl ou menos, cerca de 0,001 M NaCl ou menos, e misturas destes. Destas soluções de eletrólito, 0,01 M de HCl e/ou 0,1 M de NaCl, são mais representativas das condições fisiológicas humanas em jejum, devido às condições de pH e força iônica do trato gastrintestinal proximal.

20 Concentrações de eletrólito de 0,001 N de HCl, 0,01 N de HCl, e 0,1 N de HCl correspondem a pH 3, pH 2, e pH 1, respectivamente. Assim, uma solução de 0,01 N de HCl simula condições ácidas típicas encontradas no estômago. Uma solução de 0,1 M de NaCl fornece uma aproximação razoável 25 das condições de força iônica encontradas em todo o corpo, incluindo os fluidos gastrintestinais, embora concentrações maiores que 0,1 M possam ser empregadas para simular condições de alimento no trato GI humano.

Soluções exemplares de sais, ácidos, bases ou combinações destes, que apresentam o pH e força iônica desejados, incluem mas sem

limitações, ácido fosfórico/sais de fosfato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto, ácido acético/sais de acetato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto, ácido carbônico/sais de bicarbonato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto, e ácido cítrico/sais de citrato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto.

Da forma estabelecida anteriormente, a composição compreende também pelo menos um estabilizante de superfície. O estabilizante de superfície pode ser absorvido ou associado à superfície das partículas que contêm ziprasidona. Preferivelmente, o estabilizante de superfície adere ou se associa à superfície das partículas, mas não reage quimicamente com as partículas ou com outras moléculas estabilizantes de superfície. Moléculas individualmente absorvidas do estabilizante de superfície são essencialmente sem ligações cruzadas intermoleculares.

A quantidade relativa da ziprasidona e estabilizante de superfície presente na composição da presente invenção pode variar amplamente. A quantidade ideal dos componentes individuais pode depender, entre outras coisas, do medicamento particular selecionado, do equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB), ponto de fusão, e da tensão superficial das soluções aquosas do estabilizador. A concentração da ziprasidona pode variar de cerca de 99,5% a cerca de 0,001%, de cerca de 95% a cerca de 0,1%, ou de cerca de 90% a cerca de 0,5% em peso, com base no peso combinado total da ziprasidona e estabilizante de superfície(s), sem incluir outros excipientes. A concentração do estabilizante de superfície(s) pode variar de cerca de 0,5% a cerca de 99,999%, de cerca de 5,0% a cerca de 99,9%, ou de cerca de 10% a cerca de 99,5% em peso, com base no peso seco combinado total da ziprasidona, ou um sal ou derivado destes, e estabilizante de superfície(s), sem incluir outros excipientes.

A escolha de um estabilizante de superfície(s) para a ziprasidona é não trivial e requereu experimentação extensiva para realizar

uma formulação desejável. Desta maneira, a presente invenção é direcionada para a surpreendente descoberta que podem ser preparadas composições nanoparticuladas compreendendo ziprasidona.

5 Combinações de mais de um estabilizante de superfície podem ser usadas na invenção. Estabilizante de superfícies úteis que podem ser empregados na invenção incluem, mas sem limitações, excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais e agente tensoativos. Estabilizante de superfícies incluem agente tensoativos
10 não iônicos, aniônicos, catiônicos, iônicos e zwitteriônicos.

Exemplos representativos de estabilizantes de superfície incluem hidroxipropil metilcelulose (agora conhecida como hipromelose), hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sódio, dioctilsulfosuccinato, gelatina, caseína, lecitina (fosfatídeos), dextrana, goma
15 acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerila, álcool cetosteárico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, éteres de polioxietileno alquila (por exemplo, éteres de macrogol, tal como cetomacrogol 1.000), derivados de óleo de rícino polioxietileno, ésteres de ácido graxo de sorbitano polioxietileno (por exemplo, os comercialmente disponíveis Tweens®, tais
20 como, por exemplo, Tween 20® e Tween 80® (ICI Speciality Chemicals)); polietileno glicóis (por exemplo, Carbowaxs 3550" e 934® (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, carboxicelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxiethylcelulose, ftalato de hipromelose, celulose não cristalina, silicato de
25 magnésio e alumínio, trietanolamina, álcool polivinílico (PVA), polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tyloxapol, superione, e triton), poloxâmeros (por exemplo, Pluronic F68® e F108®, que são copolímeros bloco de óxido de etileno e

óxido de propileno); poloxaminas (por exemplo, Tetronic 908[®], também conhecido como Poloxamina 908[®], que é um copolímero bloco tetrafuncional derivado da adição seqüencial de óxido de propileno e óxido de etileno a etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 5 1508[®] (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Tritons X-200[®], que é um sulfonato de poliéter de alquil arila (Rohm e Haas); Crodestas F-110[®], que é uma mistura de estearato de sacarose e diestearato de sacarose (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), também conhecido como Olin-10G[®] ou Agente tensoativo 10-G[®] (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40[®] 10 (Croda, Inc.); e SA9OHCO, que é C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil (3-D-glicopiranosídeo; n-decil (3-D-maltopiranosídeo; n-dodecil (3-D-glicopiranosídeo; n-dodecil (3-D-maltosídeo; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-(3-D-glicopiranosídeo; n-heptil R-D-tioglicosídeo; n-hexil P-D-glicopiranosídeo; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil 3-D-glicopiranosídeo; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-P-D-glicopiranosídeo; octil (3-D-tioglicopiranosídeo; PEG-fosfolipídeo, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, liozima, copolímeros aleatórios de vinil pirrolidona e acetato de vinila, e similares.

20 Exemplos de estabilizante de superfícies catiônicas úteis incluem, mas sem limitações, compostos de polímeros, biopolímeros, polissacarídeos, celulósicos, alginatos, fosfolipídeos, e não poliméricos, tais como estabilizantes zwitteriônicos, poli-n-metilpiridínio, cloreto de antriul piridínio, fosfolipídeos catiônicos, quitosano, polilisina, polivinilimidazol, 25 polibreno, brometo de metacrilato de polimetil trimetilamônio (PMMTMABr), brometo de hexildesiltrimetilamônio (HDMAB), e sulfato de dimetil metacrilato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetila.

Outros estabilizantes catiônicos úteis incluem, mas sem limitações, compostos lipídeos catiônicos, sulfônio, fosfônio e amônio

quaternário, tais como cloreto de esteariltrimetilamônio, brometo de benzil-
 di(2-cloroetil)etilamônio, cloreto ou brometo de coco trimetil amônio, cloreto
 ou brometo de coco metil diidroxietil amônio, cloreto de decil trietil amônio,
 cloreto ou brometo de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto ou brometo de
 5 dimetil hidroxietil C₁₂₋₁₅ amônio, cloreto ou brometo de coco dimetil
 hidroxietil amônio, metil sulfato de miristil trimetil amônio, cloreto ou
 brometo de lauril dimetil benzil amônio, cloreto ou brometo de lauril dimetil
 (etenóxi)₄ amônio, cloreto de N-alkuil dimetilbenzil (C₁₂₋₁₈)amônio, cloreto de
 N-alkuil dimetil(C₁₄₋₁₈)-benzil amônio, cloreto de N-tetradecilidmetilbenzil
 10 amônio monoidratado, cloreto de dimetil didecil amônio, N-alkuil e cloreto de
 dimetil (C₁₂₋₄) 1-naftilmetil amônio, haleto de trimetilamônio, sais de alquil-
 trimetilamônio e sais de dialquildimetilamônio, cloreto de lauril trimetil
 amônio, sal de alquiamidoalquildialquilamônio etoxilado e/ou um sal de
 trialquil amônio etoxilado, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamônio, cloreto
 15 de N-didecildimetil amônio, cloreto de N- tetradecildimetilbenzil amônio
 monohidratado, cloreto de N-alkuildimetil (C₁₂₋₁₄) 1-naftilmetil amônio e
 cloreto de dodecildimetilbenzil amônio, cloreto de dialquil benzenoalquil
 amônio, cloreto de lauril trimetil amônio, cloreto de alquilbenzil metil
 amônio, brometo de alquil benzil dimetil amônio, brometos de trimetil C₁₂,
 20 C₁₅, C₁₇ amônio, cloreto de dodecilbenzil trietil amônio, cloreto de poli-
 dialildimetilamônio (DADMAC), cloretos de dimetil amônio, haletos de
 alquildimetilamônio, cloreto de tricetil metil amônio, brometo de
 deciltrimetilamônio, brometo de dodeciltriethylamônio, brometo de
 tetradeciltrimetilamônio, cloreto de metil trioctilamônio (ALIQAT 336TM),
 25 POLIQUAT 10TM, brometo de tetrabutilamônio, brometo de benzil
 trimetilamônio, ésteres de colina (tais como ésteres de colina de ácidos
 graxos), cloreto de benzalcônio, compostos cloreto de estearalcônio (tais
 como cloreto de esteariltrimônio e cloreto de Di-estearildimônio), brometo ou
 cloreto de cetil piridínio, sais de haleto de polioxietilalquilaminas

quaternizadas, MIRAPOL™ e ALKAQUAT™ (Alkaril Chemical Company), sais de alquil piridínio; aminas, tais como alcilaminas, dialquilaminas, alcanolaminas, polietilenopoliaminas, acrilatos de N,N-dialquilaminoalquila, e vinil piridina, sais de amina, tais como acetato de lauril amina, acetato de estearil amina, sal de alquilpiridínio e sal de alquilimidazólio, e óxidos de amina; sais de imida azolínio; acrilamidas quaternárias protonadas; polímeros quaternários metilados, tais como poli[cloreto de dialil dimetilamônio] e poli-[cloreto de N-metil vinil piridínio]; e guar catiônica.

Tais estabilizantes de superfície catiônicos exemplares e outros estabilizantes de superfície catiônicos úteis estão descritos em J. Cross e E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical e Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. e D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); e J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, (Marcel Dekker, 1990).

Estabilizantes de superfície não poliméricos são qualquer composto não polimérico, tais como cloreto de benzalcônio, um composto de carbônio, um composto de fosfônio, um composto de oxônio, um composto de halônio, um composto organometálico catiônico, um composto fosforoso quaternário, um composto de piridínio, um composto de anilínio, um composto de amônio, um composto de hidroxilamônio, um composto amônio primário, um composto amônio secundário, um composto amônio terciário, e compostos amônio de quaternários da fórmula $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$. Para compostos da fórmula $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$:

- (i) nenhum de R_1 - R_4 são CH_3 ;
- (ii) um de R_1 - R_4 é CH_3 ;
- (iii) três de R_1 - R_4 são CH_3 ;
- (iv) todos de R_1 - R_4 são CH_3 ;
- (v) dois de R_1 - R_4 são CH_3 , um de R_1 - R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1 - R_4 é uma cadeia de alquila de sete átomos de carbono ou menos;

(vi) dois de R_1-R_4 são CH_3 , um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 é uma cadeia de alquila de dezenove átomos de carbono ou mais;

(vii) dois de R_1-R_4 são CH_3 e um de R_1-R_4 é o grupo $C_6H_5(CH_2)_n$, onde $n > 1$;

5 (viii) dois de R_1-R_4 são CH_3 , um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 compreende pelo menos um heteroátomo;

(ix) dois de R_1-R_4 são CH_3 , um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 compreende pelo menos um halogênio;

10 (x) dois de R_1-R_4 são CH_3 , um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 compreende pelo menos um fragmento cíclico;

(xi) dois de R_1-R_4 são CH_3 e um de R_1-R_4 é um anel fenila; ou

(xii) dois de R_1-R_4 são CH_3 e dois de R_1-R_4 são fragmentos puramente alifáticos.

Tais compostos incluem, mas sem limitações, cloreto de
 15 beenalcônio, cloreto de benzetônio, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de
 beentrimônio, cloreto de lauralcônio, cloreto de cetalcônio, brometo de
 cetricônio, cloreto de cetricônio, fluoridrato de cetilamina, cloreto de
 cloralilmetanamina (Quaternium-15), cloreto de diestearildimônio
 (Quaternium-5), cloreto de dodecil dimetil etilbenzil amônio (Quaternium-
 20 14), Quaternium-22, Quaternium-26, Quaternium-18 hectorite, cloreto de
 cloridrato de dimetilaminoetila, cloridrato de cisteína, fosfato de éter
 dietanolamônio POE (10) oletila, fosfato de éter dietanolamônio POE (3)
 oletila, cloreto de cera de alcônio, dimetil dioctadecilamônio Bentonita, cloreto
 de estearalcônio, brometo de domifeno, benzoato de denatônio, cloreto de
 25 miristalcônio, cloreto de laurtrimônio, dicloridrato de etilenodiamina,
 cloridrato de guanidina, piridoxina HCl, cloridrato de iofetamina, cloridrato
 de meglumina, cloreto de metilbenzetônio, brometo de mitimônio, cloreto de
 oleiltrimônio, poliquatérnio-1, cloridrato de procaína, cocobetaina, bentonita
 estearalcônio, estearalcônio Bentonita, diidrofluoreto de esteal triidroxietil

propilenodiamina, cloreto de cera de trimônio e brometo de hexadeciltrimetil amônio.

