

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENTE

06-18322

TITULO: FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACION SOSTENIDA DE
ZIPRASIDONA

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61M 9/20, 9/22, 9/28, A61P 25/28

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Febrero 23 de 2006

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06018222 00000000 Folios: 299
Fecha (MM): 2006-02-23 10:03:23
Trámite: 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 02-04-2006

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC
Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/028304 Fecha Agosto 31, 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/020929 Fecha Marzo 10, 2005

4 **Título (54) FORMAS DE DOSIFICACION DE LIBERACION SOSTENIDA DE ZIPRASIDONA**

Clasificación Internacional (51) A61K9/20, 9/22, 9/28, A61P25/18

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 2, 2003

(31) Número de Solicitud

60/499.484

5 **Comprobante de pago No. 06-14,420**

Fecha Febrero 21, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/028304**IMRAM AHMED**

32 Cardinal Road,
East Lyme, CT 06333,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

LEAH ELIZABETH APPEL

4015 Northcliff Drive,
Bend, OR 97701
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

WALTER CHRISTIAN BABCOCK

20050 Tumalo Road,
Bend, OR 97701
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DWAYNE THOMAS FRIESEN

39 Heritage Road,
East Lyme, CT 06359
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SCOTT MAX HERBIG

39 Heritage Road,
East Lyme, CT 06333
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DAVID KEITH LYON

20448 Klahani Drive,
Bend, OR 97702
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SCHERI L. SHAMBLIN

141 Hangman Hill Road,
North Stonington, CT 06359
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

RAVI MYSORE SHANKER

600 Meridian Street Extension #816,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DANIEL TOD SMITHEY
19009 Innes Market Road,
Bend, OR 97701,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

STEVEN C. SUTTON
14 Mitchell Drive,
Niantic, CT 06357
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

AVINASH GOVIND THOMBRE
15 Mackinnon Place,
East Lyme, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

KENNETH C. WATERMAN
147 Great Neck Road,
Waterford, CT 06385
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

5

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06014322 00000000
Fecha (MM): 2006-02-23 16:03:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - .14,420
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832337	21/02/2006	5,000,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

A

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian

Como Notario Veinís... Circulo
Notarial... esta copia coincide
con su original que he unido a la lista.
30 JUL 2005
NOTARIO VEINTISIETE (E).
FERNANDO ROJAS SARMIENTO
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA


SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 87.2
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 del 11.2.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

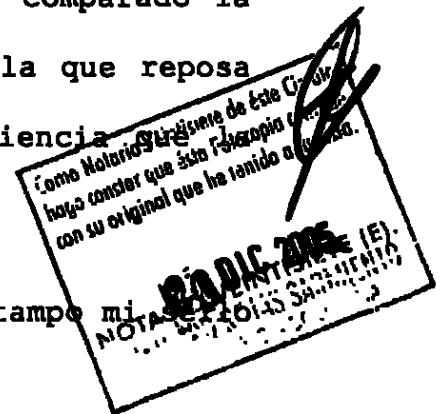
X

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.



SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. G. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

8

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

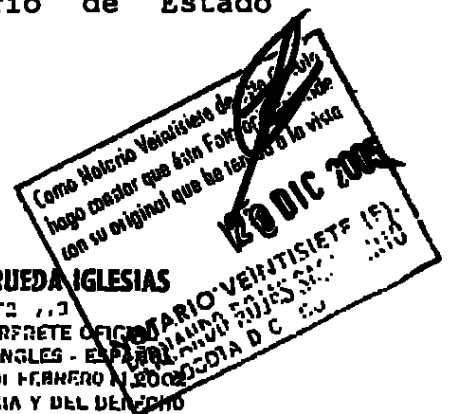
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
D. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGULACION No. 0198 DI FEBRERO 1990
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

A

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Zayra David
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Álvarez
Felipe Mendonza
Camilin Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

PFIZER PRODUCTS INC.,

El suscrito,

domiciliado en

Poder

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonials, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

PFIZER PRODUCTS INC.

By:

Grover F. Fuller, Jr.

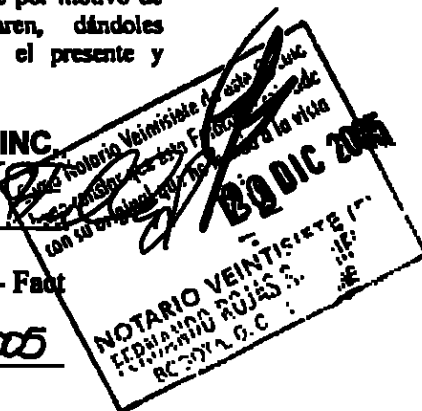
Vice President, Attorney-In-Fact

Signature/Firma:

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA



State of New York }
County of New York, } ss.:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,

D HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a copy of his certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such affidavit, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph and deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal my official seal.

FREE PAID \$3.00

NY-22-2605

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

11
12

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que

con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

129 DIC 2008
NOTARIO VEINTISIETE (E).
FERNANDO ROJAS SARRIENTO
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Kilian



SUSAN E. KILIAN
Notary Public, State of New York
No. 0136116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN AND SUBSCRIBED before me
Nov. 20 6
Susan E. Kilian

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2005 (10.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/020929 A2

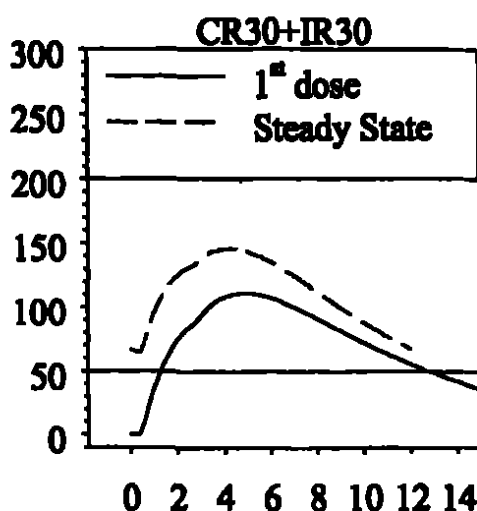
- (51) International Patent Classification⁷: A61K (74) Agents: GBOLZ, Edward, W. et al.; Scully, Scott, Murphy & Presser, 400 Garden City Plaza, Garden City, NY 11530 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2004/028304
- (22) International Filing Date: 31 August 2004 (31.08.2004) (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60499,484 2 September 2003 (02.09.2003) US
- (71) Applicants and
(72) Inventors: AHMED, Imran [US/US]; 32 Cardinal Road, East Lyme, CT 06333 (US). APPEL, Leah, Elizabeth [US/US]; 4051 Northcliff Drive, Bend, OR 97701 (US). BABCOCK, Walter, Christian [US/US]; 20050 Tumalo Road, Bend, OR 97701 (US). FRIESEN, Dwayne, Thomas [US/US]; 60779 Currant Way, Bend, OR 97702 (US). HERBIG, Scott, Max [US/US]; 39 Heritage Road, East Lyme, CT 06333 (US). LYON, David, Keith [US/US]; 20448 Klahani Drive, Bend, OR 97702 (US). SHAMBLIN, Sheri, L. [US/US]; 141 Hangman Hill Road, North Stonington, CT 06359 (US). SHANKER, Ravi, Mysore [US/US]; 600 Meridian Street Extension #816, Groton, CT 06340 (US). SMITHEY, Daniel, Tod [US/US]; 19009 Innes Market Road, Bend, OR 97701 (US). SUTTON, Steven, C. [US/US]; 14 Mitchell Drive, Niantic, CT 06357 (US). THOMBRE, Avinash, Govind [US/US]; 15 Mackinnon Place, East Lyme, CT 06340 (US). WATERMAN, Kenneth, C. [US/US]; 147 Great Neck Road, Waterford, CT 06385 (US).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations

[Continued on next page]

(54) Title: SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORMS OF ZIPRASIDONE



(57) Abstract: A sustained release solid oral dosage form for treatment of a psychotic disorder, for example schizophrenia, in a mammal is provided, which oral dosage form comprises ziprasidone in an amount effective in treating said psychotic disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

25
14

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for all designations

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

PCT
15

PC26108A

SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORMS OF ZIPRASIDONE**Background**

5 The invention relates to sustained release dosage forms comprising ziprasidone.

 Ziprasidone is an atypical antipsychotic medication currently marketed in the United States as GEODONE®, in both an immediate-release (IR) oral capsule formulation for the acute and long-term treatment of schizophrenia and an IR intramuscular (IM) formulation for acute control of agitation in patients with schizophrenia. The IR oral capsule is typically taken
10 twice per day. The IR oral capsule is available as 20, 40, 60, and 80 mgA capsules. (By "mgA" is meant the amount of active ziprasidone—that is, ziprasidone freebase in mg.) The initial dose is typically 20 mgA twice a day taken with food. The dose is then adjusted based on the patient's response.

 It is desired to provide an oral sustained release ziprasidone dosage form. Such a
15 dosage form should provide efficacious blood levels of ziprasidone over a longer period of time than the IR oral capsule, but ideally would not provide maximum blood levels that are higher than those provided by an IR oral capsule containing the same amount of ziprasidone. Such a dosage form may increase patient compliance and maximize patient and physician acceptance, such as by reducing side effects. Such a dosage form may also provide a safety
20 and tolerability profile as good as or better than the IR oral capsule regimen due to relatively lower blood levels of ziprasidone compared with the IR oral capsule at the same dose.

 To achieve efficacious blood levels over long periods of time, the sustained release dosage form should release ziprasidone to the gastrointestinal tract in a manner that allows ziprasidone to be absorbed for a sustained length of time. However, formulating ziprasidone
25 into a sustained release dosage form presents a number of problems. While ziprasidone has relatively good solubility at gastric pH, it has relatively poor solubility at intestinal pH. The free base form of ziprasidone has a solubility of about 0.2 µg/ml at a pH of about 6.5. Such low solubility at intestinal pH inhibits absorption of ziprasidone in the intestines. In addition, if ziprasidone becomes supersaturated in an aqueous solution (that is, dissolved at a
30 concentration that is greater than the equilibrium solubility of the drug at intestinal pH, such as occurs when moving from a low-pH gastric environment to a higher pH intestinal environment), it has a tendency to rapidly precipitate as the crystalline free base form of the drug, thus rapidly reducing the concentration of dissolved ziprasidone to the solubility of the free base crystalline (lowest energy form) of ziprasidone.