Os estabilizantes de superfície são comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas na tecnologia. A maioria destes estabilizantes de superfície são excipientes farmacêuticos conhecidos e estão descritos em detalhe no Handbook of Pharmaceutical Excipientes, publicado pela American Pharmaceutical Association e The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000).

As composições da invenção podem compreender, além da ziprasidona, um ou mais compostos usados no tratamento de esquizofrenia ou distúrbios mentais similares e condições relacionadas. A composição também pode ser administrada em conjunto com um composto como este. Estes outros compostos ativos preferivelmente incluem os usados para tratamento de condições corporais como dores de cabeça, febres, machucados, e outras condições similares que são em geral ocasionadas com esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares. Tais compostos ativos devem estar presentes de uma maneira, da forma determinada por um versado na tecnologia, de maneira tal que não interfiram com o efeito terapêutico da ziprasidona.

A composição da presente invenção também pode compreender um ou mais agentes aglutinantes, agentes de carga, diluentes, agentes lubrificantes, agentes emulsificantes e de suspensão, edulcorantes, agentes flavorizantes, conservantes, tampões, agentes umectantes, desintegrantes, agentes efervescentes, agentes perfumantes, e outros excipientes. Tais excipientes são conhecidos na tecnologia. Além do mais, a prevenção do crescimento de microorganismos pode ser garantida pela adição de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, tais como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e similares. Para uso em formulações injetáveis, a composição também pode compreender agentes isotônicos, tais

como açúcares, cloreto de sódio, e similares e agentes para uso no atraso da absorção da forma farmacêutica injetável, tal como monoestearato de alumínio e gelatina.

Exemplos de agentes de carga são lactose monoidratada, lactose anidra, e vários amidos; exemplos de agentes aglutinantes são várias
5 celuloses e polivinilpirrolidona reticulada, celulose microcristalina, tais como Avicel[®] PH101 e Avicel[®] PHI02, celulose microcristalina, e celulose microcristalina salificada (ProSolv SMCC[™]).

Lubrificantes adequados, incluindo agentes que agem na
10 escoabilidade do pó a ser comprimido, são dióxido de silício coloidal, tais como Aerosil[®] 200, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, e sílica gel.

Exemplos de edulcorantes são qualquer edulcorante natural ou artificial, tais como sacarose, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartame, e
15 acessulfame. Exemplos de agentes flavorizantes são Magnasweet[®] (nome comercial MAFCO), sabor chicletes, e seus sabores, e similares.

Exemplos de conservantes são sorbato de potássio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzóico e seus sais, outros ésteres de ácido para-hidroxibenzóico, tal como butilparabeno, álcoois, tais como álcool
20 etílico ou benzílico, compostos fenólicos, tal como fenol, ou compostos quaternários, tal como cloreto de benzalcônio.

Diluentes adequados incluem cargas inertes farmacêuticamente aceitáveis, tais como celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio dibásico, sacarídeos, e/ou misturas de qualquer um dos
25 anteriores. Exemplos de diluentes incluem celulose microcristalina, tais como Avicel[®] PH101 e Avicel[®] PH102; lactose, tais como lactose monoidratada, lactose anidra, e Pharmatose[®] DCL21; fosfato de cálcio dibásico, tal como Emcompress[®]; manitol; amido; sorbitol; sacarose; e glicose.

Desintegrantes adequados incluem polivinil pirrolidona

ligeiramente reticulada, amido de milho, amido de batata, amido de milho, e amidos modificados, croscarmelose sódica, povidona reticulada, amido glicolato de sódio e misturas destes.

Exemplos de agentes efervescentes são pares efervescentes, tais como um ácido orgânico e um carbonato ou bicarbonato. Ácidos orgânicos adequados incluem, por exemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico e algínico e anidridos e sais ácidos. Carbonatos e bicarbonatos adequados incluem, por exemplo, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, carbonato de magnésio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina e carbonato de arginina. Alternativamente, somente o componente bicarbonato de sódio do par efervescente pode estar presente.

A composição da presente invenção também pode compreender um carreador, adjuvante, ou um veículo (daqui em diante coletivamente denominados “carreadores”).

As composições nanoparticuladas podem ser preparadas usando, por exemplo, técnicas de moagem, homogeneização, precipitação, congelamento, ou emulsão gabarito. Métodos exemplares de preparar composições nanoparticuladas são descritos na patente '684. Métodos de preparar composições nanoparticuladas são descritos também nas patentes U.S. Nos. 5.518.187, 5.718.388, 5.862.999, 5.665.331, 5.662.883, 5.560.932, 5.543.133, 5.534.270, 5.510.118 e 5.470.583.

Em um método, partículas compreendendo ziprasidona são dispersas em um meio de dispersão líquido em que a ziprasidona é fracamente solúvel. Meios mecânicos são então usados na presença de meio de trituração para reduzir o tamanho de partícula para o tamanho de partícula médio efetivo desejado. O meio de dispersão pode ser, por exemplo, água, óleo de açafrão, etanol, t-butanol, glicerina, polietileno glicol (PEG), hexano, ou glicol. Um meio de dispersão preferido é água. As partículas podem ser reduzidas em

tamanho e na presença de pelo menos um estabilizante de superfície. As partículas compreendendo ziprasidona podem ser colocadas em contato com um ou mais estabilizante de superfícies depois do atrito. Outros compostos, tal como um diluente, podem ser adicionados à composição durante o processo de redução do tamanho. Dispersões podem ser produzidas continuamente ou em um modo de lote. Um versado na tecnologia perceberá que pode ser o caso em que, depois da moagem, nem todas as partículas podem ser reduzidas ao tamanho desejado. Em um evento como este, as partículas do tamanho desejado podem ser separadas e usadas na prática da presente invenção.

Um outro método de formar a composição de nanoparticulado desejada é por microprecipitação. Este é um método de preparar dispersões estáveis de ziprasidona fracamente solúvel na presença de estabilizante de superfície(s) e um ou mais agentes de superfície ativa que melhoram a estabilidade coloidal sem nenhum traço de solvente tóxico ou impurezas de metal pesado solubilizadas. Um método como este compreende, por exemplo: (1) dissolver ziprasidona em um solvente adequado; (2) adicionar a formulação da etapa (1) a uma solução compreendendo pelo menos um estabilizante de superfície; e (3) precipitar a formulação da etapa (2) usando um não solvente apropriado. O método pode ser seguido pela remoção de qualquer sal formado, se presente, por diálise ou diafiltração e concentração da dispersão por meios convencionais.

Uma composição nanoparticulada também pode ser formada por homogeneização. Métodos de homogeneização exemplares estão descritos na patente U.S. No. 5.510.118, para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles." Um método como este compreende partículas dispersantes compreendendo ziprasidona em um meio de dispersão líquido, depois de submeter a dispersão à homogeneização para reduzir o tamanho de partícula ao tamanho de partícula médio efetivo desejado. As

partículas podem ser reduzidas em tamanho na presença de pelo menos um estabilizante de superfície. As partículas podem ser colocadas em contato com um ou mais estabilizante de superfícies tanto antes quanto depois do atrito. Outros compostos, tal como um diluente, podem ser adicionados à
5 composição antes, durante ou depois do processo de redução de tamanho. Dispersões podem ser produzidas continuamente ou em um modo de lote.

Um outro método de formar a composição de nanoparticulado desejada é por congelamento por aspensão em líquido (SFL). Esta tecnologia compreende injetar uma solução orgânica ou organoaquosa da ziprasidona e
10 estabilizante de superfície(s) em um líquido criogênico, tal como nitrogênio líquido. As gotículas de solução contendo o medicamento congelam em uma taxa suficiente para minimizar a cristalização e crescimento da partícula, formulando assim partículas nano estruturadas. Dependendo da escolha do sistema de solvente e condições de processamento, as partículas podem ter
15 morfologia de partícula que varia. Na etapa de isolamento, o nitrogênio e solvente são removidos em condições que evitam aglomeração ou maturação das partículas.

Como uma tecnologia complementar ao SFL, congelamento ultra rápido (URF) também pode ser usado para criar partículas nanoestruturadas equivalentes com área de superfície muito melhor. URF
20 compreende tomar uma solução miscível em água, anidra, orgânica ou organoaquosa da ziprasidona e estabilizante de superfície(s) e aplicá-la em um substrato criogênico. O solvente é então removido por meio de tal liofilização ou secagem por congelamento atmosférico com as partículas nanoestruturadas
25 resultantes remanescentes.

Um outro método de formar a composição de nanoparticulado desejada é por emulsão gabarito. Emulsão gabarito cria partículas nanoestruturadas com distribuição de tamanho de partícula controlada e desempenho de dissolução rápida. O método compreende preparar uma

emulsão óleo-em-água e então digeri-la com uma solução não aquosa compreendendo ziprasidona e estabilizante de superfície(s). A distribuição do tamanho das partículas é um resultado direto do tamanho das gotículas em emulsão antes do carregamento da emulsão com o medicamento. O tamanho
5 de partícula pode ser controlado e idealizado neste processo. Além disso, por meio do uso selecionado de solventes e estabilizantes, a estabilidade da emulsão é alcançada sem nenhuma maturação de Ostwald ou a mesma suprimida. Subseqüentemente, o solvente e água são removidos, e as partículas nanoestruturadas estabilizadas são recuperadas. Várias morfologias
10 de partícula podem ser alcançadas pelo controle apropriado das condições de processamento.

A invenção também fornece um método compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de uma composição nanoparticulada compreendendo ziprasidona.

15 A composição da presente invenção pode ser formulada para for administração parental (por exemplo, intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), oral (por exemplo, na forma sólida, líquida ou aerossol, vaginal), nasal, retal, ocular, local (por exemplo, na forma de pó, unguento ou gota), bucal, intracisternal, intraperitoneal ou topicamente e similares.

20 A composição nanoparticulada pode ser utilizada em formulações de dosagem sólidas ou líquidas, tais como dispersões líquidas, géis, aerossóis, unguentos, depósitos, cremes, formulações de liberação controlada, formulações de fusão rápida, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, formulações de liberação atrasada, formulações de
25 liberação estendida, formulações de liberação pulsante, mistura de formulações de liberação imediata e liberação controlada, etc.

Composições adequadas para injeção parenteral podem compreender soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas fisiologicamente aceitáveis, e pós estéreis para reconstituição em

soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Exemplos de carreadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos ou não aquosos adequados incluindo água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol, e similares), misturas adequadas destes, óleos vegetais (tal como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis, tal como oleato de etila. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento, tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e pelo uso de agente tensoativos.

Formas de dosagem sólida para administração oral incluem, mas sem limitações, comprimidos, cápsulas, sachês, pastilhas, pós, pílulas, ou grânulos, e a forma de dosagem sólida pode ser, por exemplo, uma forma de dosagem de fusão rápida, forma de dosagem de liberação controlada, forma de dosagem liofilizada, forma de dosagem de liberação atrasada, forma de dosagem de liberação estendida, forma de dosagem de liberação pulsante, mistura de forma de dosagem de liberação imediata e liberação controlada, ou uma combinação destes. Uma formulação de comprimido de dose sólida é preferida. Em tais formas de dosagem sólidas, o agente ativo é misturado com pelo menos um dos seguintes: (A) um ou mais excipientes inertes (ou carreadores), tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio; (b) cargas ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido silícico; (c) aglutinantes, tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose, e acácia; (d) umectantes, tal como glicerol; (e) agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos complexos e carbonato de sódio; (f) retardantes de solução, tal como parafina; (g) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; (h) agentes umectantes, tais como álcool cetílico e monoestearato de glicerila; (i) adsorventes, tais como caulim e bentonita; e (j) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril

sulfato de sódio, ou misturas destes. Para cápsulas, comprimidos, e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes de tamponamento.

5 Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires farmacologicamente aceitáveis. Além da ziprasidona, as formas de dosagem líquidas podem compreender diluentes inertes comumente usados na tecnologia, tais como água ou outros solventes, agentes solubilizantes, e emulsificantes. Emulsificantes exemplares são álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 10 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos, tais como óleo de semente de algodão, óleo de noz subterrânea, óleo de germe de milho, óleo de oliva, óleo de rícino, e óleo de sésamo, glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietilenoglicóis, ésteres de ácido graxo de sorbitano, ou misturas destas substâncias, e similares.