35 Curatolo et al., U.S. Patent No. 6,548,555 B1 disclose mixtures of basic drugs and precipitation inhibiting polymers such as hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate

16

(HPMCAS). Curatolo et al. teach that the drug will dissolve in the stomach, and the precipitation-inhibiting polymer will maintain high dissolved drug concentration as the dissolved drug enters the intestines.

Curatolo et al., US Publication No. 2002/0006443 A1 and Curatolo et al., US
5 Publication No. 2003/0072801 A1 disclose physical mixtures of solubility-improved forms of low-solubility drugs combined with polymers to provide enhancement of the aqueous concentration of dissolved drug. In particular, various solubility-improved forms of ziprasidone mixed with polymers such as hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate are disclosed.

WO 01/47500 discloses an osmotic controlled release dosage form. The application
10 discloses in Example 10 an osmotic dosage form containing 20 mgA of ziprasidone in the form of a solid amorphous dispersion of the drug in the polymer hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate.

It is desired to provide an oral dosage form to allow sustained release of ziprasidone that delivers a pharmaceutically effective amount of ziprasidone to a patient in need thereof.

15 Summary

The present invention provides a sustained release (SR) solid oral dosage form for treatment of a psychotic disorder, for example schizophrenia, in a mammal, which oral dosage form comprises ziprasidone in an amount effective in treating said psychotic disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 Accordingly, the present invention provides a solid oral dosage form for treatment of a psychotic disorder, for example schizophrenia, in a mammal which oral dosage form comprises ziprasidone in an amount effective in treating said psychotic disorder and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the effective amount of ziprasidone is released over a sustained period of time.

25 In one embodiment, the oral dosage form is a tablet. In another embodiment, the oral dosage form is a capsule.

In another embodiment, the sustained period of time is at least about 24 hours. In other embodiments, the sustained period of time ranges from about 4 hours to about 24 hours. The sustained period of time may be at least about 4 hours, at least about 6 hours, at
30 least about 8 hours, at least about 10 hours, at least about 12 hours, or at least about 16 hours. In another embodiment, the sustained period of time is about 24 hours. Using the phrase "at least about 6 hours" as an example, the phrase "at least about", as used in such context, means in one embodiment that substantially all (e.g. about 80 wt% or more), of the ziprasidone in the dosage form is released from the dosage form following administration over
35 a period of time of about 6 hours, with no more than about 20 wt% being released after 6 hours. In another embodiment, it means that substantially all (e.g., about 80 wt% or more) of

16
17

the ziprasidone is released from the dosage form following administration over a period of time longer than about 8 hours.

In another embodiment, the oral dosage form comprises more than one layer, for example 2 or 3 layers. In a preferred embodiment, the oral dosage form comprises a bi-layer core, comprising an active layer and a sweller layer. The core may be coated. The oral dosage form comprising multiple layers may, in one embodiment, comprise one or more holes on the surface of the coating on the active layer side.

In one aspect, a sustained release oral dosage form comprises a pharmaceutically effective amount of ziprasidone and sustained release means for releasing at least a portion of the ziprasidone, wherein following administration to achieve steady state, the dosage form provides a steady state minimum blood ziprasidone concentration (C_{min}) of at least 20 ng/ml, and a steady state maximum blood ziprasidone concentration (C_{max}) of less than 330 ng/ml.

By blood ziprasidone concentration is meant concentration of ziprasidone in blood, in serum, or in plasma.

In one preferred embodiment the steady state ratio of C_{max} to C_{min} is less than about 2.6 when dosed twice per day. In another preferred embodiment, the ratio of C_{max} to C_{min} is less than about 12 when dosed once per day.

In a second aspect, a pharmaceutical dosage form comprises a pharmaceutically effective amount of ziprasidone, the dosage form releasing no greater than about 90 wt% of the total amount of ziprasidone from the dosage form during the first 2 hours after administration to a use environment. The dosage form contains at least 30 mgA of ziprasidone.

As used herein, a "use environment" can be either the *in vivo* environment, such as the GI tract of an animal, particularly a human, or the *in vitro* environment of a test solution, such as phosphate buffered saline (PBS) solution, Model Fasted Duodenal (MFD) solution, or a simulated intestinal buffer solution.

In a third embodiment, a sustained release dosage form comprises a pharmaceutically effective amount of ziprasidone and sustained release means for releasing at least a portion of the ziprasidone. The ziprasidone contained in the sustained release portion is at least one of (i) crystalline drug and (ii) drug combined with cyclodextrin.

In another aspect, the invention provides a method for administering ziprasidone. The method comprises administering a sustained release dosage form, that when dosed either once or twice per day to a human in the fed state, provides a minimum steady state blood ziprasidone concentration (C_{min}) of at least about 20 ng/ml, and a maximum steady state blood ziprasidone concentration (C_{max}) of less than about 330 ng/ml.

18

In one preferred embodiment of the method, the steady state ratio of C_{max} to C_{min} is no greater than about 2.6 when dosed twice per day. In another preferred embodiment, the ratio of C_{max} to C_{min} is no greater than about 12 when dosed once per day.

5 "Sustained release" means that the dosage form releases no greater than about 90 wt% of the ziprasidone in the dosage form during the first two hours after administration to a use environment. Thus the dosage form may release ziprasidone gradually and continuously over a release period, may release ziprasidone in a pulsatile or delayed manner, or may release ziprasidone in a combination of release profiles, such as an immediate release burst followed by either a delayed burst or by a gradual and continuous release.

10 "Administration" to a use environment means, where the *in vivo* use environment is the GI tract, delivery by ingestion or swallowing or other such means to deliver the dosage form. Where the use environment is *in vitro*, "administration" refers to placement or delivery of the dosage form to the *in vitro* test medium.

A sustained release dosage form may provide a number of advantages. Without wishing to be bound by theory, it is believed that ziprasidone efficacy is related to occupancy of the D2 receptor. Occupancy in turn is a function of the concentration of ziprasidone in the brain, which is related to the concentration of ziprasidone in the blood, with occupancy increasing substantially as the concentration of ziprasidone in the blood increases. D2 occupancy is approximately 50% when the blood ziprasidone concentration is 18 ng/ml, approximately 55% when the blood ziprasidone concentration is 30 ng/ml, and approximately 75% when the blood ziprasidone concentration is 50 ng/ml. Accordingly it is preferred that the dosage form provide a minimum steady state blood ziprasidone concentration of at least about 20 ng/ml for efficacy, more preferably at least about 30 ng/ml, and even more preferably at least about 50 ng/ml. A sustained release dosage form may improve efficacy by maintaining the blood level of ziprasidone at high enough concentrations to provide greater D2 occupancy for a longer period of time than the IR oral capsule. This may be achieved because the sustained release dosage form may permit dosing of greater amounts of ziprasidone relative to the IR oral capsule, or may be due to absorption of ziprasidone over a longer period of time relative to the IR oral capsule, or both. The sustained release dosage form may also minimize the fluctuation in blood levels of ziprasidone, thereby yielding a more uniform response.

35 A sustained release dosage form may also provide lower maximum blood levels of ziprasidone relative to the IR oral capsule for a given dose, thus potentially reducing or mitigating adverse events or side effects. Alternatively, a higher dose sustained release dosage form of ziprasidone may be administered, which would result in greater efficacy

19

compared to a lower dose IR oral capsule, and fewer adverse events or side effects relative to a higher dose IR oral capsule.

For those sustained released formulations which provide for once a day administration, the sustained release dosage forms may provide greater convenience and compliance arising out of once daily dosing. This is particularly important because the absorption of ziprasidone is increased up to two-fold in the presence of food and so it is recommended that ziprasidone be administered with food. Compliance to "take with food" is likely to be better when the dosing frequency is once or twice a day compared to several times a day.

The foregoing and other objectives, features, and advantages of the invention will be more readily understood upon consideration of the following detailed description of the invention.

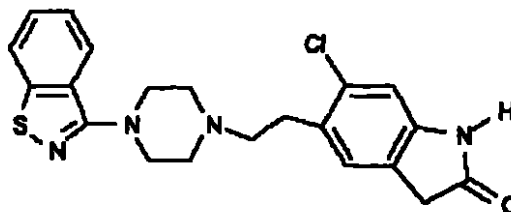
Brief Description of the Drawings

FIG. 1 shows ziprasidone concentration in the blood (plasma) versus time for a model dosage form based on the modeling results of Ex. 4.

FIG. 2 shows ziprasidone concentration in the blood (plasma) versus time for another model dosage form based on the modeling results of Ex. 4.

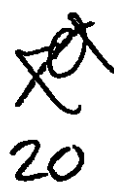
Detailed Description Of The Invention

Ziprasidone is 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-6-chloro-1,2-dihydro-2H-indol-2-one, a known compound having the structure:



Ziprasidone is disclosed in U.S. Pat. Nos. 4,831,031 and 5,312,925, both of which are herein incorporated by reference in their entirety. Ziprasidone has utility as a neuroleptic, and is thus useful, inter alia, as an antipsychotic. Ziprasidone is typically administered in a daily dose of from about 40 mgA to about 160 mgA, depending on patient need. By "daily dose" is meant the total amount of ziprasidone administered to a patient in one day.

The term "ziprasidone" should be understood to include any pharmaceutically acceptable form of the compound. By "pharmaceutically acceptable form" is meant any pharmaceutically acceptable derivative or variation, including stereoisomers, stereoisomer mixtures, enantiomers, solvates, hydrates, isomers, polymorphs, pseudomorphs, neutral forms, acid addition salt forms, and prodrugs. The pharmaceutically acceptable acid addition



salts of ziprasidone are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of the free base with about one chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable acid. Conventional concentration and recrystallization techniques are employed in isolating the salts. Illustrative of suitable acids are acetic, lactic, succinic, maleic, tartaric, citric, gluconic, ascorbic, mesylic, tosylic, benzoic, cinnamic, fumaric, sulfuric, phosphoric, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfamic, sulfonic such as methanesulfonic, benzenesulfonic, and related acids. Preferred forms of ziprasidone include the free base, ziprasidone hydrochloride monohydrate, ziprasidone mesylate trihydrate, and ziprasidone tosylate.