15 Um versado na tecnologia perceberá que uma quantidade terapêuticamente eficaz de ziprasidona pode ser determinada empiricamente. Níveis de dosagem reais da ziprasidona nas composições nanoparticuladas da invenção podem ser variadas para obter uma quantidade do medicamento que é eficaz para obter uma resposta terapêutica para uma composição e método 20 de administração particulares. O nível de dosagem selecionado desta forma depende do efeito terapêutico desejado, da via de administração, da potência da ziprasidona administrada, da duração do tratamento desejado e outros fatores.

25 Composições de unidade de dosagem contêm tais quantidade da ziprasidona ou tais submúltiplos destes uma vez que podem ser usadas para preparar a dosagem diária. Entende-se, entretanto, que o nível de dosagem específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores: do tipo e grau da resposta celular ou fisiológica a ser alcançada; atividade do agente específico ou composição empregada; dos agentes

específicos ou composições empregadas; da idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; do tempo de administração, via de administração, e taxa de excreção da ziprasidona; da duração do tratamento; composto ativo usado em combinação ou coincidência com ziprasidona; e fatores similares bem conhecidos na tecnologia médica.

II. Composições de Liberação Controlada Compreendendo Ziprasidona

A efetividade dos compostos farmacêuticos na prevenção e tratamento de estados de doença depende de uma variedade de fatores incluindo a taxa e duração da distribuição do composto a partir da forma de dosagem para o paciente. A combinação da taxa e duração de distribuição apresentada por uma dada forma de dosagem em um paciente pode ser descrita como seu perfil de liberação *in vivo* e, dependendo do composto farmacêutico administrado, será associada a uma concentração e duração do composto farmacêutico no plasma sanguíneo, referido como um perfil plasmático. Uma vez que compostos farmacêuticos variam em suas propriedades farmacocinéticas tais biodisponibilidade, e taxas de absorção e eliminação, o perfil de liberação e o perfil plasmático resultante se tornam elementos importantes a serem considerados no projeto de terapias eficazes.

Os perfis de liberação de formas de dosagem podem apresentar diferentes taxas e durações de liberação e podem ser contínuas ou pulsantes. Perfis de liberação contínuos incluem perfis de liberação em que uma quantidade de um ou mais compostos farmacêuticos é liberada continuamente durante todo o intervalo de dosagem em uma taxa tanto constante quanto variável. Perfis de liberação pulsantes incluem perfis de liberação em que pelo menos duas quantidades discretas de um ou mais compostos farmacêuticos são liberadas em diferentes taxas e/ou em diferentes grades de tempo. Para qualquer dado composto farmacêutico ou combinação de tais compostos, o perfil de liberação para uma dada forma de dosagem leva a um perfil plasmático associado em um paciente. Quando dois ou mais componentes de

uma forma de dosagem têm diferentes perfis de liberação, o perfil de liberação da forma de dosagem como um todo é uma combinação dos perfis de liberação individual e pode ser descrito geralmente como "multimodal." O perfil de liberação de uma forma de dosagem de dois componentes em que
5 cada componente tem um perfil de liberação diferente pode ser descrito como "bimodal," e o perfil de liberação de uma forma de dosagem de três componentes em que cada componente tem um perfil de liberação diferente pode ser descrito como "trimodal."

Similar às variáveis aplicáveis ao perfil de liberação, o perfil
10 plasmático associado em um paciente pode apresentar níveis de concentração plasmática sanguínea constantes ou variáveis dos compostos farmacêuticos na duração da ação e pode ser contínuo ou pulsante. Perfis plasmáticos contínuos incluem perfis plasmáticos de todas as taxas e duração que apresentam um único máximo de concentração plasmática. Perfis plasmáticos pulsantes
15 incluem perfis plasmáticos em que pelo menos dois níveis de concentração plasmática sanguínea mais altos do composto farmacêutico são separados por um nível de concentração sanguínea plasmática inferior e podem ser descritos em geral como "multimodais." Perfis plasmáticos pulsantes que apresentam dois picos podem ser descritos como "bimodais" e perfis plasmáticos que
20 apresentam três picos podem ser descritos como "trimodais." Dependendo, pelo menos em parte, da farmacocinética dos compostos farmacêuticos incluídos na forma de dosagem, bem como dos perfis de liberação dos componentes individuais da forma de dosagem, um perfil de liberação multimodal pode resultar em um perfil plasmático tanto contínuo como
25 pulsante mediante administração a um paciente.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição de liberação modificada multiparticulada que distribui ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, de uma maneira pulsante. As nanopartículas são do tipo descritas anteriormente e

compreendem também pelo menos um estabilizante de superfície.

Em ainda uma outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição de liberação modificada multiparticulada que distribui ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, de uma maneira
5 contínua. As nanopartículas são do tipo descritas anteriormente e compreendem também pelo menos um estabilizante de superfície.

Já em ainda uma outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição de liberação modificada multiparticulada em que uma primeira porção da ziprasidona, ou nanopartículas que contêm
10 ziprasidona, é liberada imediatamente mediante administração e uma ou mais porções subseqüentes da ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, são liberadas depois de um atraso inicial no tempo.

Já em ainda uma outra modalidade, a presente invenção fornece formas de dosagem oral sólidas para administração uma vez ao dia ou
15 duas vezes ao dia compreendendo a composição de liberação modificada multiparticulada da presente invenção.

Em ainda uma outra modalidade, a presente invenção fornece um método para prevenção e/ou tratamento de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares compreendendo a administração de uma composição
20 da presente invenção.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição de liberação modificada multiparticulada em que as partículas que formam o multiparticulado são partículas de nanoparticulado do tipo descrito anteriormente. As partículas de nanoparticulado podem, conforme
25 desejado, conter um revestimento de liberação modificada e/ou um material de matriz de liberação modificada.

De acordo com um aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica com um primeiro componente compreendendo as partículas contendo ingrediente ativo, e pelo menos um componente

subseqüente compreendendo as partículas contendo ingrediente ativo, cada componente subseqüente com uma taxa e/ou duração de liberação diferente do primeiro componente em que pelo menos um dos ditos componentes compreende partículas que contêm ziprasidona. Em uma modalidade da invenção, partículas que contêm ziprasidona que formam o multiparticulado podem em si conter partículas de nanoparticulado do tipo descrito anteriormente que compreendem ziprasidona e também pelo menos um estabilizante de superfície. Em uma outra modalidade da invenção, partículas de nanoparticulado do tipo descrito anteriormente que compreendem ziprasidona e também pelo menos um estabilizante de superfície em si são as partículas contendo medicamento do multiparticulado. As partículas contendo medicamento podem ser revestidas com um revestimento de liberação modificada. Alternativamente ou adicionalmente, as partículas contendo medicamento podem compreender um material de matriz de liberação modificada. Depois da distribuição oral, a composição distribui ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, de uma maneira pulsante. Em uma modalidade, o primeiro componente fornece uma liberação imediata da ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, e o um ou mais componentes subseqüentes fornecem uma liberação modificada da ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona. Em tais modalidades, o componente de liberação imediata serve para acelerar o início de ação minimizando o tempo de administração até um nível de concentração plasmática terapeuticamente efetivo, e o um ou mais componentes subseqüentes servem para minimizar a variação nos níveis de concentração plasmática e/ou manter uma concentração plasmática terapeuticamente eficaz durante todo o intervalo de dosagem.

O revestimento de liberação modificada e/ou o material de matriz de liberação modificada causa um tempo de retardo entre a liberação do ingrediente ativo de uma primeira população de partículas contendo

ingrediente ativo e a liberação do ingrediente ativo das populações subseqüentes de partículas contendo ingrediente ativo. Onde mais que uma população de partículas contendo ingrediente ativo fornece uma liberação modificada, o revestimento de liberação modificada e/ou o material de matriz de liberação modificada causa um tempo de retardo entre a liberação do ingrediente ativo das diferentes populações de partículas contendo ingrediente ativo. A duração destes tempos de retardo pode ser variada alterando a composição e/ou a quantidade do revestimento de liberação modificada e/ou alterando a composição e/ou quantidade de material de matriz de liberação modificada utilizado. Assim, a duração do tempo de retardo pode ser projetada para imitar um perfil plasmático desejado.

Em virtude de o perfil plasmático produzido pela composição de liberação modificada mediante administração ser substancialmente similar ao perfil plasmático produzido pela administração de duas ou mais formas de dosagem IR dadas seqüencialmente, a composição de liberação modificada da presente invenção é particularmente usada para administração de ziprasidona.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, a composição pode ser projetada para produzir um perfil plasmático que minimiza ou elimina as variações nos níveis de concentração plasmática associados à administração de duas ou mais formas de dosagem IR dadas seqüencialmente. Em tais modalidades, a composição pode ser fornecida com um componente de liberação imediata para acelerar o início de ação minimizando o tempo de administração até um nível de concentração plasmática terapeuticamente efetivo, e pelo menos componente de liberação modificada para manter um nível de concentração plasmática terapeuticamente efetivo durante todo o intervalo de dosagem.

Os ingredientes ativos em cada componente podem ser os mesmos ou diferentes. Por exemplo, a composição pode compreender componentes compreendendo somente ziprasidona, ou nanopartículas

contendo a ziprasidona, como o ingrediente ativo. Alternativamente, a composição pode compreender um primeiro componente compreendendo ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, e pelo menos um componente subsequente compreendendo um ingrediente ativo a não ser a ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, adequadas para co-administração com ziprasidona, ou um primeiro componente contendo um ingrediente ativo a não ser ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, e pelo menos um componente subsequente compreendendo ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona. De fato, dois ou mais ingredientes ativos podem ser incorporados no mesmo componente quando os ingredientes ativos são compatíveis uns com os outros. Um ingrediente ativo presente em um componente da composição pode ser anexado, por exemplo, a um composto realçador ou um composto sensibilizados em um outro componente da composição, de maneira a modificar a biodisponibilidade ou efeito terapêutico deste.

Da forma aqui usada, o termo "realçador" refere-se a um composto que é capaz de melhorar a absorção e/ou biodisponibilidade e um ingrediente ativo promovendo transporte de rede ao longo do GIT em um animal, tal como um humano. Realçadores incluem, mas sem limitações, ácidos graxos de cadeia média; sais, ésteres, éteres e derivados destes, incluindo glicerídeos e triglicerídeos; agente tensoativos não iônicos, tais como os que podem ser preparados reagindo óxido de etileno com um ácido graxo, um álcool graxo, um alquilfenol ou um éster de ácido graxo de sorbitano ou glicerol; inibidores de citocromo P450, inibidores de P-glicoproteína e similares; e misturas de dois ou mais destes agentes.

Nas modalidades em que mais de um componente contendo medicamento está presente, a proporção da ziprasidona contida em cada componente pode ser a mesma ou diferente dependendo do regime de dosagem desejado. A ziprasidona presente no primeiro componente e em

componentes subsequentes pode ser qualquer quantidade suficiente para produzir um nível de concentração plasmática terapeuticamente eficaz. A ziprasidona, quando aplicável, pode estar presente tanto na forma de um estereoisômero substancialmente opticamente puro quanto na forma de uma
5 mistura, racêmica ou de outra forma, de dois ou mais estereoisômeros. Em uma modalidade, a ziprasidona está presente na composição em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg. Em uma outra modalidade, a ziprasidona está presente em a composição em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 100 mg. Já em ainda uma outra modalidade, a ziprasidona está
10 presente em o primeiro componente em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 60 mg. Em ainda uma outra modalidade, a ziprasidona está presente em o primeiro componente em uma quantidade de cerca de 2,5 a cerca de 30 mg. Se em componentes subsequentes, a ziprasidona está presente em quantidades em faixas similares às descritas para o primeiro componente.

15 As características de liberação com o tempo para a distribuição da ziprasidona a partir de cada um dos componentes pode ser variada modificando a composição de cada componente, incluindo modificar qualquer um dos excipientes e/ou revestimentos que podem estar presentes. Em particular, a liberação de ziprasidona pode ser controlada alterando a
20 composição e/ou a quantidade do revestimento de liberação modificada nas partículas, se um revestimento como este estiver presente. Se mais de um componente de liberação modificada estiver presente, o revestimento de liberação modificada para cada um destes componentes pode ser o mesmo ou diferente. Similarmente, quando a liberação modificada é facilitada pela
25 inclusão de um material de matriz de liberação modificada, liberação do ingrediente ativo pode ser controlada pela escolha e quantidade do material de matriz de liberação modificada utilizado. O revestimento de liberação modificada pode estar presente, em cada componente, em qualquer quantidade que é suficiente para produzir o tempo de atraso desejado para

cada componente particular. O revestimento de liberação modificada pode estar presente, em cada componente, em qualquer quantidade para produzir o retardo no tempo desejado entre componentes.

O tempo de retardo e/ou atraso no tempo para a liberação de ziprasidona a partir cada componente também pode ser variada modificando a composição de cada um dos componentes, incluindo modificar qualquer um dos excipientes e revestimentos que podem estar presente. Por exemplo, o primeiro componente pode ser um componente de liberação imediata em que ziprasidona é liberada imediatamente mediante administração. Alternativamente, o primeiro componente pode ser, por exemplo, um componente de liberação imediata de atraso no tempo em que ziprasidona é liberada substancialmente na sua totalidade imediatamente depois de um tempo de atraso. O segundo componente e o subsequente podem ser, por exemplo, um componente de liberação imediata de atraso no tempo da forma descrita anteriormente ou, alternativamente, um componente de liberação sustentada ou liberação estendida de atraso no tempo em que ziprasidona é liberada de uma maneira controlada durante um período de tempo estendido.

Conforme versados na técnica compreendem, a natureza exata da curva de concentração plasmática será influenciada pela combinação de todos estes fatores descritos anteriormente. Em particular, o tempo de retardo entre a distribuição (e assim também o início de ação) da ziprasidona em cada componente contendo ziprasidona pode ser controlado variando a composição e revestimento (se presente) de cada um dos componentes. Assim, pela variação da composição de cada componente (incluindo a quantidade e natureza do ingrediente ativo(s)) e pela variação do tempo de retardo, inúmeras liberações e perfis plasmáticos podem ser obtidos. Dependendo da duração do tempo de retardo entre a liberação de ziprasidona de cada componente e da natureza da liberação de ziprasidona de cada componente (isto é liberação imediata, liberação sustentada etc.), o perfil plasmático pode

ser contínuo (isto é, com um único máximo) ou pulsante em que os picos no perfil plasmático podem ser bem separados e claramente definidos (por exemplo, quando o tempo de retardo é longo) ou sobreposto a um grau (por exemplo, quando o tempo de retardo é curto).

5 O perfil plasmático produzido a partir da administração de uma unidade de dosagem única compreendendo a composição da presente invenção é vantajoso quando deseja-se distribuir dois ou mais pulsos de ingrediente ativo sem a necessidade de administração de duas ou mais unidades de dosagem.

10 Qualquer material de revestimento que modifica a liberação de ziprasidona da maneira desejada pode ser usado. Em particular, materiais de revestimento para uso na prática da presente invenção incluem, mas sem limitações, materiais de revestimento de polímero, tais como ftalato acetato de celulose, trimaleato acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, 15 ftalato de poliacetato de vinila, copolímeros metacrilato de amônio, tais como os vendidos com o nome comercial de Eudragit[®] RS e RL, poli ácido acrílico e copolímeros poli acrilato e metacrilato, tais como os vendidos com o nome comercial de Eudragit[®] S e L, acetato de polivinil acetaldietilamino, acetato de succinato de hidroxipropil metilcelulose, shellac; hidrogéis e materiais que 20 formam gel, tais como polímeros de carboxivinila, alginato de sódio, carmelose sódica, carmelose cálcica, carboximetil amido de sódio, álcool polivinílico, hidroxietil celulose, metil celulose, gelatina, amido, e polímeros reticulados a base de celulose em que o grau de reticulação é baixo de maneira a facilitar a adsorção de água e expansão da matriz do polímero, 25 hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinilpirrolidona, amido reticulado, celulose microcristalina, quitina, copolímero aminoacril-metacrilato (Eudragit[®] RS-30 PM, Rohm & Haas), pullulan, colágeno, caseína, ágar, goma arábica, carboximetil celulose de sódio, (polímeros hidrofílicos intumescíveis) poli(metacrilato de hidroxialquila) (mol. em peso

~5k-5.000k), polivinilpirrolidona (mol. em peso ~10k-360k), hidrogéis aniônicos e catiônicos, álcool polivinílico com um baixo acetato de residual, uma mistura intumescível de ágar e carboximetil celulose, copolímeros de anidrido maleico e estireno, etileno, propileno ou isobutileno, pectina (mol. em peso ~30k-300k), polissacarídeos, tais como ágar, acácia, caraia, tragacanto, alginas e guar, poliacrilamidas, Poliox[®] polióxido de etilenos (mol. em peso ~100k-5.000k), polímeros acrilato AquaKeep[®], diésteres de poliglucan, álcool polivinílico reticulado e poli N-vinil-2-pirrolidona, amido glicolato de sódio (por exemplo Explotab[®]; Edward Mandell C. Ltd.);

5
 10 polímeros hidrofílicos, tais como polissacarídeos, metil celulose, carboximetil celulose de sódio ou cálcio, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, nitro celulose, carboximetil celulose, éteres de celulose, polióxidos de etileno (por exemplo, Poliox[®], Union Carbide), metil etil celulose, etilidroxil etilcelulose, acetato de celulose, butirato de celulose,

15 propionato de celulose, gelatina, colágeno, amido, maltodextrina, pullulan, polivinil pirrolidona, álcool polivinílico, poliacetato de vinila, ésteres de ácido graxo de glicerol, poliacrilamida, ácido poliacrílico, copolímeros de ácido metacrílico ou ácido metacrílico (por exemplo Eudragit[®], Rohm e Haas), outros derivados de ácido acrílico, ésteres de sorbitano, gomas naturais,

20 lecitinas, pectina, alginatos, alginato de amônia, alginatos de sódio, cálcio, potássio, alginato de propileno glicol, ágar, e gomas, tais como arábica, caraia, grão de alfarroba, tragacanto, carragenanos, guar, xantana, escleroglicina e misturas e combinações destes. Conforme versados na técnica percebem, excipientes, tais como plastificantes, lubrificantes, solventes e

25 similares podem ser adicionados ao revestimento. Plastificantes adequados incluem, por exemplo, monoglicerídeos acetilados; glicolato de butil ftalil butila; tartrato de dibutila; ftalato de dietila; ftalato de dimetila; glicolato de etil ftalil etila; glicerina; propileno glicol; triacetina; citrato; tripropiolina; diacetina; ftalato de dibutila; acetil monoglicerídeo; polietileno glicóis; óleo

de rícino; citrato de trietila; álcoois poliídricos, glicerol, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, citrato de acetil trietila, ftalato de dibenzila, ftalato de diexila, ftalato de butil octila, ftalato de diisononila, ftalato de butil octila, azelato de dioctila, talato epoxidado, trimelitato de triisocila, ftalato de dietilexila, ftalato de di-n-octila, ftalato de di-i-octila, ftalato de di-i-decila, ftalato de di-n-undecila, ftalato de di-n-tridecila, trimelitato de tri-2-etilexila, adipato de di-2-etilexila, sebacato de di-2-etilexila, azelato de di-2-etilexila, sebacato de dibutila.

Quando o componente de liberação modificada compreende um material de matriz de liberação modificada, qualquer material de matriz de liberação modificada adequado ou combinações de material de matriz de liberação modificada adequadas podem ser usadas. Tais materiais são conhecidos pelos versados na tecnologia. O termo "material de matriz de liberação modificada" da forma aqui usada inclui polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos e misturas destes que são capazes de modificar a liberação de ziprasidona, ou um sal ou derivado destes, dispersos nela *in vitro* ou *in vivo*. Materiais de matriz de liberação modificada adequados para a prática da presente invenção incluem, mas sem limitações, celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, hidroxialquilceluloses, tais como hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose, polióxido de etileno, alquilceluloses, tais como metilcelulose e etilcelulose, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, acetato de celulose, acetato de butirato de celulose, ftalato de acetato de celulose, trimelitato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, polialquilmetacrilatos, poliacetato de vinila e misturas destes.

Uma composição de liberação modificada de acordo com a presente invenção pode ser incorporada em qualquer forma de dosagem adequada que facilita a liberação do ingrediente ativo de uma maneira pulsante. Em uma modalidade, a forma de dosagem compreende uma

combinação de populações diferentes de partículas contendo ingrediente ativo que constituem a liberação imediata e os componentes de liberação modificada, a combinação sendo carregada em cápsulas adequadas, tais como cápsulas de gelatina dura ou macia. Alternativamente, as diferentes populações individuais de partículas contendo ingrediente ativo podem ser 5 comprimidas (opcionalmente com excipientes adicionais) em minicomprimidos que podem ser subseqüentemente carregados em cápsulas nas proporções apropriadas. Uma outra forma de dosagem adequada é a de um comprimido multicamada. Neste caso, o primeiro componente da composição de liberação 10 modificada pode ser comprimido em uma camada, com o segundo componente sendo subseqüentemente adicionado na forma de uma segunda camada do comprimido multicamada. As populações das partículas que constituem a composição da invenção podem ser adicionalmente incluídas em formas de dosagem de dissolução rápida, tal como uma forma de dosagem 15 efervescente ou uma forma de dosagem de fusão rápida.

Em uma modalidade, a composição compreende pelo menos dois componentes contendo ziprasidona: um primeiro componente e um ou mais componentes subseqüentes. Em tal modalidade, o primeiro componente da composição pode apresentar uma variedade de perfis de liberação 20 incluindo perfis em que substancialmente todo a ziprasidona contida no primeiro componente é liberado rapidamente mediante administração da forma de dosagem, liberado rapidamente, mas depois de um tempo de atraso (liberação atrasada), ou liberado lentamente durante o tempo. Em uma modalidade como esta, a ziprasidona contida no primeiro componente é 25 liberada rapidamente mediante administração a um paciente. Da forma aqui usada, "liberado rapidamente" inclui perfis de liberação em que pelo menos cerca de 80% do ingrediente ativo de um componente é liberado em cerca de uma hora depois da administração, o termo "liberação atrasada" inclui perfis de liberação em que o ingrediente ativo de um componente é liberado (rápida

ou lentamente) depois de um tempo de atraso, e os termos "liberação controlada" e "liberação estendida" incluem perfis de liberação em que pelo menos cerca de 80% do ingrediente ativo contido em um componente é liberado lentamente.

5 O segundo componente de tal modalidade também pode apresentar uma variedade de perfis de liberação incluindo um perfil de liberação imediata, um perfil de liberação atrasada ou um perfil de liberação controlada. Em uma modalidade como esta, o segundo componente apresenta um perfil de liberação atrasada em que ziprasidona é liberada depois de um
10 tempo de atraso.

O perfil plasmático produzido pela administração de formas de dosagem da presente invenção que compreendem um componente de liberação imediata compreendendo ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, e pelo menos componente de liberação modificada
15 compreendendo ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, pode ser substancialmente similar ao perfil plasmático produzido pela administração de duas ou mais formas de dosagem IR dadas seqüencialmente, ou ao perfil plasmático produzido pela administração de IR separado e formas de dosagem de liberação modificada. Desta maneira, as formas de dosagem
20 da presente invenção podem ser particularmente usadas para administração de ziprasidona onde a manutenção dos parâmetros farmacocinéticos pode ser desejada, mas é problemática.

Em uma modalidade, a composição e as formas de dosagem oral sólidas contendo a composição de liberação de ziprasidona, de maneira
25 que substancialmente toda a ziprasidona contida no primeiro componente é liberado antes da liberação da ziprasidona de pelo menos um componente subsequente. Quando o primeiro componente compreende um componente IR, por exemplo, prefere-se que a liberação da ziprasidona de pelo menos um componente subsequente seja atrasada até que substancialmente toda

ziprasidona no componente IR tenha sido liberada. A liberação da ziprasidona de pelo menos um componente subsequente pode ser atrasada, conforme detalhado anteriormente pelo uso de um revestimento de liberação modificada e/ou um material de matriz de liberação modificada.

5 Quando deseja-se minimizar a tolerância do paciente fornecendo um regime de dosagem que facilita solapamento de uma primeira dose da ziprasidona a partir de um sistema de paciente, a liberação da ziprasidona a partir de componentes subsequentes pode ser atrasada até que
10 substancialmente toda a ziprasidona contida no primeiro componente tenha sido liberada, e adicionalmente atrasada até que pelo menos uma porção da ziprasidona liberada do primeiro componente tenha sido retirado do sistema do paciente. Em uma modalidade, a liberação da ziprasidona dos componentes subsequentes da composição é substancialmente, se não completamente, atrasada por um período de pelo menos cerca de duas horas
15 depois da administração da composição. Em uma outra modalidade, a liberação de ziprasidona dos componentes subsequentes da composição é substancialmente, se não completamente, atrasada por um período de pelo menos cerca de quatro horas depois da administração da composição.