10 The oral sustained-release dosage forms of the present invention contain a sufficient amount of ziprasidone so as to be pharmaceutically effective. The typical daily dose for ziprasidone ranges from 40 mgA to 240 mgA ziprasidone. One or multiple sustained release dosage forms may be administered simultaneously to achieve the desired dose. In preferred embodiments, the sustained release dosage form contains at least about 40 mgA to about 15 160 mgA ziprasidone.

Since the dosage forms may contain a relatively large amount of ziprasidone, it is desired, to accommodate the high drug loading, that ziprasidone constitutes a significant fraction of the dosage form. This allows the dosage form to be kept at a size that is convenient for oral administration (e.g., preferably less than 1,000 mg, and more preferably less than 800 mg). Preferably, ziprasidone constitutes at least about 5 wt% of the dosage form. Ziprasidone may constitute even greater amounts of the dosage form, such as at least about 10 wt%, or even at least about 15 wt% of the dosage form.

Ziprasidone may be present in crystalline or amorphous form. Because ziprasidone has a tendency to rapidly crystallize, the crystalline form is preferred from the standpoint of stability of the drug in the dosage form. When present as amorphous drug, ziprasidone is preferably present in a stable form. A preferred amorphous form is a co-lipophile of ziprasidone and cyclodextrin.

25 The ziprasidone in the sustained-release dosage form may optionally be in a solubility-improved form. By a "solubility-improved form" is meant a form of ziprasidone that is capable of providing concentration-enhancement as described in more detail below. Solubility-improved forms of ziprasidone are described in more detail below. As discussed herein, a solubility-improved form is preferred for those embodiments in which it is desired to achieve absorption of ziprasidone in the distal small intestine or in the colon, and for those embodiments in which it is desired to provide once a day administration.

35 In one embodiment, the solubility-improved form of ziprasidone is a high solubility salt form. It is known that some low-solubility drugs may be formulated in highly soluble salt forms

90
21

that provide temporary improvements in the concentration of the drug in a use environment relative to another salt form of the drug. An example of such a salt form for ziprasidone is the mesylate salt, which has an aqueous solubility of about 900 µg/mL at pH of 2.5. The solubility of several high-solubility salt forms of ziprasidone are given in the following table:

5

Salt Form	Aqueous Solubility (µg/mL)	pH of Saturated Solution
Free base	0.2	9.8
Hydrochloride	12	4.3
Mesylate	900	2.5
Citrate	86	4.1
Phosphate	37	2.3
Tosylate	64	6.0
Maleate	118	4.3
Succinate	187	3.4
Salicylate	58	5.5
Fumarate	2000	2.5

Preferred high-solubility salt forms of ziprasidone include the hydrochloride, mesylate, tosylate, phosphate and salicylate.

10 In another embodiment, the solubility-improved form comprises ziprasidone having a volume weighted mean particle size of less than about 10 µm and preferably less than about 5 µm. Standard crystalline ziprasidone HCl is typically in block or needle habits. The size of such crystals is commonly 30 µm long and 4 µm wide, but there is a wide range observable. When these crystals are analyzed by a Malvern Mastersizer and studied as a wet slurry, the volume-weighted mean diameter is about 10 µm. Reducing the particle size of ziprasidone
15 may improve its dissolution rate, thus providing at least temporarily enhanced concentrations of dissolved ziprasidone in an aqueous use environment relative to the concentration achieved with larger crystal sizes. Such small particles may be achieved by conventional grinding and milling techniques. In one preferred process, the ziprasidone is jet milled. Jet-milled ziprasidone may have a volume weighted mean diameter of less than about 5 microns,
20 and preferably less than about 3 microns.

In another embodiment, the ziprasidone may be in the form of nanoparticles. The term "nanoparticle" refers to ziprasidone in the form of particles generally having an effective average crystal size of less than about 500 nm, more preferably less than about 250 nm and even more preferably less than about 100 nm. Examples of such nanoparticles are further

22

described in U.S. Patent No. 5,145,684, herein incorporated by reference. The nanoparticles of the drug can be prepared using any known method for preparing nanoparticles. One method comprises suspending ziprasidone in a liquid dispersion medium and applying mechanical means in the presence of grinding media to reduce the particle size of the drug substance to the effective average particle size. The particles can be reduced in size in the presence of a surface modifier. Alternatively, the particles can be contacted with a surface modifier after attrition. Other alternative methods for forming nanoparticles are described in U.S. Patent No. 5,560,932, and U.S. Patent No. 5,874,029, both incorporated by reference in their entirety.

Another solubility-improved form of ziprasidone comprises ziprasidone combined with a cyclodextrin (as an inclusion complex or as a physical mixture). As used herein, the term "cyclodextrin" refers to all forms and derivatives of cyclodextrin. Particular examples of cyclodextrin include α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, and γ -cyclodextrin. Exemplary derivatives of cyclodextrin include mono- or polyalkylated β -cyclodextrin, mono- or polyhydroxyalkylated β -cyclodextrin, such as hydroxypropyl β -cyclodextrin (hydroxypropylcyclodextrin), mono, tetra or hepta-substituted β -cyclodextrin, and sulfoalkyl ether cyclodextrins (SAE-CD), such as sulfobutylether cyclodextrin (SBEC-CD).

These solubility-improved forms, also known as cyclodextrin derivatives, herein after referred to as "cyclodextrin/drug forms" can be simple physical mixtures. An example of such is found in U.S. Patent No. 5,134,127, herein incorporated by reference. Alternatively, the drug and cyclodextrin may be complexed together. For example, the active drug and sulfoalkyl ether cyclodextrin (SAE-CD) may be preformed into a complex prior to the preparation of the final formulation. Alternatively, the drug can be formulated by using a film coating surrounding a solid core comprising a release rate modifier and a SAE-CD/drug mixture, as disclosed in U.S. Patent No. 6,046,177, herein incorporated by reference. Alternatively, sustained-release formulations containing SAE-CD may consist of a core comprising a physical mixture of one or more SAE-CD derivatives, an optional release rate modifier, a therapeutic agent, a major portion of which is not complexed to the SAE-CD, and an optional release rate modifying coating surrounding the core. Other cyclodextrin/drug forms contemplated by the invention are found in U.S. Patent Nos. 5,134,127, 5,874,418, and 5,376,845, all of which are incorporated by reference.

Another solubility-improved form of ziprasidone is a combination of ziprasidone and a solubilizing agent. Such solubilizing agents promote the aqueous solubility of ziprasidone. When ziprasidone is administered to an aqueous use environment in the presence of the solubilizing agent, the concentration of dissolved ziprasidone may exceed the equilibrium concentration of dissolved ziprasidone, at least temporarily. Examples of solubilizing agents

23

include surfactants; pH control agents such as buffers, organic acids; glycerides; partial glycerides; glyceride derivatives; polyoxyethylene and polyoxypropylene ethers and their copolymers; sorbitan esters; polyoxyethylene sorbitan esters; alkyl sulfonates; and phospholipids. In this aspect, the drug and solubilizing agent are both preferably solid.

- 5 Exemplary surfactants include fatty acid and alkyl sulfonates; commercial surfactants such as benzalkonium chloride (HYAMINE® 1622, available from Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey); dioctyl sodium sulfosuccinate (DOCUSATE SODIUM, available from Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri); polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (TWEEN®, available from ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware; LIPOSORB® O-20, available from
- 10 Lipochem Inc., Patterson New Jersey; CAPMUL® POE-0, available from Abitec Corp., Janesville, Wisconsin); and natural surfactants such as sodium taurocholic acid, 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, lecithin, and other phospholipids and mono- and diglycerides.

- One preferred class of solubilizing agents consists of organic acids. Exemplary
- 15 organic acids include acetic, acetic, adipic, ascorbic, aspartic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, cholic, citric, decanoic, erythorbic, 1,2-ethanedithionic, ethanesulfonic, formic, fumaric, gluconic, glucuronic, glutamic, glutaric, glyoxylic, heptanoic, hippuric, hydroxyethanesulfonic, lactic, lactobionic, levulinic, lysine, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, mucic, 1- and 2- naphthalenesulfonic, nicotinic, pantoic, pantothenic,
- 20 phenylalanine, 3-phenylpropionic, phthalic, salicylic, saccharic, succinic, tannic, tartaric, p-toluenesulfonic, tryptophan, and uric.

- Another class of solubilizing agents consists of lipophilic microphase-forming materials described in US published patent application 2003/0228358A1 published December 11, 2003 herein incorporated by reference. Lipophilic microphase-forming material may
- 25 comprise a surfactant and/or a lipophilic material. Thus, as used herein, the "lipophilic microphase-forming material" is intended to include blends of materials in addition to a single material. Examples of amphiphilic materials suitable for use as the lipophilic microphase-forming material include: sulfonated hydrocarbons and their salts, such as sodium 1,4-bis(2-ethylhexyl) sulfosuccinate, also known as docosate sodium (CROPOL) and sodium lauryl
- 30 sulfate (SLS); poloxamers, also referred to as polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers (PLURONICS, LUTROLs); polyoxyethylene alkyl ethers (CREMOPHOR A, BRIJ); polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (polysorbates, TWEEN); short-chain glyceryl mono-alkylates (HODAG, IMWITTOR, MYRJ); polyglycolized glycerides (GELUCIREs); mono- and di-alkylate esters of polyols, such as glycerol; nonionic surfactants such as polyoxyethylene
- 35 20 sorbitan monooleate, (polysorbate 80, sold under the trademark TWEEN 80, available commercially from ICI); polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurate (Polysorbate 20, TWEEN

23
24

20); polyethylene (40 or 60) hydrogenated castor oil (available under the trademarks CREMOPHOR® RH40 and RH60 from BASF); polyoxyethylene (35) castor oil (CREMOPHOR® EL); polyethylene (60) hydrogenated castor oil (Nikkol HCO-60); alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (Vitamin E TPGS); glyceryl PEG 8 caprylate/caprate (available commercially under the registered trademark LABRASOL® from Gattefossé); PEG 32 glyceryl laurate (sold commercially under the registered trademark GELUCIRE 44/14 by Gattefossé), polyoxyethylene fatty acid esters (available commercially under the registered trademark MYRJ from ICI), polyoxyethylene fatty acid ethers (available commercially under the registered trademark BRIJ from ICI). Alkylate esters of polyols may be considered amphiphilic or hydrophobic depending on the number of alkylates per molecule and the number of carbons in the alkylate. When the polyol is glycerol, mono- and di-alkylates are often considered amphiphilic while trialkylates of glycerol are generally considered hydrophobic. However, some scientists classify even medium chain mono- and di-glycerides as hydrophobic. See for example Patel et al US Patent No. 6,294,192 (B1), which is incorporated herein in its entirety by reference. Regardless of the classification, compositions comprising mono- and di-glycerides are preferred compositions of this invention. Other suitable amphiphilic materials may be found in Patel, Patent No. 6,294,192 and are listed as "hydrophobic non-ionic surfactants and hydrophilic ionic surfactants."