20 Da forma descrita daqui em diante, a presente invenção também inclui vários tipos de sistemas de liberação modificada pela qual a ziprasidona pode ser distribuída de uma maneira tanto pulsante quanto contínua. Estes sistemas incluem, mas sem limitações: filmes com ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, em uma matriz de polímero (dispositivos monolíticos); sistemas em que ziprasidona, ou
25 nanopartículas que contêm ziprasidona, é contida por um polímero (dispositivos reservatórios); partículas coloidais poliméricas ou microencapsulados (micropartículas, microesferas ou nanopartículas) na forma de dispositivos de reservatório e matriz; sistemas em que ziprasidona, ou nanopartículas que contêm ziprasidona, é contida por um polímero que

contém um aditivo hidrofílico e/ou lixiviável, por exemplo, um segundo polímero, agente tensoativo ou plastificante, etc. para dar um dispositivo poroso, ou um dispositivo em que a liberação de ziprasidona pode ser osmoticamente controlada (dispositivos tanto de reservatório como de matriz); revestimentos entéricos (ionizáveis e dissolvidos em um pH adequado); (solúvel) polímeros com moléculas de ziprasidona pendent

5 anexadas (covalentemente) e dispositivos onde a taxa de liberação é controlada dinamicamente: por exemplo, a bomba osmótica.

O mecanismo de distribuição da presente invenção pode controlar a taxa de liberação da ziprasidona. Embora alguns mecanismos liberem ziprasidona em uma taxa constante, outros variam como uma função do tempo dependendo dos fatores, tais como alteração de gradientes de concentração ou aditivo de lixiviação levando à porosidade, etc.

10

Polímeros usados nos revestimentos de liberação sustentada são necessariamente biocompatíveis, e idealmente biodegradável. Exemplos de polímeros que ocorrem tanto naturalmente, tal como Aquacoat[®] (FMC Corporation, Food & Pharmaceutical Products Division, Philadelphia, USA) (dispersões de etilcelulose mecanicamente esferonizada ao tamanho de sub-micron, de base aquosa, pseudo-latex), também quanto polímeros sintéticos, tal como Eudragit[®] (Rohm Pharma, Weiterstadt.) que variam de copolímeros poli(acrilato, metacrilato) são conhecidos na tecnologia.

15

20

Dispositivos de Reservatório

Uma abordagem típica para liberação modificada é encapsular ou conter o medicamento inteiramente (por exemplo, como um núcleo), em um filme ou revestimento de polímero (isto é, microcápsulas ou núcleos revestidos por jato/bateia).

25

Os vários fatores que podem afetar o processo de difusão podem prontamente ser aplicados aos dispositivos reservatórios (por exemplo, os efeitos de aditivos, porosidade da funcionalidade polímero (e, desta forma,

pH da solução da cavidade), condições de fundição de filme, etc.) e, desta forma, a escolha do polímero deve ser uma importante consideração no desenvolvimento de dispositivos de reservatório. A modelagem das características de liberação dos dispositivos de reservatório (e dispositivos monolíticos) em que o transporte da ziprasidona é por um mecanismo de difusão da solução desta forma tipicamente envolve uma solução para a segunda lei de Fick (condições de estado instável; fluxo dependente da concentração) para as condições limite relevantes. Quando o dispositivo contém agente ativo dissolvido, a taxa de liberação diminui exponencialmente com o tempo uma vez que a concentração (atividade) do agente (isto é, a força que conduz a liberação) no dispositivo diminui (isto é, liberação de primeira ordem). Se, entretanto, o agente ativo está em uma suspensão saturada, então a força que conduz a liberação é mantida constante até que o dispositivo não seja mais saturado. Alternativamente a cinética da taxa de liberação pode ser de ordem controlada, e uma função da raiz quadrada do tempo.

As propriedades de transporte de comprimidos revestidos, podem ser melhoradas comparadas aos filmes sem polímero, devido à natureza fechada do núcleo do comprimido (permeável) que pode permitir a construção interna de uma pressão osmótica que atuará então para forçar o permeante para fora do comprimido.

O efeito da água deionizada nos comprimidos revestidos contendo sal em elastômero de silicone contendo poli(etileno glicol) (PEG), e também os efeitos da água em filmes livres foram investigados. Observou-se que a liberação de sal dos comprimidos foi uma mistura de difusão através de poros carregados com água, formada por hidratação do revestimento, e bombeamento osmótico. O transporte de KCl por meio dos filmes contendo apenas 10% de PEG foi negligenciável, a despeito do extenso intumescimento observado em filmes livres similares, indicando que a porosidade foi

necessária para a liberação do KCl que então ocorreu por difusão de trans-poro. Observou-se que comprimidos de sal revestidos, moldados na forma de discos, intumescem em água deionizada e alteram a forma para um esferóide oblato como um resultado da construção de pressão hidrostática interna: a
5 alteração na forma fornecendo um meio para medir a força gerada. Conforme esperado, a força osmótica diminuiu com níveis crescentes de teor de PEG. Os níveis de PEG mais baixos permitiram que a água fosse embebida através do polímero hidratado, enquanto que a porosidade resultante da dissolução do revestimento em níveis maiores de teor de PEG (20 a 40%) permitiram que a
10 pressão fosse substituída pelo fluxo de KCl.

Métodos e equações foram desenvolvidos, que monitorando (independentemente) a liberação de dois sais diferentes (por exemplo, KCl e NaCl) permitiram o cálculo das magnitudes relativas que tanto por bombeamento osmótico quanto difusão trans-poro contribuíram para a
15 liberação de sal do comprimido. Em baixos níveis de PEG, o fluxo osmótico foi aumentado para uma maior extensão que foi a difusão trans-poro devido à geração de somente uma densidade de número de poro baixo: em um carregamento de 20%, ambos os mecanismos contribuíram aproximadamente igualmente para a liberação. A construção da pressão hidrostática, entretanto,
20 diminuiu o influxo osmótico e bombeamento osmótico. Em carregamentos maiores de PEG, o filme hidratado foi mais poroso e menos resistente ao transbordamento de sal. Desta forma, embora o bombeamento osmótico tenha aumentado (comparado ao carregamento menor), difusão trans-poro foi o mecanismo de liberação dominante. Um mecanismo de liberação osmótica
25 também foi reportado para microcápsulas contendo um núcleo solúvel em água.

Dispositivos Monolíticos (Dispositivos de Matriz)

Dispositivos monolíticos (matriz) podem ser usados para controlar a liberação de um medicamento. Isto é possível em virtude de eles

serem relativamente fáceis de fabricar comparados aos dispositivos do reservatório, e o perigo de uma dosagem acidental alta que pode resultar da ruptura da membrana de um dispositivo de reservatório não está presente. Em tal dispositivo, o agente ativo está presente na forma de uma dispersão na matriz de polímero, e eles são tipicamente formados pela compressão de uma mistura polímero/medicamento ou pela dissolução ou fusão. As propriedades de liberação de dosagem de dispositivos monolíticos podem ser dependentes da solubilidade do medicamento na matriz do polímero ou, no caso de matrizes porosas, a solubilidade na solução da cavidade na rede de poro da partícula, e também a tortuosidade da rede (em uma extensão maior que a permeabilidade do filme), dependendo se o medicamento é disperso no polímero ou dissolvido no polímero. Para baixas cargas de medicamento (0 a 5% p/v), o medicamento será liberado por um mecanismo de solução-difusão (na ausência de poros). Em carregamentos maiores (5 a 10% p/v), o mecanismo de liberação será complicado pela presença de cavidades formadas próxima da superfície do dispositivo uma vez que o medicamento é perdido: tais cavidades preenchem com fluido do ambiente aumentando a taxa de liberação do medicamento.

É comum adicionar um plastificante (por exemplo, um poli(etileno glicol)), um agente tensoativo, ou adjuvante (isto é, um ingrediente que aumenta a efetividade), aos dispositivos da matriz (e dispositivos de reservatório) como um meio para melhorar a permeabilidade (embora, ao contrário, plastificantes possam ser fugitivos, e simplesmente servem para auxiliar a formação de filme e, desta forma, diminuir a permeabilidade – uma propriedade normalmente mais desejável em revestimentos de tinta de polímero). Observou-se que a lixiviação de PEG aumentou a permeabilidade de filmes de (etil celulose) linearmente como uma função de carregamento de PEG aumentando a porosidade, entretanto, os filmes retiveram suas propriedades de barreira, não permitindo o transporte de

eletrólito. Deduziu-se que a melhora de sua permeabilidade foi como um resultado da diminuição eficaz na espessura causada pela lixiviação de PEG. Isto foi evidenciado a partir dos gráficos de fluxo permeante cumulativos por unidade de área como uma função de tempo e espessura recíproca do filme em um carregamento de PEG de 50% p/p: gráficos que mostram uma relação linear entre a taxa de permeação e espessura de filme recíproca, da forma esperada por um mecanismo de transporte do tipo solução-difusão (Fickian) em uma membrana homogênea. A extrapolação das regiões lineares dos gráficos para o eixo de tempo deu interseções positivas no eixo de tempo: cuja magnitude diminuiu para zero com diminuição na espessura do filme. Estas alterações de tempos de retardo foram atribuídas à ocorrência de dois fluxos difusionais durante os estágios iniciais do experimento (o fluxo do medicamento e também o fluxo do PEG), e também ao tempo de retardo usual durante o qual a concentração de permeante no filme é construída. Cafeína, quando usada como um permeante, mostrou tempos de retardo negativos. Nenhuma explicação disto foi próxima, mas observou-se que a cafeína apresentou um baixo coeficiente de partição no sistema, e que isto também foi uma característica de permeação da anilina através dos filmes de polietileno que apresentaram um tempo de retardo negativo similar.

Os efeitos de agentes tensoativos adicionados em dispositivos de matriz (hidrofóbicos) foram investigados. Acreditou-se que agente tensoativo pode aumentar a taxa de liberação de um medicamento por três mecanismos possíveis: (i) maior solubilização, (ii) melhor umectabilidade para o meio de dissolução, e (iii) formação de poro como um resultado de lixiviação de agente tensoativo. Para o sistema estudado (Eudragit[®] RL 100 e plastificador RS 100 por sorbitol, flurbiprofeno como o medicamento, e uma faixa de agentes tensoativos) concluiu-se que melhor umectabilidade do comprimido levou a somente uma melhora parcial na liberação do medicamento (indicando que a liberação foi difusão, em vez de dissolução,

controlada), embora o efeito fosse maior para Eudragit® RS que Eudragit® RL, enquanto que a maior influência na liberação foi pelos agentes tensoativos que forma mais solúveis devido à formação de rompimentos na matriz permitindo que o meio de dissolução acesse na matriz. Isto é de relevância óbvia para um estudo de filmes de látex que devem ser adequados para revestimentos farmacêuticos, devido à facilidade com a qual um látex de polímero pode ser preparado com agente tensoativo ao contrário de sem agente tensoativo. Diferenças foram encontradas entre os dois polímeros somente com o Eudragit® RS mostrando interações entre o agente tensoativo aniônico/catiônico e medicamento. Isto foi atribuído aos níveis que diferem de íons de amônio quaternário no polímero.

Dispositivos compósitos consistindo de uma matriz polímero/medicamento revestida em um polímero contendo nenhum medicamento também existem. Um dispositivo como este foi construído de ripas de Eudragit® aquoso, e observou-se que fornece uma liberação contínua por difusão do medicamento do núcleo através da concha. Similarmente, um núcleo de polímero contendo o medicamento foi produzido e revestido com uma concha que foi erodida pelo fluido gástrico. Observou-se que a taxa de liberação do medicamento é relativamente linear (uma função do processo de difusão que limita a taxa através da concha) e inversamente proporcional à espessura da concha, enquanto observou-se que a liberação do núcleo sozinho diminui com o tempo.