It should be noted that some amphiphilic materials may not be water immiscible by themselves, but instead are at least somewhat water soluble. Such amphiphilic materials may nevertheless be used in mixtures to form the lipophilic microphase, particularly when used as mixtures with hydrophobic materials.

Examples of hydrophobic materials suitable for use as the lipophilic microphase-forming material include: medium-chain glyceryl mono-, di-, and tri-alkylates (CAPMUL MCM, MIGLYOL 810, MYVEROL 18-82, ARLACEL 186, fractionated coconut oil, light vegetable oil); sorbitan esters (ARLACEL 20, ARLACEL 40); long-chain fatty alcohols (stearyl alcohol, cetyl alcohol, cetostearyl alcohol); long-chain fatty acids (stearic acid); and phospholipids (egg lecithin, soybean lecithin, vegetable lecithin, sodium taurocholic acid, and 1,2-diacyl-sn-glycero-3-phosphocholine, such as 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholine, 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, 1-palmitoyl-2-stearyl-sn-glycero-3-phosphocholine, and other natural or synthetic phosphatidylcholines); mono and diglycerides of capric and caprylic acid under the following registered trademarks: Capmul® MCM, MCM 8, and MCM 10, available commercially from Abitec, and Immvitor® 988, 742 or 308, available commercially from Condea Vista; polyoxyethylene 8 apricot kernel oil, available under the registered trademark Labrafil® M 1944 CS from Gattefossé; polyoxyethylene corn oil, available commercially as Labrafil® M 2125; propylene

25 9/11

glycol monoaurate, available commercially as Lauroglycol from Gattefosse; propylene glycol dicaprylate/caprate available commercially as Captex® 200 from Abitec or Miglyol® 840 from Condea Vista, polyglyceryl oleate available commercially as Piurol oleique from Gattefosse, sorbitan esters of fatty acids (e.g., Span® 20, Cril® 1, Cril® 4, available commercially from ICI and Croda), and glyceryl monooleate (Malsine, Pecaol); medium chain triglycerides (MCT, C8-C12) and long chain triglycerides (LCT, C14-C20) and mixtures of mono-, di-, and triglycerides, or lipophilic derivatives of fatty acids such as esters with alkyl alcohols; fractionated coconut oils, such as Miglyol® 812 which is a 56% caprylic (C8) and 38% capric (C10) triglyceride, Miglyol® 810 (68% C8 and 28% C10), Neobee® M5, Captex® 300, Captex® 355, and Crodamol® GTCC; (Miglyols are supplied by Condea Vista Inc. (Huls), Neobee® by Stepan Europe, Vorarpe, France, Captex by Abitec Corp., and Crodamol by Croda Corp); vegetable oils such as soybean, safflower, corn, olive, cottonseed, arachis, sunflowerseed, palm, or rapeseed; fatty acid esters of alkyl alcohols such as ethyl oleate and glyceryl monooleate. Other hydrophobic materials suitable for use as the lipophilic microphase-forming material include those listed in Patel, U.S. Patent No. 6,294,192 as "hydrophobic surfactants." Exemplary classes of hydrophobic materials include: fatty alcohols; polyoxyethylene alkylethers; fatty acids; glycerol fatty acid monoesters; glycerol fatty acid diesters; acetylated glycerol fatty acid monoesters; acetylated glycerol fatty acid diesters, lower alcohol fatty acid esters; polyethylene glycol fatty acid esters; polyethylene glycol glycerol fatty acid esters; polypropylene glycol fatty acid esters; polyoxyethylene glycerides; lactic acid derivatives of monoglycerides; lactic acid derivatives of diglycerides; propylene glycol diglycerides; sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters; polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers; transesterified vegetable oils; sterols; sterol derivatives; sugar esters; sugar ethers; sucroglycerides; polyoxyethylene vegetable oils; polyoxyethylene hydrogenated vegetable oils; reaction products of polyols and at least one member of the group consisting of fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols; and mixtures thereof. Mixtures of relatively hydrophilic materials, such as those termed herein as "amphiphilic" or in Patel as "hydrophilic surfactants" and the above hydrophobic materials are particularly suitable. Specifically, the mixtures of hydrophobic surfactants and hydrophilic surfactants disclosed by Patel are suitable and for many compositions, preferred. However, unlike Patel, mixtures that include triglycerides as a hydrophobic component are also suitable.

In one embodiment, the lipophilic microphase-forming material is selected from the group consisting of polyglycolized glycerides (GELUCIREs); polyethylene (40 or 60) hydrogenated castor oil (available under the trademarks CREMOPHOR® RH40 and RH60 from BASF); polyoxyethylene (35) castor oil (CREMOPHOR® EL); polyethylene (60)

25
26

- hydrogenated castor oil (Nikkol HCO-60); alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (Vitamin E TPGS); glyceryl PEG 8 caprylate/caprate (available commercially under the registered trademark LABRASOL® from Gattefossé); PEG 32 glyceryl laurate (sold commercially under the registered trademark GELUCIRE 44/14 by Gattefossé);
- 5 polyoxyethylene fatty acid esters (available commercially under the registered trademark MYRJ from ICI); polyoxyethylene fatty acid ethers (available commercially under the registered trademark BRIJ from ICI); polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers (PLURONICs, LUTROLs); polyoxyethylene alkyl ethers (CREMOPHOR A, BRIJ); long-chain fatty alcohols (stearyl alcohol, cetyl alcohol, cetostearyl alcohol); long-chain fatty acids (stearic acid); polyoxyethylene 8 apricot kernel oil, available under the registered trademark
- 10 Labrafil® M 1844 CS from Gattefossé; polyoxyethylene corn oil, available commercially as Labrafil® M 2125; propylene glycol monolaurate, available commercially as Lauroglycol from Gattefossé; polyglyceryl oleate available commercially as Plurol oleique from Gattefossé; triglycerides, including medium chain triglycerides (MCT, C₆-C₁₂) and long chain triglycerides (LCT, C₁₄-C₂₂); fractionated coconut oils, such as Miglyol® 812 which is a 56% caprylic (C₈) and 36% capric (C₁₀) triglyceride, Miglyol® 810 (65% C₈ and 25% C₁₀), Neobee® M5, Captex® 300, Captex® 355, and Crodamol® GTCC; (Miglyols are supplied by Condea Vista Inc. [Huls], Neobee® by Stepan Europe, Voreppe, France, Captex by Abitec Corp., and Crodamol by Croda Corp); vegetable oils such as soybean, safflower, corn, olive, cottonseed,
- 20 arachis, sunflowerseed, palm, or rapeseed; polyoxyethylene alkylethers; fatty acids; lower alcohol fatty acid esters; polyethylene glycol fatty acid esters; polyethylene glycol glycerol fatty acid esters; polypropylene glycol fatty acid esters; polyoxyethylene glycerides; lactic acid derivatives of monoglycerides; lactic acid derivatives of diglycerides; propylene glycol diglycerides; transesterified vegetable oils; sterols; sterol derivatives; sugar esters; sugar
- 25 ethers; sucroglycerides; polyoxyethylene vegetable oils; polyoxyethylene hydrogenated vegetable oils; reaction products of polyols and at least one member of the group consisting of fatty acids, glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and sterols; and mixtures thereof.

- Especially preferred lipophilic microphase-forming materials include mixtures of
- 30 polyethoxylated castor oils and medium-chain glyceryl mono-, di-, and/or tri-alkylates, (such as mixtures of CREMOPHOR RH40 and CAPMUL MCM), mixtures of polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters and medium-chain glyceryl mono-, di-, and/or tri-alkylates, (such as mixtures of TWEEN 80 and CAPMUL MCM), mixtures of polyethoxylated castor oils and medium-chain glyceryl mono-, di-, and/or tri-alkylates, (such as mixtures of CREMOPHOR
- 35 RH40 and ARLACEL 20), mixtures of sodium taurocholic acid and palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholine and other natural or synthetic phosphatidylcholines, and mixtures

96
27

of polyglycolized glycerides and medium-chain glyceryl mono-, di-, and/or tri-alkylates, (such as mixtures of Gelucire 44/14 and CAPMUL MCM).

Yet another solubility-improved form of ziprasidone is ziprasidone in amorphous form. Preferably, at least a major portion of the ziprasidone is amorphous. By "amorphous" is meant simply that the ziprasidone is in a non-crystalline state. As used herein, the term "a major portion" of means that at least 80 wt% of the drug in the dosage form is in the amorphous form, rather than the crystalline form. Preferably, the ziprasidone is substantially amorphous. As used herein, "substantially amorphous" means that the amount of ziprasidone in crystalline form does not exceed about 25 wt%. More preferably, the ziprasidone is "almost completely amorphous," meaning that the amount of ziprasidone in the crystalline form does not exceed about 10 wt%. Amounts of crystalline ziprasidone may be measured by Powder X-Ray Diffraction (PXRD), Scanning Electron Microscope (SEM) analysis, differential scanning calorimetry (DSC), or any other standard quantitative measurement.

The amorphous form of ziprasidone may be in any form in which ziprasidone is amorphous. Examples of amorphous forms of ziprasidone include solid amorphous dispersions of ziprasidone in a polymer, such as disclosed in commonly assigned US published patent application 2002/0008494A1 herein incorporated by reference. Alternatively, ziprasidone may be adsorbed in amorphous form on a solid substrate, such as disclosed in commonly assigned US published patent application 2003/0054037A1, herein incorporated by reference. As yet another alternative, amorphous ziprasidone may be stabilized using a matrix material, such as disclosed in commonly assigned US Patent application 2003/0104083A1, herein incorporated by reference.