Microesferas

Métodos para a preparação de microesferas côncavas foram descritos. Microesferas côncavas foram formadas preparando uma solução de etanol/diclorometano contendo o medicamento e polímero. Vertendo em uma água, uma emulsão é formada contendo as partículas polímero/medicamento/solvente dispersas, por um processo tipo coacervação a partir do qual o etanol rapidamente difundiu o polímero de precipitação na superfície da gotícula para dar uma partícula de concha dura que fecha o medicamento dissolvido no

diclorometano. Observou-se que uma fase de gás do diclorometano então gerada na partícula, depois de difundir através da concha, borbulhou para a superfície da fase aquosa. A esfera côncava, em pressão reduzida, então carregou com água que seria removida por um período de secagem. Nenhum medicamento foi encontrado na água. Microesferas de tipo de matriz altamente porosa também foram descritas. As microesferas de tipo de matriz foram preparadas dissolvendo o medicamento e polímero em etanol. Na adição de água, o etanol difundiu das gotículas de emulsão para deixar uma partícula altamente porosa. Um uso sugerido das microesferas foi um dispositivo de distribuição de medicamento flutuante para uso no estômago.

Dispositivos pendentes

Um meio de anexar uma faixa de medicamentos, tais como analgésicos e antidepressivos, etc., por meio de uma ligação éster às partículas de látex de éster de poli(acrilato) preparadas por polimerização de emulsão aquosa foi desenvolvido. Estes reticulados, quando passados através de uma resina de troca iônica de maneira que os grupos da extremidade do polímero sejam convertidos em suas formas de ácido forte, poderiam autocatalisar a liberação do medicamento por hidrólise da ligação éster.???

Medicamentos foram anexados aos polímeros, e também monômeros foram sinterizados com um medicamento pendente anexado. Formas de dosagem foram preparadas em que o medicamento é ligado a um polímero biocompatível por uma ligação química lábil, por exemplo, polianidridos preparados de um anidrido substituído (em si preparado reagindo um cloreto ácido de com o medicamento: cloreto de metacrilóila e o sal de sódio de ácido metóxido benzóico) foram usadas para formar uma matriz com um segundo polímero (Eudragit® RL) que liberou o medicamento na hidrólise no fluido gástrico. O uso de bases de Schiff poliméricas adequadas para uso como carreadores de aminas farmacêuticas também foi descrito.

Filmes Entéricos

Revestimentos entéricos consistem de polímeros sensíveis ao pH. Tipicamente os polímeros são carboxilados e interagem muito pouco com água em baixo pH, enquanto que em alto pH os polímeros ionizam causando intumescimento ou dissolução do polímero. Revestimentos podem, desta forma, ser designados para permanecer intactos no ambiente ácido do estômago, protegendo tanto o medicamento deste ambiente quanto o estômago do medicamento, mas para dissolver no ambiente mais alcalino do intestino.

Dispositivos Osmoticamente Controlados

A bomba osmótica é similar a um dispositivo de reservatório, mas contém um agente osmótico (por exemplo, o agente ativo na forma de sal) que age para absorver água do meio ao redor por meio de uma membrana semipermeável. Um dispositivo como este, denominado uma bomba osmótica elementar, foi descrito. A pressão é gerada no dispositivo que força o agente ativo para fora do dispositivo por meio de um orifício de um tamanho projetado para minimizar a difusão do soluto, ao mesmo tempo em que previne a construção de uma cabeça de pressão hidrostática que pode ter o efeito de diminuir a pressão osmótica e alterar as dimensões do dispositivo. Ao mesmo tempo em que o volume interno do dispositivo permanece constante, e existe um excesso de solução sólida ou saturada no dispositivo, então a taxa de liberação permanece constante distribuindo um volume igual ao volume de solvente absorvido.

Dispositivos de Liberação Eletricamente Estimulados

Dispositivos monolíticos foram preparados usando géis de polieletrólito que intumescem quando, por exemplo, um estímulo elétrico externo é aplicado causando uma mudança no pH. A liberação pode ser modulada por mudanças na corrente aplicada para produzir um perfil de liberação constante ou pulsante.

Hidrogéis

Além de seu uso em matrizes de medicamento, hidrogéis encontram uso em inúmeras aplicações biomédicas, tais como, por exemplo, lentes de contato macias, e vários implantes macios, e similares.

5 III. Métodos de Usar Composições de Liberação Modificada Compreendendo Ziprasidona

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método para tratamento de um paciente que sofre de esquizofrenia ou um distúrbio psiquiátrico similar compreendendo a etapa de
10 administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição da presente invenção em uma forma de dosagem oral sólida. Vantagens do método da presente invenção incluem uma redução na frequência de dosagem requerida pelos regimes de dosagem IR múltiplos convencionais ao mesmo tempo em que mantém os benefícios derivados de um perfil plasmático
15 pulsante ou eliminando ou minimizando as variações nos níveis de concentração plasmática. Esta frequência de dosagem reduzida é vantajosa em termos de obediência do paciente e a redução na frequência de dosagem tornada possível pelo método da presente invenção contribuiria para controlar custos de cuidado com a saúde reduzindo a quantidade de tempo gasto pelos
20 trabalhadores de cuidados com a saúde na administração de ziprasidona.

Nos seguintes exemplos, todas as porcentagens são peso por peso a menos que de outra forma estabelecida. O termo "água purificada" da forma usada em todos os exemplos refere-se a água que foi purificada passando-a através de um sistema de filtração de água. Entende-se que os
25 exemplos são somente para propósitos ilustrativos e não devem ser interpretados como restritivos do espírito e amplitude da invenção da forma definida para o escopo das reivindicações que se seguem.

Exemplos

Exemplos 1 a 4 fornecem formulações de comprimido de

ziprasidona exemplares. Estes exemplos não devem limitar as reivindicações em nenhum aspecto, mas, em vez disso, fornecer formulações de comprimido exemplares de ziprasidona que podem ser utilizados nos métodos da invenção. Tais comprimidos exemplares também podem compreender um agente de revestimento.

Exemplo 1

Nanoparticulado exemplar	
Formulação de comprimido de ziprasidona #1	
Componente	g/Kg
Ziprasidona	cerca de 50 a cerca de 500
Hipromelose, USP	cerca de 10 a cerca de 70
Docusato de sódio, USP	cerca de 1 a cerca de 10
Sacarose, NF	cerca de 100 a cerca de 500
Lauril sulfato de sódio, NF	cerca de 1 a cerca de 40
Lactose monoidratada, NF	cerca de 50 a cerca de 400
Celulose microcristalina salificada	cerca de 50 a cerca de 300
Crospovidona, NF	cerca de 20 a cerca de 300
Estearato de magnésio, NF	cerca de 0,5 a cerca de 5

Exemplo 2

Nanoparticulado exemplar	
Formulação de comprimido de ziprasidona #2	
Componente	g/Kg
Ziprasidona	cerca de 100 a cerca de 300
Hipromelose, USP	cerca de 30 a cerca de 50
Docusato de sódio, USP	cerca de 0,5 a cerca de 10
Sacarose, NF	cerca de 100 a cerca de 300
Lauril sulfato de sódio, NF	cerca de 1 a cerca de 30
Lactose monoidratada, NF	cerca de 100 a cerca de 300
Celulose microcristalina salificada	cerca de 50 a cerca de 200
Crospovidona, NF	cerca de 50 a cerca de 200
Estearato de magnésio, NF	cerca de 0,5 a cerca de 5

Exemplo 3

Nanoparticulado exemplar	
Formulação de comprimido de ziprasidona #3	
Componente	g/Kg
Ziprasidona	cerca de 200 a cerca de 225
Hipromelose, USP	cerca de 42 a cerca de 46
Docusato de sódio, USP	cerca de 2 a cerca de 6
Sacarose, NF	cerca de 200 a cerca de 225
Lauril sulfato de sódio, NP	cerca de 12 a cerca de 18
Lactose monoidratada, NF	cerca de 200 a cerca de 205
Celulose microcristalina salificada	cerca de 130 a cerca de 135
Crospovidona, NF	cerca de 112 a cerca de 118
Estearato de magnésio, NF	cerca de 0,5 a cerca de 3

Exemplo 4

Nanoparticulado exemplar	
Formulação de comprimido de ziprasidona #4	
Componente	g/Kg
Ziprasidona	cerca de 119 a cerca de 224
Hipromelose, USP	cerca de 42 a cerca de 46
Docusato de sódio, USP	cerca de 2 a cerca de 6
Sacarose, NF	cerca de 119 a cerca de 224
Lauril sulfato de sódio, NF	cerca de 12 a cerca de 18
Lactose monoidratada, NF	cerca de 119 a cerca de 224
Celulose microcristalina salificada	cerca de 129 a cerca de 134
Crospovidona, NF	cerca de 112 a cerca de 118
Estearato de magnésio, NF	cerca de 0,5 a cerca de 3

Exemplo 5Composição de Liberação Modificada Multiparticulada Contendo Ziprasidona

5 Uma composição de liberação modificada multiparticulada de acordo com a presente invenção compreendendo um componente de liberação imediata e um componente de liberação modificada contendo ziprasidona é preparada como se segue.

(a) Componente de Liberação Imediata (IR).

10 Uma solução da ziprasidona é preparada de acordo com qualquer uma das formulações dadas na tabela 1. A solução de metilfenidato é então revestida em sementes de nonpareil para um nível de aproximadamente 16,9% de ganho de peso de sólidos usando, por exemplo, um equipamento de leito fluido Glatt GPCG3 (Glatt, Protech Ltd., Leicester, UK) para formar as partículas IR do componente de liberação imediata.

TABELA 1

Soluções de componente de liberação imediata

Ingrediente	Quantidade (i)	% (p/p) (ii)
Ziprasidona	13,0	13,0
Polietileno glicol 6000	0,5	0,5
Polivinilpirrolidona	3,5	
Água purificada	83,5	86,5

15 (b) Componente de Liberação Modificada

Partículas de liberação atrasada contendo Ziprasidona são preparadas revestindo partículas de liberação imediata preparadas de acordo com o Exemplo 5(a) anterior com uma solução de revestimento de liberação

modificada detalhada na Tabela 2. O partículas de liberação imediata são revestidas e variados níveis até aproximadamente 30% de ganho de peso usando, por exemplo, um aparelho de leito fluido.

TABELA 2								
Quantidade de soluções de revestimento de componentes de liberação								
Quantidade, % (p/p)								
Ingrediente	(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(v)	(vi)	(vii)	(viii)
Eudragit ® RS 12,5	49,7	42,0	47,1	53,2	40,6	-	-	25,0
Eudragit ® S 12,5	-	-	-	-	-	-	54,35	46,5
Eudragit ® L 12,5	-	-	-	-	-	-	-	25,0
Polivinil-pirrolidona	-	-	-	0,35	0,3	-	-	-
Ftalato de dietila	00,5	0,5	0,6	1,35	0,6	1,3	1,1	-
Citrato de trietila	-	-	-	-	-	-	-	1,25
Álcool isopropílico	39,8	33,1	37,2	45,1	33,8	44,35	49,6	46,5
Acetona	10,0	8,3	9,3	-	8,4	-	-	-
Talco ¹	-	16,0	5,9	-	16,3	-	2,8	2,25

¹ Talco é simultaneamente aplicado durante o revestimento para formulações na coluna (i), (iv) e (vi)

(c) Encapsulação de Partículas de Liberação Imediata e Atrasada.

As partículas de liberação imediata e atrasada preparadas de acordo com o exemplo 5(a) e (b) anteriores são encapsuladas em cápsulas de gelatina dura tamanho 2 a uma intensidade de dosagem geral de 20 mg usando, por exemplo, um aparelho de encapsulação Bosch GKF 4000S. A intensidade de dosagem geral de 20 mg de ziprasidona foi constituída de 10 mg do componente de liberação imediata e 10 mg do componente de liberação modificada.

Exemplo 6

Composição de liberação modificada Multiparticulada Contendo Ziprasidona

Composições de ziprasidona de liberação modificada multiparticuladas de acordo com a presente invenção com um componente de liberação imediata e um componente de liberação modificada com um material de matriz de liberação modificada são preparados de acordo com as formulações mostradas na Tabela 3(a) e (b).

TABELA 3 (a)

100 mg do componente IR são encapsulados com 100 mg do componente de liberação modificada (MR) para dar um produto de intensidade de dosagem de 20 mg

	Componente IR	% (p/p)
	Ziprasidona	10
	Celulose microcristalina	40
	Lactose	45
5	Povidona	5
	Componente MR	
	Ziprasidona	10
	Celulose microcristalina	40
	Eudragit® RS	45
10	Povidona	5

TABELA 3 (b)

50 mg de componente MR são encapsulados com 50 mg de componente de liberação modificada (MR) para dar um produto de 20 mg de dosagem.% (p/p)

	Componente MR	
15	Ziprasidona	20
	Celulose microcristalina	50
	Lactose	28
	Povidona	2
	Componente MR	
20	Ziprasidona	20
	Celulose microcristalina	50
	Eudragit® S	28
	Povidona	2

Exemplo 7

25 O propósito deste exemplo é descrever agora um nanoparticulado ziprasidona composição pode ser preparada.

Uma dispersão aquosa de ziprasidona 5% (p/p), combinada com um ou mais estabilizantes de superfície, tais como hidroxipropil celulose (HPC-SL) e dioctilsulfosuccinato (DOSS), pode ser moída em uma câmara de

10 mL de um NanoMill® 0.01 (NanoMill Sistemas, King of Prussia, PA; ver, por exemplo, patente U.S. No. 6.431.478), juntamente com meio de atrito PoliMill® de 500 microns (Dow Chemical Co.) (por exemplo, a uma carga do meio de 89%). No processo exemplar, a mistura pode ser moída a uma
5 velocidade de 2.500 rpm por 60 minutos.