Another solubility-improved form of ziprasidone is ziprasidone in a semi-ordered state, such as disclosed in commonly assigned US Provisional Patent Application Serial No. 60/403,087 filed August 12, 2002, herein incorporated by reference.

Several methods, such as an *in vitro* dissolution test or a membrane permeation test may be used to determine if a form of ziprasidone is a solubility-improved form and the degree of solubility improvement. An *in vitro* dissolution test may be performed by adding the solubility-improved form of ziprasidone to a dissolution test media, such as model fasted duodenal (MFD) solution, phosphate buffered saline (PBS) solution, simulated intestinal buffer solution, or water and agitating to promote dissolution. An appropriate PBS solution is an aqueous solution comprising 20 mM Na_2HPO_4 , 47 mM KH_2PO_4 , 87 mM NaCl, and 0.2 mM KCl, adjusted to pH 6.5 with NaOH. An appropriate MFD solution is the same PBS solution wherein there is also present 7.3 mM sodium taurocholic acid and 1.4 mM of 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholine. Appropriate simulated intestinal buffer

28

- solutions include (1) 50 mM NaH_2PO_4 and 2 wt% sodium lauryl sulfate, adjusted to pH 7.5, (2) 50 mM NaH_2PO_4 and 2 wt% sodium lauryl sulfate, adjusted to pH 8.5, and (3) 8 mM NaH_2PO_4 , 150 mM NaCl, and 2 wt% sodium lauryl sulfate, adjusted to pH 6.5. Water is a preferred dissolution media for some fast precipitating salts. In one method for evaluating whether the form is a solubility-improved form, the solubility-improved form of ziprasidone when tested in an *in vitro* dissolution test meets at least one, and preferably both, of the following conditions. The first condition is that the solubility-improved form provides a higher maximum dissolved drug concentration (MDC) of ziprasidone in the *in vitro* dissolution test relative to a control composition consisting of the crystalline free base form of ziprasidone. That is, once the solubility-improved form is introduced into a use environment, the solubility-improved form provides a higher aqueous concentration of dissolved ziprasidone relative to the control composition. The control composition is the bulk crystalline form of ziprasidone free base alone. It is important to note that the solubility-improved form is dissolution tested independently of the dosage form so that the sustained release means do not interfere with evaluation of the degree of solubility improvement. Preferably, the solubility-improved form provides an MDC of ziprasidone in aqueous solution that is at least 1.25-fold that of the control composition, more preferably at least 2-fold, and most preferably at least 3-fold. For example, if the MDC provided by the test composition is 22 $\mu\text{g/ml}$, and the MDC provided by the control composition is 2 $\mu\text{g/ml}$, the solubility-improved form provides an MDC that is 11-fold that provided by the control composition.

- The second condition is that the solubility-improved form provides a higher dissolution area under the concentration versus time curve (AUC) of dissolved ziprasidone in the *in vitro* dissolution test relative to a control composition consisting of an equivalent amount of crystalline ziprasidone free base alone. More specifically, in the *in vitro* use environment, the solubility-improved form provides an AUC for any 90-minute period from about 0 to about 270 minutes following introduction to the use environment that is at least 1.25-fold that of the control composition described above. Preferably, the AUC provided by the composition is at least 2-fold, more preferably at least 3-fold that of the control composition.

- An *in vitro* test to evaluate enhanced ziprasidone concentration in aqueous solution can be conducted by (1) adding with agitation a sufficient quantity of control composition, that is, the crystalline ziprasidone free base alone, to the *in vitro* test medium, such as an MFD, PBS, or simulated intestinal buffer solution, to achieve equilibrium concentration of ziprasidone; (2) in a separate test, adding with agitation a sufficient quantity of test composition (e.g., the solubility-improved form) in the same test medium, such that if all ziprasidone dissolved, the theoretical concentration of ziprasidone would exceed the equilibrium concentration provided by crystalline ziprasidone free base by a factor of at least

29

2, and preferably by a factor of at least 10; and (3) comparing the measured MDC and/or aqueous AUC of the test composition in the test medium with the equilibrium concentration, and/or with the aqueous AUC of the control composition. In conducting such a dissolution test, the amount of test composition or control composition used is an amount such that if all of ziprasidone dissolved, the ziprasidone concentration would be at least 2-fold, preferably at least 10-fold, and most preferably at least 100-fold that of the equilibrium concentration.

The concentration of dissolved ziprasidone is typically measured as a function of time by sampling the test medium and plotting ziprasidone concentration in the test medium vs. time so that the MDC can be ascertained. The MDC is taken to be the maximum value of dissolved ziprasidone measured over the duration of the test. The aqueous AUC is calculated by integrating the concentration versus time curve over any 90-minute time period between the time of introduction of the composition into the aqueous use environment (when time equals zero) and 270 minutes following introduction to the use environment (when time equals 270 minutes). Typically, when the composition reaches its MDC rapidly, (in less than about 30 minutes), the time interval used to calculate AUC is from time equals zero to time equals 90 minutes. However, if the AUC of a composition over any 90-minute time period described above meets the criterion of this invention, then the ziprasidone is considered to be in a solubility-improved form.

To avoid large drug particulates that would give an erroneous determination, the test solution is either filtered or centrifuged. "Dissolved drug" is typically taken as that material that either passes a 0.45 μm syringe filter or, alternatively, the material that remains in the supernatant following centrifugation. Filtration can be conducted using a 13 mm, 0.45 μm polyvinylidene difluoride syringe filter sold by Scientific Resources under the trademark TITAN®. Centrifugation is typically carried out in a polypropylene microcentrifuge tube by centrifuging at 13,000 G for 80 seconds. Other similar filtration or centrifugation methods can be employed and useful results obtained. For example, using other types of microfilters may yield values somewhat higher or lower (± 10 -40%) than that obtained with the filter specified above but will still allow identification of preferred solubility-improved forms. It should be recognized that this definition of "dissolved drug" encompasses not only monomeric solvated drug molecules but also a wide range of species such as polymer/drug assemblies that have submicron dimensions such as drug aggregates, aggregates of mixtures of polymer and drug, micelles, polymeric micelles, colloidal particles or nanocrystals, polymer/drug complexes, and other such drug-containing species that are present in the filtrate or supernatant in the specified dissolution test.

In another method for evaluation of whether a drug form is a solubility-improved form, the dissolution rate of the solubility improved form is measured and compared to the

30

dissolution rate of the free base form of ziprasidone having an average particle size of 10 μm . The dissolution rate may be tested in any appropriate dissolution media, such as PBS solution, MFD solution, simulated intestinal buffer solution, or distilled water. Distilled water is a preferred dissolution media for salt forms that rapidly precipitate. The dissolution rate of the solubility-improved form is greater than the dissolution rate of the free base form of ziprasidone having an average particle size of 10 μm . Preferably, the dissolution rate is 1.25-fold that of the free base form of ziprasidone, more preferably at least 2-fold that of the free base, and even more preferably at least 3-fold that of the free base.

Alternatively, an *in vitro* membrane-permeation test may be used to determine if ziprasidone is in a solubility-improved form. In this test, the solubility-improved form is placed in, dissolved in, suspended in, or otherwise delivered to the aqueous solution to form a feed solution. The aqueous solution can be any physiologically relevant solution, such as an MFD or PBS or simulated intestinal buffer solution, as described above. After forming the feed solution, the solution may be agitated to dissolve or disperse the solubility-improved form therein or may be added immediately to a feed solution reservoir. Alternatively, the feed solution may be prepared directly in a feed solution reservoir. Preferably, the feed solution is not filtered or centrifuged after administration of the solubility-improved form prior to performing the membrane-permeation test.

The feed solution is then placed in contact with the feed side of a microporous membrane, the feed side surface of the microporous membrane being hydrophilic. The portion of the pores of the membrane that are not hydrophilic are filled with an organic fluid, such as a mixture of decanol and decane, and the permeate side of the membrane is in fluid communication with a permeate solution comprising the organic fluid. Both the feed solution and the organic fluid remain in contact with the microporous membrane for the duration of the test. The length of the test may range from several minutes to several hours or even days.

The rate of transport of drug from the feed solution to the permeate solution is determined by measuring the concentration of drug in the organic fluid in the permeate solution as a function of time or by measuring the concentration of drug in the feed solution as a function of time, or both. This can be accomplished by methods well known in the art, including by use of ultraviolet/visible (UV/Vis) spectroscopic analysis, high-performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography (GC), nuclear magnetic resonance (NMR), infra red (IR) spectroscopic analysis, polarized light, density, and refractive index. The concentration of drug in the organic fluid can be determined by sampling the organic fluid at discrete time points and analyzing for drug concentration or by continuously analyzing the concentration of drug in the organic fluid. For continuous analysis, UV/Vis probes may be

30
31

used, as can flow-through cells. In all cases, the concentration of drug in the organic fluid is determined by comparing the results against a set of standards, as well known in the art.

From these data, the maximum flux of drug across the membrane is calculated by multiplying the maximum slope of the concentration of drug in the permeate solution versus time plot by the permeate volume and dividing by the membrane area. This maximum slope is typically determined during the first 10 to 90 minutes of the test, where the concentration of drug in the permeate solution often increases at a nearly constant rate following a short time lag of a few minutes. At longer times, as more of the drug is removed from the feed solution, the slope of the concentration versus time plot decreases. Often, the slope approaches zero as the driving force for transport of drug across the membrane approaches zero; that is, the drug in the two phases approaches equilibrium. The maximum flux is determined either from the linear portion of the concentration versus time plot, or is estimated from a tangent to the concentration versus time plot at time where the slope is at its highest value if the curve is non-linear. Further details of this membrane-permeation test are presented in co-pending U.S. Patent Application Serial No. 60/557,897, entitled "Method and Device for Evaluation of Pharmaceutical Compositions," filed March 30, 2004 (attorney Docket No. PC25868), incorporated herein by reference.