Após a moagem, o tamanho de partícula das partículas de ziprasidona moídas pôde ser medido, em água destilada deionizada, usando um analisador de tamanho de partícula de Horiba LA 910. Para uma composição bem sucedida, espera-se que o tamanho de partículas de
10 ziprasidona médio inicial e/ou D50 moída seja menor que 2.000 nm.

Fica aparente aos versados na técnica que várias modificações e variações podem ser feitas nos métodos e composições da presente invenção sem fugir do espírito ou escopo da invenção. Assim, pretende-se que a presente invenção cubra as modificações e variações da invenção, desde que
15 elas se enquadrem no escopo das reivindicações anexas e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de nanoparticulado estável, caracterizada pelo fato de que compreende (A) partículas compreendendo ziprasidona, as ditas partículas com um tamanho de partícula médio efetivo de menos que cerca de 2.000 nm de diâmetro; e (B) pelo menos um estabilizante de superfície.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que as ditas partículas estão em uma fase cristalina, uma fase amorfa, uma fase semicristalina, uma fase semi-amorfa, ou uma mistura destas.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o tamanho de partícula médio efetivo das ditas partículas é selecionado do grupo que consiste em menos que cerca de 1.900 nm, menos que cerca de 1.800 nm, menos que cerca de 1.700 nm, menos que cerca de 1.600 nm, menos que cerca de 1.500 nm, menos que cerca de 1.400 nm, menos que cerca de 1.300 nm, menos que cerca de 1.200 nm, menos que cerca de 1.100 nm, menos que cerca de 1.000 nm, menos que cerca de 900 nm, menos que cerca de 800 nm, menos que cerca de 700 nm, menos que cerca de 600 nm, menos que cerca de 500 nm, menos que cerca de 400 nm, menos que cerca de 300 nm, menos que cerca de 250 nm, menos que cerca de 200 nm, menos que cerca de 100 nm, menos que cerca de 75 nm e menos que cerca de 50 nm de diâmetro.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada:

(A) para administração selecionada do grupo que consiste em parenteralmente, oralmente, vaginalmente, nasalmente, retalmente, oticamente, ocularmente, localmente, bucalmente, intracisternalmente, intraperitonealmente ou topicamente;

(B) em uma forma de dosagem selecionada do grupo que consiste em comprimidos, cápsulas, sachês, soluções, dispersões, géis,

aerossóis, unguentos, cremes e misturas destes;

(C) em uma formulação selecionada do grupo que consiste em formulações de liberação controlada, formulações de fusão rápida, formulações liofilizadas, formulações de liberação atrasada, formulações de liberação estendida, formulações de liberação pulsante, e mistura de formulações de liberação imediata e liberação controlada; ou

(D) qualquer combinação de (A), (B) ou (C).

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um ou mais excipientes, carreadores, ou uma combinação destes farmacologicamente aceitáveis.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que:

(A) a dita ziprasidona está presente na dita composição em uma quantidade selecionada do grupo que consiste em de cerca de 99,5% a cerca de 0,001%, de cerca de 95% a cerca de 0,1%, ou de cerca de 90% a cerca de 0,5% em peso do peso de ziprasidona seco e estabilizante de superfície total combinado na composição, sem incluir outros excipientes;

(B) o dito estabilizante de superfície ou estabilizantes de superfície estão presentes em uma quantidade total de cerca de 0,5% a cerca de 99,999%, de cerca de 5,0% a cerca de 99,9%, ou de cerca de 10% a cerca de 99,5% em peso, com base no peso seco da ziprasidona e estabilizante de superfície combinado total na composição sem incluir outros excipientes; ou

(C) um combinação de (A) e (B).

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o estabilizante de superfície é selecionado do grupo que consiste em um estabilizante de superfície não iônico, um estabilizante de superfície aniônico, um estabilizante de superfície catiônico, um estabilizante de superfície zwitteriônico, e um estabilizante de superfície iônico.

8. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada

pelo fato de que o estabilizante de superfície é selecionada do grupo que consiste em cloreto de cetil piridínio, gelatina, caseína, fosfatídeos, dextrana, glicerol, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerila, álcool

5 cetoestearílico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, éteres de polioxietileno alquila, derivados de óleo de rícino polioxietileno, ésteres de ácido graxo de sorbitano polioxietileno, polietileno glicóis, brometo de dodecil trimetil amônio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, carboxicelulose de cálcio,

10 hidroxipropil celuloses, hipromelose, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hipromelose, celulose não cristalina, silicato de magnésio e alumínio, trietanolamina, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol polímero com óxido de etileno e formaldeído, poloxâmeros; poloxaminas, um fosfolípido carregado,

15 dioctilsulfosuccinato, dialquilésteres de sódio de ácido sulfosuccínico, lauril sulfato de sódio, sulfonato de poliéter de alquil arilas, misturas of estearato de sacarose e diestearato de sacarose, p-isononilfenoxipoli-(glicidol), decanoil-N-metilglucamida; ndecil (3-D-glicopiranosídeo; n-decil P-D-maltopiranosídeo; n-dodecil R-D-glicopiranosídeo; n-dodecil P-D-maltosídeo;

20 heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-(3-D-glicopiranosídeo; n-heptil (3-D-tioglicosídeo; n-hexil (3-D-glicopiranosídeo; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil (3-D-glicopiranosídeo; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-(3-D-glicopiranosídeo; octil (3-D-tioglicopiranosídeo; lisozima, PEG-fosfolípido, PEG-colesterol, PEG-colesterol derivativo, PEG-vitamina A, PEG-vitamina

25 E, lisozima, copolímeros aleatórios de acetato de vinila e vinil pirrolidona, um polímero catiônico, um biopolímero catiônico, um polissacarídeo catiônico, um celulose catiônica, um alginato catiônico, um composto polimérico não catiônico, um fosfolípido catiônico, lipídeos catiônicos, brometo de polimetilmetacrilato trimetilamônio, compostos de sulfônio,

polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetil metacrilato dimetil sulfato, brometo
 de hexadeciltrimetil amônio, compostos de fosfônio, compostos de amônio
 quaternário, brometo de benzil-di(2-cloroetil)etilamônio, cloreto de trimetil
 amônio de coco, brometo de coco trimetil amônio, cloreto de coco metil
 5 diidroxietil amônio, brometo de coco metil diidroxietil amônio, cloreto de
 decil trietil amônio, cloreto de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto
 brometo de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto de C₁₂₋₁₅dimetil
 hidroxietil amônio, cloreto de brometo de dimetil C₁₂₋₁₅ hidroxietil amônio,
 cloreto de coco dimetil hidroxietil amônio, brometo de coco dimetil
 10 hidroxietil amônio, sulfato de metil miristil trimetil amônio, cloreto de lauril
 dimetil benzil amônio, brometo de lauril dimetil benzil amônio, cloreto de
 lauril dimetil (etenóxi)₄ amônio, brometo de lauril dimetil (etenóxi)₄ amônio,
 cloreto de N-alquil (C₁₂₋₁₈)dimetilbenzil amônio, cloreto de N-alquil (C₁₄₋₁₈)
 dimetil-benzil amônio, cloreto de N-tetradecilidmetilbenzil amônio
 15 monoidratado, cloreto de dimetil didecil amônio, N-alquil e cloreto de dimetil
 (C₁₂₋₁₄) 1-naftilmetil amônio, haleto de trimetilamônio, sais de alquil-
 trimetilamônio, sais de dialquil-dimetilamônio, cloreto de lauril trimetil
 amônio, sais de alquilamidoalquildialquilamônio etoxilados, um sal de
 trialquil amônio etoxilado, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamônio, cloreto
 20 de N-didecildimetil amônio, N cloreto de -tetradecildimetilbenzil amônio
 monoidratado, cloreto de N-alquil(C₁₂₋₁₄) dimetil 1-naftilmetil amônio,
 cloreto de dodecildimetilbenzil amônio, cloreto de dialquil benzenoalquil
 amônio, cloreto de lauril trimetil amônio, cloreto de alquilbenzil metil
 amônio, brometo de alquil benzil dimetil amônio, brometos de C₁₂ trimetil
 25 amônio, brometos de C₁₅ trimetil amônio, brometos de C₁₇ trimetil amônio,
 cloreto de dodecilbenzil trietil amônio, cloreto de poli-
 dialmenteldimetilamônio (DADMAC), cloretos de dimetil amônio, haletos de
 alquildimetilamônio, cloreto de tricetil metil amônio, brometo de
 deciltrimetilamônio, brometo de dodeciltrietilamônio, brometo de

tetradeciltrimetilamônio, cloreto de metil trioctilamônio, POLIQUAT 10TM, brometo de tetrabutilamônio, brometo de benzil trimetilamônio, ésteres de colina, cloreto de benzalcônio, compostos de cloreto de estearalcônio, brometo de cetil piridínio, cloreto de cetil piridínio, sais de haleto de polioxietilalquilaininas quaternizados, MIRAPOLTM, ALKAQUATTM, sais de alquil piridínio; aminas, sais de amina, óxidos de amina, sais de imida azolínio, acrilamidas quaternárias protonadas, polímeros quaternários metilados, e guar catiônica.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição não produz níveis de absorção significativamente diferentes quando administrada sob alimentação, comparada com condições de jejum.

10. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que administração da composição a um indivíduo no estado de jejum é bioequivalente à administração da composição a um indivíduo no estado alimentado.

11. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o perfil farmacocinético da composição não é afetado significativamente pelo estado alimentado ou de jejum de um indivíduo que ingere a dita composição.

12. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que, mediante administração da dita composição a um mamífero, a composição produz resultados terapêuticos a uma dosagem que é menos que a de uma forma de dosagem não nanoparticulada de ziprasidona.

13. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem:

(a) um C_{max} para ziprasidona quando ensaiada no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração que é maior que o C_{max} para

a mesma ziprasidona quando administrada na mesma dose usando uma formulação não nanoparticulada;

(b) um AUC para ziprasidona quando ensaiada no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração que é maior que o AUC para a mesma ziprasidona quando administrada na mesma dose usando uma formulação não nanoparticulada;

(c) uma T_{max} para ziprasidona quando ensaiada no plasma de um indivíduo mamífero depois da administração, que é menor que o T_{max} para a mesma ziprasidona quando administrada na mesma dose usando uma formulação não nanoparticulada; ou

(d) qualquer combinação de (a), (b), e (c).

14. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um ou mais compostos ativos usados para a prevenção e tratamento de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares

15. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o um ou mais compostos ativos são selecionados do grupo que consiste em compostos usados no tratamento de uma condição selecionada do grupo que consiste em dores de cabeça, machucado, febre, e combinações destes.

16. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que as ditas partículas contêm um reservatório que contém ziprasidona, o dito reservatório sendo encerrado por uma membrana semipermeável que permite que água não chegue nas ditas partículas, gerando assim pressão que força a dita ziprasidona para fora das ditas partículas.

17. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito reservatório compreende também um agente osmótico.

18. Método para preparar a composição como definida na reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende colocar partículas

compreendendo a dita ziprasidona em contato com pelo menos um estabilizante de superfície por um período de tempo e em condições suficientes para fornecer uma composição nanoparticulada compreendendo ziprasidona com um tamanho de partícula médio efetivo de menos que cerca de 2.000 nm de diâmetro.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que colocar em contato compreende moer, moer a úmido, homogeneizar, precipitar, emulsificar o gabarito, ou técnicas de geração de partículas de fluido supercríticas.

20. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o tamanho de partícula médio efetivo das partícula nanoparticuladas é selecionado do grupo que consiste em menos que cerca de 1.900 nm, menos que cerca de 1.800 nm, menos que cerca de 1.700 nm, menos que cerca de 1600 nm, menos que cerca de 1.500 nm, menos que cerca de 1.000 nm, menos que cerca de 1.400 nm, menos que cerca de 1.300 nm, menos que cerca de 1.200 nm, menos que cerca de 1.100 nm, menos que cerca de 900 nm, menos que cerca de 800 nm, menos que cerca de 700 nm, menos que cerca de 600 nm, menos que cerca de 500 nm, menos que cerca de 400 nm, menos que cerca de 300 nm, menos que cerca de 250 nm, menos que cerca de 200 nm, menos que cerca de 100 nm, menos que cerca de 75 nm, e menos que cerca de 50 nm de diâmetro.