A typical *in vitro* membrane-permeation test to evaluate solubility-improved drug forms can be conducted by (1) administering a sufficient quantity of test composition (that is, the solubility-improved ziprasidone) to a feed solution, such that if all of the drug dissolved, the theoretical concentration of drug would exceed the equilibrium concentration of the drug by a factor of at least 2; (2) in a separate test, adding an equivalent amount of control composition (that is, crystalline ziprasidone free base) to an equivalent amount of test medium; and (3) determining whether the measured maximum flux of drug provided by the test composition is at least 1.25-fold that provided by the control composition. A composition is a solubility-improved form of ziprasidone if, when dosed to an aqueous use environment, it provides a maximum flux of drug in the above test that is at least about 1.25-fold the maximum flux provided by the control composition. Preferably, the maximum flux provided by the compositions are at least about 1.5-fold, more preferably at least about 2-fold, and even more preferably at least about 3-fold that provided by the control composition.

RELEASE PROFILE

The sustained release oral dosage forms release at least a portion of the ziprasidone from the dosage form after about 2 hours after administration to a use environment. In other words, the dosage forms do not release all of the ziprasidone immediately. By "immediate release" is meant that a dosage form releases greater than 90 wt% of all of the ziprasidone in the dosage form within the first two hours following administration. In one embodiment, the

3A
32

sustained release dosage form releases no greater than 80 wt% of the ziprasidone from the dosage form during the first 2 hours after administration to an *in vitro* use environment. In other embodiments, the dosage form releases no greater than 80 wt%, no greater than 70 wt%, or even no greater than about 60 wt% of the ziprasidone during the first 2 hours after administration to a use environment. The time to release at least 80 wt% of ziprasidone from the dosage form may be at least 4 hours, at least 6 hours, at least 8 hours, at least 10 hours, or even at least 12 hours. By "release" is meant the amount of ziprasidone that exits or is released by the dosage form, rather than the amount of ziprasidone that is dissolved in the use environment. Thus, for example, the dosage form may release ziprasidone that is crystalline (not dissolved) into the use environment, which then dissolves subsequent to release.

An *in vitro* test may be used to determine whether a dosage form releases at least a portion of the ziprasidone from the dosage form after about 2 hours after administration to a use environment. *In vitro* tests are well known in the art. The *in vitro* tests are designed to approximate the behavior of the dosage form *in vivo*. One such test is a "residual test," which is performed as follows. A plurality of dosage forms are each placed into separate stirred USP type 2 dissolution flasks containing 900 mL of 0.05 M sodium dihydrogen phosphate, pH 6.5, with 2 wt% sodium lauryl sulfate, at 37°C simulating an intestinal environment. The dosage form is placed in the dissolution medium, and the medium is stirred using paddles that rotate at a rate of 75 rpm. When the dosage form is in the form of a tablet, capsule or other solid dosage form, the dosage form may be placed in a wire support to keep the dosage form off of the bottom of the flask, so that all of its surfaces are exposed to the dissolution media. After a given time interval, a dosage form is removed from a flask, material adhering to the surface is wiped away from the surface of the dosage form, and the dosage form cut in half and placed in 100 mL of a recovery solution as follows. For the first two hours, the dosage form is stirred in 25 mL acetone or other solvent suitable to dissolve any coating on the dosage form. Next, 75 mL of methanol is added and stirring continued overnight at ambient temperature to dissolve the drug remaining in the dosage form. Approximately 2 mL of the recovery solution is removed and centrifuged, and 250 μ L of supernatant added to an HPLC vial and diluted with 750 μ L methanol. Residual drug is then analyzed by HPLC. HPLC analysis is performed using a Zorbax Rx-C8 Ralliance column. The mobile phase consists of 55% 50 mM potassium dihydrogen phosphate, pH 6.5 and 45% acetonitrile. UV absorbance is measured at 315 nm. The amount of drug remaining in the dosage form is subtracted from the total drug initially present in the dosage form to obtain the amount released at each time interval.

9/33

The dosage forms of the present invention may also be evaluated using a so-called "direct" test, where the dosage form is placed into a stirred USP type 2 dissolution flask containing 900 mL of 0.05 M sodium dihydrogen phosphate, pH 6.5, with 2 wt% sodium lauryl sulfate, at 37°C simulating an intestinal environment as previously described. The dosage form is placed in a wire support in the dissolution medium, and the medium is stirred using paddles that rotate at a rate of 75 rpm. Samples of the dissolution medium are taken at periodic intervals, for example, by using a VanKel VK8000 autosampling discette with automatic receptor solution replacement. The concentration of released drug in the dissolution medium is then determined by HPLC, as described above. (In some cases the released ziprasidone may not be sufficiently solubilized to be completely dissolved. In such cases, the released suspended ziprasidone contained in the sample is dissolved and then assayed). The mass of released drug in the dissolution medium is then calculated from the concentration of drug in the medium and the volume of the medium, and expressed as a percentage of the mass of drug originally present in the dosage form.

In some embodiments, the sustained release dosage form may provide certain blood levels of ziprasidone following administration.

In one aspect, the sustained release dosage form provides a steady state minimum blood ziprasidone concentration. The sustained release dosage form provides a minimum steady state blood ziprasidone concentration in the blood (C_{min}) of at least 20 ng/ml after administration in the fed state either once or twice a day. By "steady state" is meant the state achieved after administration of the dosage form over a sufficient period of time (e.g., from three days to a week) so that the maximum and minimum ziprasidone concentrations in the blood have plateaued (that is, reached a relatively constant value). (Of course, reference to administration of a dosage form means dosage forms having the same composition are administered once or twice a day to achieve steady state, and not that a single dosage form is repeatedly administered). Preferably, the sustained release dosage form provides a steady state minimum concentration of ziprasidone in the blood of at least 30 ng/ml, and more preferably at least 50 ng/ml.

The sustained release dosage forms also limit the maximum steady state blood ziprasidone concentration (C_{max}). The sustained release dosage form provides a maximum steady state blood ziprasidone concentration in the blood of less than 330 ng/ml after administration in the fed state when administered either once or twice a day. Preferably, the sustained release dosage form provides a steady state maximum concentration of ziprasidone in the blood of less than 265 ng/ml, and more preferably less than 200 ng/ml.

In a preferred embodiment, the dosage form limits the steady state ratio of C_{max} to C_{min} . In one embodiment, when the sustained release dosage form is dosed twice per day,

25
34

the sustained release dosage form provides a steady state ratio of the maximum concentration of ziprasidone in the blood (C_{max}) to the minimum concentration of ziprasidone in the blood (C_{min}) that is less than about 2.6. By keeping the ratio of C_{max} to C_{min} low, the sustained release dosage form may provide a more uniform patient response, and may

5 reduce or mitigate side effects relative to an immediate release dosage form containing the same amount of ziprasidone. In a more preferred embodiment, the steady state ratio of C_{max} to C_{min} is less than about 2.4, and even more preferably less than about 2.2, when dosed twice per day. In another embodiment, when dosed only once per day, the sustained release dosage form provides a steady state ratio of the maximum concentration of ziprasidone in the

10 blood (C_{max}) to the minimum concentration of ziprasidone in the blood (C_{min}) that is less than about 12. In a more preferred embodiment, the steady state ratio of C_{max} to C_{min} is less than about 10, and even more preferably is less than about 8 when dosed only once per day.

In another aspect, the sustained release dosage form provides a steady state area under the concentration of ziprasidone in the blood versus time curve after administration in

15 the fed state. For those dosage forms that are administered twice daily, the steady state $AUC_{0-\tau}$ (where τ is the dosing interval) is preferably at least 240 ng-hr/ml, more preferably at least 420 ng-hr/ml, and even more preferably at least 600 ng-hr/ml. For those dosage forms administered once per day, the sustained release dosage form preferably provides a steady state $AUC_{0-\tau}$ after administration in the fed state that is at least 480 ng-hr/ml, more preferably

20 at least 840 ng-hr/ml, and even more preferably at least 1200 ng-hr/ml.

In some embodiments, the sustained release dosage forms may provide improvement relative to the IR oral capsule.

In one aspect, the sustained release dosage form reduces the steady state ratio of C_{max} to C_{min} relative to that provided by a control IR oral capsule when administered at the

25 same dosing interval. By "control IR oral capsule" is meant the commercially available GEODON™ capsules for oral administration manufactured by Pfizer, Inc. containing the same amount of active ziprasidone. GEODON™ capsules contain ziprasidone hydrochloride monohydrate, lactose, pregelatinized starch, and magnesium stearate. (If the commercial GEODON capsule is unavailable, the control IR oral capsule means a capsule that releases

30 greater than 95 wt% of ziprasidone within two hours following administration to the dissolution test media described in the dissolution test exemplified in the *In Vitro* Release Tests of the Examples as reported in Table 6). More preferably, the steady state ratio of C_{max} to C_{min} provided by the sustained release dosage form is less than 90% that of the control immediate release oral capsule, and even more preferably is less than 80% that of the control immediate

35 release oral capsule. Lowering the steady state ratio of C_{max} to C_{min} has the advantage of allowing the sustained release dosage forms to either contain greater amounts of ziprasidone

34
35

(relative to the IR oral capsule) and result in higher doses without increasing the maximum ziprasidone blood concentrations, or contain the same amount of ziprasidone (relative to the IR oral capsule) but lower the maximum ziprasidone blood concentration.

It is also desired that while the dosage forms reduce the ratio of C_{max} to C_{min} , the dosage forms do not substantially decrease the relative bioavailability of ziprasidone. Thus, in yet another aspect, the sustained release dosage forms of the present invention preferably provide a relative bioavailability when administered to a human patient in the fed state of at least 50% relative to a control IR oral capsule containing the same amount of ziprasidone. In a more preferred embodiment, the sustained release dosage form may provide a relative bioavailability of at least 60% relative to the immediate release capsule. In an even more preferred embodiment, the sustained release dosage form provides a relative bioavailability is at least 70% relative to the immediate release capsule.

The C_{max} , C_{min} , C_{max}/C_{min} ratio, and relative bioavailability of ziprasidone provided by the sustained release dosage forms can be tested *in vivo* in humans using conventional methods for making such a determination. An *in vivo* test, such as a crossover study, may be used to determine the relative bioavailability of the sustained release dosage form compared with the control IR oral capsule containing the same amount of active ziprasidone. In an *in vivo* crossover study a test sustained release dosage form is dosed to half a group of test subjects and, after an appropriate washout period (e.g., one week) the same subjects are dosed with the control IR oral capsule that consists of an equivalent quantity of ziprasidone. The other half of the group is dosed with the IR oral capsule first, followed by the test sustained release dosage form. The relative bioavailability is measured as the concentration of ziprasidone in the blood (serum or plasma) versus time area under the curve (AUC) determined for the test group divided by the AUC in the blood provided by the control IR oral capsule. Preferably, this test/control ratio is determined for each subject, and then the ratios are averaged over all subjects in the study. *In vivo* determinations of AUC can be made by plotting the serum or plasma concentration of drug along the ordinate (y-axis) against time along the abscissa (x-axis). Methods for determining the AUCs and the relative bioavailability of a dosage form are well known in the art. (The calculation of an AUC is a well-known procedure in the pharmaceutical arts and is described, for example, in Walling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1985)).

Ziprasidone blood concentrations and relative bioavailability are measured after administration of the sustained release dosage form and the immediate release control oral dosage form in the fed state. By "fed state" is meant after a meal as is known by those skilled in the art. For example, administration in the fed state may be administration after a "standard" breakfast consisting of 2 eggs fried in butter, 2 strips of bacon, 2 ounces of hash

36

brown potatoes, 2 slices of white toast with 2 pats of butter, and 240 mL of whole milk. The entire meal is to be consumed within 20 minutes prior to receiving the dosage form.

PRECIPITATION INHIBITORS

For those embodiments which release ziprasidone over a long period of time, particularly those that allow once a day administration of the sustained release dosage form, the sustained release dosage form releases ziprasidone in a form and manner that facilitates absorption from the lumen of the intestines. In these embodiments, the dosage form contains ziprasidone in a solubility-improved form, and a precipitation inhibitor to improve the concentration of dissolved ziprasidone in the use environment.

By a "precipitation inhibitor" is meant any material known in the art that is capable of slowing the rate at which ziprasidone crystallizes or precipitates from an aqueous solution that is supersaturated with ziprasidone. Precipitation inhibitors suitable for use in the sustained release dosage forms of the present invention should be inert, in the sense that they do not chemically react with ziprasidone in an adverse manner, be pharmaceutically acceptable, and have at least some solubility in aqueous solution at physiologically relevant pHs (e.g. 1-8). The precipitation inhibitor can be neutral or ionizable, and should have an aqueous-solubility of at least 0.1 mg/mL over at least a portion of the pH range of 1-8.

Precipitation inhibitors may be polymers or non-polymeric. Precipitation-inhibiting polymers suitable for use with the present invention may be cellulosic or non-cellulosic. The polymers may be neutral or ionizable in aqueous solution. Of these, ionizable and cellulosic polymers are preferred, with ionizable cellulosic polymers being more preferred.

A preferred class of polymers comprises polymers that are "amphiphilic" in nature, meaning that the polymer has hydrophobic and hydrophilic portions. The hydrophobic portion may comprise groups such as aliphatic or aromatic hydrocarbon groups. The hydrophilic portion may comprise either ionizable or non-ionizable groups that are capable of hydrogen bonding such as hydroxyls, carboxylic acids, esters, amines or amides.

One class of polymers suitable for use with the present invention comprises neutral non-cellulosic polymers. Exemplary polymers include: vinyl polymers and copolymers having substituents of hydroxyl, alkylalkoxy, or cyclic amide; polyvinyl alcohols that have at least a portion of their repeat units in the unhydrolyzed (vinyl acetate) form; polyvinyl alcohol polyvinyl acetate copolymers; polyvinyl pyrrolidone; polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers, also known as poloxamers; and polyethylene polyvinyl alcohol copolymers.

Another class of polymers suitable for use with the present invention comprises ionizable non-cellulosic polymers. Exemplary polymers include: carboxylic acid-functionalized vinyl polymers, such as the carboxylic acid functionalized polymethacrylates and carboxylic acid functionalized polyacrylates such as the EUDRAGITS® manufactured by

36
37

Degussa, of Malden, Massachusetts; amine-functionalized polyacrylates and polymethacrylates; proteins; and carboxylic acid functionalized starches such as starch glycolate.

5 Non-cellulosic polymers that are amphiphilic are copolymers of a relatively hydrophilic and a relatively hydrophobic monomer. Examples include acrylate and methacrylate copolymers, and polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers. Exemplary commercial grades of such copolymers include the EUDRAGITS, which are copolymers of methacrylates and acrylates, and the PLURONICS supplied by BASF, which are polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers.

10 A preferred class of polymers comprises ionizable and neutral cellulosic polymers with at least one ester- and/or ether-linked substituent in which the polymer has a degree of substitution of at least 0.1 for each substituent.

15 It should be noted that in the polymer nomenclature used herein, ether-linked substituents are recited prior to "cellulose" as the moiety attached to the ether group; for example, "ethylbenzoic acid cellulose" has ethoxybenzoic acid substituents. Analogously, ester-linked substituents are recited after "cellulose" as the carboxylate; for example, "cellulose phthalate" has one carboxylic acid of each phthalate moiety ester-linked to the polymer and the other carboxylic acid unreacted.

20 It should also be noted that a polymer name such as "cellulose acetate phthalate" (CAP) refers to any of the family of cellulosic polymers that have acetate and phthalate groups attached via ester linkages to a significant fraction of the cellulosic polymer's hydroxyl groups. Generally, the degree of substitution of each substituent group can range from 0.1 to 2.9 as long as the other criteria of the polymer are met. "Degree of substitution" refers to the average number of the three hydroxyls per saccharide repeat unit on the cellulose chain that have been substituted. For example, if all of the hydroxyls on the cellulose chain have been phthalate substituted, the phthalate degree of substitution is 3. Also included within each polymer family type are cellulosic polymers that have additional substituents added in relatively small amounts that do not substantially alter the performance of the polymer.

25 Amphiphilic celluloses comprise polymers in which the parent cellulosic polymer has a degree of substitution of at least one relatively hydrophobic substituent of at least 0.1. Hydrophobic substituents may be essentially any substituent that, if substituted to a high enough level or degree of substitution, can render the cellulosic polymer essentially aqueous insoluble. Examples of hydrophobic substituents include ether-linked alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, etc.; or ester-linked alkyl groups such as acetate, propionate, butyrate, etc.; and ether- and/or ester-linked aryl groups such as phenyl, benzoate, or phenylate. Hydrophilic regions of the polymer can be either those portions that are relatively

38

unsubstituted, since the unsubstituted hydroxyls are themselves relatively hydrophilic, or those regions that are substituted with hydrophilic substituents. Hydrophilic substituents include ether- or ester-linked nonionizable groups such as the hydroxy alkyl substituents hydroxyethyl, hydroxypropyl, and the alkyl ether groups such as ethoxyethoxy or methoxyethoxy. Particularly preferred hydrophilic substituents are those that are ether- or ester-linked ionizable groups such as carboxylic acids, thiocarboxylic acids, substituted phenoxy groups, amines, phosphates or sulfonates.

One class of cellulosic polymers comprises neutral polymers, meaning that the polymers are substantially non-ionizable in aqueous solution. Such polymers contain non-ionizable substituents, which may be either ether-linked or ester-linked. Exemplary ether-linked non-ionizable substituents include: alkyl groups, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, etc.; hydroxy alkyl groups such as hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, etc.; and aryl groups such as phenyl. Exemplary ester-linked non-ionizable substituents include: alkyl groups, such as acetate, propionate, butyrate, etc.; and aryl groups such as phenylate. However, when aryl groups are included, the polymer may need to include a sufficient amount of a hydrophilic substituent so that the polymer has at least some water solubility at any physiologically relevant pH of from 1 to 8.

Exemplary non-ionizable polymers that may be used as the polymer include: hydroxypropyl methyl cellulose acetate, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose, hydroxyethyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose acetate, and hydroxyethyl ethyl cellulose.

A preferred set of neutral cellulosic polymers are those that are amphiphilic. Exemplary polymers include hydroxypropyl methyl cellulose and hydroxypropyl cellulose acetate, where cellulosic repeat units that have relatively high numbers of methyl or acetate substituents relative to the unsubstituted hydroxyl or hydroxypropyl substituents constitute hydrophobic regions relative to other repeat units on the polymer.

A preferred class of cellulosic polymers comprises polymers that are at least partially ionizable at physiologically relevant pH and include at least one ionizable substituent, which may be either ether-linked or ester-linked. Exemplary ether-linked ionizable substituents include: carboxylic acids, such as acetic acid, propionic acid, benzoic acid, salicylic acid, alkoxybenzoic acids such as ethoxybenzoic acid or propoxybenzoic acid, the various isomers of alkoxyphthalic acid such as ethoxyphthalic acid and ethoxyisophthalic acid, the various isomers of alkoxy nicotinic acid such as ethoxynicotinic acid, and the various isomers of picolinic acid such as ethoxypicolinic acid, etc.; thiocarboxylic acids, such as thioacetic acid; substituted phenoxy groups, such as hydroxyphenoxy, etc.; amines, such as aminoethoxy, diethylaminoethoxy, trimethylaminoethoxy, etc.; phosphates, such as phosphate ethoxy; and

38
39

sulfonates, such as sulphonate ethoxy. Exemplary ester linked ionizable substituents include: carboxylic acids, such as succinate, citrate, phthalate, terephthalate, isophthalate, trimellitate, and the various isomers of pyridinedicarboxylic acid, etc.; thiocarboxylic acids, such as thiosuccinate; substituted phenoxy groups, such as amino salicylic acid; amines, such as natural or synthetic amino acids, such as alanine or phenylalanine; phosphates, such as acetyl phosphate; and sulfonates, such as acetyl sulfonate. For aromatic-substituted polymers to also have the requisite aqueous solubility, it is also desirable that sufficient hydrophilic groups such as hydroxypropyl or carboxylic acid functional groups be attached to the polymer to render the polymer aqueous soluble at least at pH values where any ionizable groups are ionized. In some cases, the aromatic group may itself be ionizable, such as phthalate or trimellitate substituents.

Exemplary cellulosic polymers that are at least partially ionized at physiologically relevant pHs include: hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose succinate, hydroxyethyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate phthalate, carboxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, carboxymethyl ethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate phthalate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, and ethyl picolinic acid cellulose acetate.

Exemplary cellulosic polymers that meet the definition of amphiphilic, having hydrophilic and hydrophobic regions include polymers such as cellulose acetate phthalate and cellulose acetate trimellitate where the cellulosic repeat units that have one or more acetate substituents are hydrophobic relative to those that have no acetate substituents or have one or more ionized phthalate or trimellitate substituents.