21. Uso de uma composição como definida na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para prevenir e/ou tratar esquizofrenia ou distúrbios psiquiátricos similares.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o tamanho de partícula médio efetivo das partículas é selecionado do grupo que consiste em menos que cerca de 1.900 nm, menos que cerca de 1.800 nm, menos que cerca de 1.700 nm, menos que cerca de 1.600 nm, menos que cerca de 1.500 nm, menos que cerca de 1.000 nm, menos que

cerca de 1.400 nm, menos que cerca de 1.300 nm, menos que cerca de 1.200 nm, menos que cerca de 1.100 nm, menos que cerca de 900 nm, menos que cerca de 800 nm, menos que cerca de 700 nm, menos que cerca de 600 nm, menos que cerca de 500 nm, menos que cerca de 400 nm, menos que cerca de 300 nm, menos que cerca de 250 nm, menos que cerca de 200 nm, menos que cerca de 100 nm, menos que cerca de 75 nm, e menos que cerca de 50 nm de diâmetro.

23. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um primeiro componente de partículas contendo ingrediente ativo e pelo menos um componente subsequente de partículas contendo ingrediente ativo, em que pelo menos um dos ditos componentes compreende ziprasidona e pelo menos um dos ditos componentes compreende adicionalmente um revestimento de liberação modificada, um material de matriz de liberação modificada, ou ambos, de maneira tal que a composição, após distribuição oral a um indivíduo, distribui o ingrediente ativo de uma maneira bimodal ou multimodal.

24. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que cada componente compreende partículas que contêm ziprasidona.

25. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que a composição compreende um primeiro componente de partículas que contêm ziprasidona e um componente subsequente de partículas que contêm ziprasidona.

26. Composição de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o primeiro componente compreende um componente de liberação imediata e o segundo componente compreende componente de liberação modificada.

27. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que as partículas contendo ingrediente ativo são

erodíveis.

28. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dos ditos componentes compreende adicionalmente um revestimento de liberação modificada.

5 29. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dos ditos componentes compreende adicionalmente um material de matriz de liberação modificada.

10 30. Composição de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o dito material de matriz de liberação modificada é selecionado do grupo que consiste em polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos, polímeros naturais, polímeros sintéticos e misturas destes.

15 31. Composição de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que a ziprasidona é liberada para o ambiente em volta por erosão.

32. Composição de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende adicionalmente um realçador.

20 33. Composição de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que compreende de cerca de 0,1 mg a cerca de 1 g da ziprasidona.

25 34. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um primeiro componente de partículas contendo ingrediente ativo e pelo menos um componente subsequente de partículas contendo ingrediente ativo, em que pelo menos um dos ditos componentes compreende ziprasidona e pelo menos um dos ditos componentes compreende adicionalmente um revestimento de liberação modificada, um material de matriz de liberação modificada, ou ambos, de maneira tal que a composição, após distribuição oral a um indivíduo, distribui o ingrediente ativo de uma

maneira contínua.

35. Composição de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que cada componente compreende partículas que contêm ziprasidona.

5 36. Composição de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que a composição compreende um primeiro componente de partículas que contêm ziprasidona e um componente subsequente de partículas que contêm ziprasidona.

10 37. Composição de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que o primeiro componente compreende um componente de liberação imediata e o segundo componente compreende componente de liberação modificada.

15 38. Composição de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que as partículas contendo ingrediente ativo são erodíveis.

39. Composição de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dos ditos componentes compreende adicionalmente um revestimento de liberação modificada.

20 40. Composição de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dos ditos componentes compreende adicionalmente um material de matriz de liberação modificada.

25 41. Composição de acordo com a reivindicação 40, caracterizada pelo fato de que o dito material de matriz de liberação modificada é selecionado do grupo que consiste em polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos, natural polímeros, polímeros sintéticos e misturas destes.

42. Composição de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que a ziprasidona é liberada para o ambiente em volta por erosão.

43. Composição de acordo com a reivindicação 42, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende adicionalmente um realçador.

5 44. Composição de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que compreende de cerca de 0,1 mg a cerca de 1 g da ziprasidona.

45. Forma de dosagem, caracterizada pelo fato de que compreende a composição como definida na reivindicação 23.

10 46. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 45, caracterizada pelo fato de que uma mistura de partículas contendo ingrediente ativo contido em uma cápsula de gelatina dura ou gelatina macia.

15 47. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 46, caracterizada pelo fato de que as partículas contendo ingrediente ativo são na forma de minicomprimidos e a cápsula contém uma mistura dos ditos minicomprimidos.

48. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que é na forma de comprimido.

20 49. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 48, caracterizada pelo fato de que as partículas que contêm ziprasidona são fornecidas em uma forma de dosagem que dissolve rapidamente.

50. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 48, caracterizada pelo fato de que o comprimido é um comprimido de fusão rápida.

25 51. Forma de dosagem, caracterizada pelo fato de que compreende a composição como definida na reivindicação 34.

52. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 51 caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura de partículas contendo ingrediente ativo contida em uma cápsula de gelatina dura ou gelatina macia.

53. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 52, caracterizada pelo fato de que as partículas contendo ingrediente ativo são na forma de minicomprimidos, e a cápsula contém uma mistura dos ditos minicomprimidos.

5 54. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 53, caracterizada pelo fato de que é na forma de comprimido.

55. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 54, caracterizada pelo fato de que as partículas que contêm ziprasidona são fornecidas em uma forma de dosagem que dissolve rapidamente.

10 56. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 54, caracterizada pelo fato de que o comprimido é um comprimido de fusão rápida.

15 57. Uso de uma composição como definida na reivindicação 23, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para prevenir e/ou tratar esquizofrenia ou distúrbios psiquiátricos similares.

58. Uso de uma composição como definida na reivindicação 34, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para prevenir e/ou tratar esquizofrenia ou distúrbios psiquiátricos similares.

20 59. Composição de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o revestimento de liberação modificada compreende um revestimento de polímero dependente do pH para liberar um pulse do ingrediente ativo no dito paciente após um atraso no tempo de cerca de 6 a cerca de 12 horas depois da administração da dita composição ao dito paciente.

25 60. Composição de acordo com a reivindicação 59, caracterizada pelo fato de que o dito revestimento de polímero compreende copolímeros de metacrilato.

61. Composição de acordo com a reivindicação 59, caracterizada pelo fato de que o revestimento de polímero compreende uma

mistura de copolímeros de metacrilato e metacrilato de amônio em uma razão suficiente para atingir um pulso do ingrediente ativo após um atraso no tempo de pelo menos cerca de 6 horas.

5 62. Composição de acordo com a reivindicação 61, caracterizada pelo fato de que a razão de copolímeros de metacrilato para metacrilato de amônio é aproximadamente 1:1.

10 63. Composição de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que o revestimento de liberação modificada compreende um revestimento de polímero dependente do pH para liberar um pulso do ingrediente ativo no dito paciente após um atraso no tempo de cerca de 6 a cerca de 12 horas depois da administração da dita composição ao dito paciente.

15 64. Composição de acordo com a reivindicação 63, caracterizada pelo fato de que o dito revestimento de polímero compreende copolímeros de metacrilato.

20 65. Composição de acordo com a reivindicação 64, caracterizada pelo fato de que o revestimento de polímero compreende uma mistura de copolímeros de metacrilato e metacrilato de amônio em uma razão suficiente para atingir um pulso do ingrediente ativo após um atraso no tempo de pelo menos cerca de 6 horas.

66. Composição de acordo com a reivindicação 65, caracterizada pelo fato de que a razão de copolímeros de metacrilato para metacrilato de amônio é aproximadamente 1:1.

25 67. Composição de liberação controlada, caracterizada pelo fato de que compreende uma população de partículas de nanoparticulado que compreendem: (A) ziprasidona; e (B) um revestimento de liberação modificada ou, alternativamente, ou adicionalmente, um material de matriz de liberação modificada; de maneira tal que a composição após distribuição oral a um indivíduo distribui a ziprasidona de uma maneira pulsante ou contínua.

68. Composição de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que a dita composição não produz níveis de absorção significativamente diferentes quando administrada sob alimentação, comparada com condições de jejum.

5 69. Composição de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que o perfil farmacocinético da dita composição não é significativamente afetada pelo estado alimentado ou de jejum de um indivíduo que ingere a dita composição.

10 70. Composição de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que administração da dita composição a um indivíduo no estado de jejum é bioequivalente para administração da dita composição a um indivíduo no estado alimentado.

15 71. Composição de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que a população compreende partículas de liberação modificada.

72. Composição de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que a população é uma formulação erodível.

20 73. Composição de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que as ditas partículas são cada qual na forma de um dispositivo osmótico.

74. Composição de acordo com a reivindicação 71, caracterizada pelo fato de que as partículas de liberação modificada compreendem um revestimento de liberação modificada.

25 75. Composição de acordo com a reivindicação 71, caracterizada pelo fato de que as partículas de liberação modificada compreendem um material de matriz de liberação modificada.

76. Composição de acordo com a reivindicação 71, caracterizada pelo fato de que as ditas partículas de liberação modificada são combinadas em uma formulação que libera a dita ziprasidona por erosão para

o ambiente em volta.

77. Composição de acordo com a reivindicação 71, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um realçador.

5 78. Composição de acordo com a reivindicação 71, caracterizada pelo fato de que a quantidade de ingrediente ativo contido nela é de cerca de 0,1 mg a cerca de 1 g.

79. Forma de dosagem, caracterizada pelo fato de que é a composição como definida na reivindicação 67.

10 80. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 79, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura de partículas contendo ingrediente ativo contido em uma cápsula de gelatina dura ou gelatina macia.

15 81. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 80, caracterizada pelo fato de que as partículas contendo ingrediente ativo são na forma de minicomprimidos, e a cápsula contém uma mistura dos ditos minicomprimidos.

82. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que é na forma de comprimido.

20 83. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 82, caracterizada pelo fato de que as partículas que contêm ziprasidona são fornecidas em uma forma de dosagem que dissolve rapidamente.

84. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 82, caracterizada pelo fato de que o comprimido é um comprimido de fusão rápida.

25 85. Uso de uma composição como definida na reivindicação 67, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para prevenir e/ou tratar esquizofrenia ou distúrbio psiquiátrico similar.

86. Composição de acordo com a reivindicação 71, caracterizada pelo fato de que as partículas de liberação modificada

compreendem um revestimento de polímero dependente de pH que é efetivo na liberação por pulso do ingrediente ativo após um atraso no tempo de seis a doze horas.

5 87. Composição de acordo com a reivindicação 86, caracterizada pelo fato de que o revestimento de polímero compreende copolímeros de metacrilato.

10 88. Composição de acordo com a reivindicação 86, caracterizada pelo fato de que o revestimento de polímero compreende uma mistura de copolímeros de metacrilato e metacrilato de amônio em uma razão suficiente para atingir uma liberação pulsada do ingrediente ativo após um atraso no tempo.

89. Composição de acordo com a reivindicação 88, caracterizada pelo fato de que a razão de copolímeros de metacrilato para metacrilato de amônio é aproximadamente 1:1.

15 90. Composição de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que as ditas partículas são cada qual na forma de um dispositivo osmótico.

20 91. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada como uma forma de dosagem de depósito.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO DE NANOPARTICULADO ESTÁVEL, MÉTODO PARA
PREPARÁ-LA, USO DA MESMA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
USO DA MESMA, FORMA DE DOSAGEM, COMPOSIÇÃO DE
5 LIBERAÇÃO CONTROLADA, E, USO DA MESMA”

A presente invenção fornece uma composição compreendendo ziprasidona usada no tratamento e prevenção de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares. Em uma modalidade, a composição compreende partículas de nanoparticulado compreendendo ziprasidona e pelo menos um
10 estabilizante de superfície. As partículas de nanoparticulado têm um tamanho de partícula médio efetivo de menos que cerca de 2.000 nm. Em uma outra modalidade, a composição compreende uma composição de liberação modificada que, mediante administração a um paciente, distribui ziprasidona de uma maneira bimodal, multimodal ou contínua. A invenção também diz
15 respeito a formas de dosagem contendo tais composições, e a métodos para o tratamento e prevenção de esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos similares.