98
40

A particularly desirable subset of cellulosic ionizable polymers are those that possess both a carboxylic acid functional aromatic substituent and an alkylate substituent and thus are amphiphilic. Exemplary polymers include cellulose acetate phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, and ethyl picolinic acid cellulose acetate. .

Another particularly desirable subset of cellulosic ionizable polymers are those that possess a non-aromatic carboxylate substituent. Exemplary polymers include hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose succinate, hydroxyethyl cellulose acetate succinate, and carboxymethyl ethyl cellulose.

While, as listed above, a wide range of polymers may be used, the inventors have found that relatively hydrophobic polymers have shown the best performance as demonstrated by high MDC and AUC values. In particular, cellulosic polymers that are aqueous insoluble in their nonionized state but are aqueous soluble in their ionized state perform particularly well. A particular subclass of such polymers are the so-called "enteric" polymers, which include, for example, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), and carboxymethyl ethyl cellulose (CMEC). In addition, non-enteric grades of such polymers, as well as closely related cellulosic polymers, are expected to perform well due to the similarities in physical properties.

Thus, especially preferred polymers are hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, and carboxymethyl ethyl cellulose. The most preferred ionizable

41

cellulosic polymers are hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, and carboxymethyl ethyl cellulose.

While specific polymers have been discussed as being suitable for use in the compositions of the present invention, blends of such polymers may also be suitable. Thus the term "polymer" is intended to include blends of polymers in addition to a single species of polymer. In particular, it has been found that ionizable cellulosic polymers such as HPMCAS function best over particular pH ranges. For example, HPMCAS aqueous properties are a function of the degree of substitution of each of the substituents: hydroxypropoxy, methoxy, acetate, and succinate, as well as the pH of the use environment. For example, HPMCAS is manufactured by Shin-Etsu, and sold under the trade name AQOAT as three different grades that differ in their levels of substituents and therefore their properties as a function of pH. Thus, it has been found in *in vitro* tests, that the H grade of HPMCAS is preferred for inhibition of crystallization in a pH 6.5 use environment. The H grade of HPMCAS has 22-26 wt% methoxy, 6-10 wt% hydroxypropoxy, 10-14 wt% acetate, and 4-8 wt% succinate groups. At lower pH values, say 5 to 6, the M grade of HPMCAS is preferred. The M grade of HPMCAS has 21-25 wt% methoxy, 5-8 wt% hydroxypropoxy, 7-11 wt% acetate, and 10-14 wt% succinate groups. It has also been found that in a use environment where the pH may be variable, such as in the GI tract of a mammal, a mixture of two or more grades may be preferred. Specifically, the inventors have found that delivering a solubility improved form of ziprasidone, such as the chloride salt in micronized form, along with a crystallization inhibitor comprising a mixture of HPMCAS grades, such as a 1 to 1 mixture of the H grade and M grade of HPMCAS, to the GI tract of a mammal, yields excellent absorption of ziprasidone.

Another preferred class of polymers consists of neutralized acidic polymers. By "neutralized acidic polymer" is meant any acidic polymer for which a significant fraction of the "acidic moieties" or "acidic substituents" have been "neutralized"; that is, exist in their deprotonated form. By "acidic polymer" is meant any polymer that possesses a significant number of acidic moieties. In general, a significant number of acidic moieties would be greater than or equal to about 0.1 milliequivalents of acidic moieties per gram of polymer. "Acidic moieties" include any functional groups that are sufficiently acidic that, in contact with or dissolved in water, can at least partially donate a hydrogen cation to water and thus increase the hydrogen-ion concentration. This definition includes any functional group or "substituent," as it is termed when the functional group is covalently attached to a polymer, that has a pKa of less than about 10. Exemplary classes of functional groups that are included in the above description include carboxylic acids, thiocarboxylic acids, phosphates, phenolic groups, and sulfonates. Such functional groups may make up the primary structure

JH
42

of the polymer such as for polyacrylic acid, but more generally are covalently attached to the backbone of the parent polymer and thus are termed "substituents." Neutralized acidic polymers are described in more detail in commonly assigned copending US Patent Application Serial No. 10/175,566 entitled "Pharmaceutical Compositions of Drugs and Neutralized Acidic Polymers" filed June 17, 2002, the relevant disclosure of which is incorporated by reference.

In addition, the preferred polymers listed above, that is amphiphilic cellulosic polymers, tend to have greater precipitation-inhibiting properties relative to the other polymers of the present invention. Generally those precipitation-inhibiting polymers that have ionizable substituents tend to perform best. *In vitro* tests of compositions with such polymers tend to have higher MDC and AUC values than compositions with other polymers of the invention.

Several methods, such as an *in vitro* dissolution test or a membrane permeation test may be used to evaluate precipitation inhibitors and the degree of concentration enhancement provided by the precipitation inhibitors. An *in vitro* dissolution test may be performed by adding the solubility-improved form of ziprasidone together with the precipitation inhibitor to MFD or PBS or simulated intestinal buffer solution and agitating to promote dissolution. To evaluate the utility of precipitation inhibitors in use environments at other pH values, it may be desirable to use other similar dissolution media that have pH values adjusted to other values. For example, an acid such as HCl or H₃PO₄ may be added to PBS or MFD to adjust the pH of the solution to 6.0 or 5.0 and then used in the following dissolution tests. A solubility-improved form of ziprasidone together with the precipitation inhibitor, when tested in an *in vitro* dissolution test meets at least one, and preferably both, of the following conditions. The first condition is that the solubility-improved form and precipitation inhibitor provide a higher maximum dissolved drug concentration (MDC) of ziprasidone in the *in vitro* dissolution test relative to a control composition. The control composition consists of the solubility-improved form of ziprasidone alone (without the precipitation inhibitor). That is, once the solubility-improved form and the precipitation inhibitor are introduced into a use environment, the solubility-improved form and precipitation inhibitor provide a higher aqueous concentration of dissolved ziprasidone relative to the control composition. It is important to note that the solubility-improved form and precipitation inhibitor are dissolution tested independently of the dosage form so that the sustained release means do not interfere with evaluation of the degree of solubility improvement. Preferably, the solubility-improved form and precipitation inhibitor provide an MDC of ziprasidone in aqueous solution that is at least 1.25-fold that of the control composition, more preferably at least 2-fold, and most preferably at least 3-fold. For example, if the MDC provided by the test composition is 5 µg/ml, and the

X12
43

MDC provided by the control composition is 1 µg/ml, the test composition provides an MDC that is 5 fold that provided by the control composition.

The second condition is that the solubility-improved form and precipitation inhibitor provide a higher dissolution area under the concentration versus time curve (AUC) of dissolved ziprasidone in the *in vitro* dissolution test relative to a control composition. More specifically, in the use environment, the solubility-improved form and precipitation inhibitor provide an AUC for any 90-minute period of from about 0 to about 270 minutes following introduction to the use environment that is at least 1.25-fold that of the control composition. Preferably, the AUC provided by the composition is at least 2-fold, more preferably at least 3-fold that of the control composition.

Alternatively, an *in vitro* membrane-permeation test may be used to evaluate the precipitation inhibitor. In this test, described above, the solubility-improved form and precipitation inhibitor are placed in, dissolved in, suspended in, or otherwise delivered to the aqueous solution to form a feed solution. A typical *in vitro* membrane-permeation test to evaluate precipitation inhibitors can be conducted by (1) administering a sufficient quantity of test composition (that is, the solubility-improved ziprasidone and precipitation inhibitor) to a feed solution, such that if all of the drug dissolved, the theoretical concentration of drug would exceed the equilibrium concentration of the drug by a factor of at least 3; (2) in a separate test, adding an equivalent amount of control composition to an equivalent amount of test medium; and (3) determining whether the measured maximum flux of drug provided by the test composition is at least 1.25-fold that provided by the control composition. The solubility-improved form and precipitation inhibitor, when dosed to an aqueous use environment, provide a maximum flux of drug in the above test that is at least about 1.25-fold the maximum flux provided by the control composition. Preferably, the maximum flux provided by the test composition is at least about 1.5-fold, more preferably at least about 2-fold, and even more preferably at least about 3-fold that provided by the control composition.

The sustained-release dosage forms of this embodiment comprise a combination of a solubility-improved form of ziprasidone and a precipitation-inhibiting polymer. "Combination" as used herein means that the solubility-improved form and precipitation-inhibiting polymer may be in physical contact with each other or in close proximity but without the necessity of being physically mixed. For example, the combination may be in the form of a multi-layer tablet, as known in the art, wherein one or more layers comprises the solubility-improved form and one or more different layers comprises the precipitation-inhibiting polymer. Yet another example may constitute a coated tablet wherein either the solubility-improved form of the drug or the precipitation-inhibiting polymer or both may be present in the tablet core and the coating may comprise the solubility-improved form or the precipitation-inhibiting polymer or

283
44

both. Alternatively, the combination can be in the form of a simple dry physical mixture wherein both the solubility-improved form and precipitation-inhibiting polymer are mixed in particulate form and wherein the particles of each, regardless of size, retain the same individual physical properties that they exhibit in bulk. Any conventional method used to mix
5 the polymer and drug together such as physical mixing and dry or wet granulation, may be used.

The combination of solubility-improved form and precipitation inhibitor may be prepared by dry- or wet-mixing the drug or drug mixture with the precipitation inhibitor to form the composition. Mixing processes include physical processing as well as wet-granulation
10 and coating processes.

For example, mixing methods include convective mixing, shear mixing, or diffusive mixing. Convective mixing involves moving a relatively large mass of material from one part of a powder bed to another, by means of blades or paddles, revolving screw, or an inversion of the powder bed. Shear mixing occurs when slip planes are formed in the material to be
15 mixed. Diffusive mixing involves an exchange of position by single particles. These mixing processes can be performed using equipment in batch or continuous mode. Tumbling mixers (e.g., twin-shell) are commonly used equipment for batch processing. Continuous mixing can be used to improve composition uniformity.

Milling may also be employed to prepare the compositions of the present invention.
20 Milling is the mechanical process of reducing the particle size of solids (comminution). Because in some cases milling may alter crystalline structure and cause chemical changes for some materials, milling conditions are generally chosen which do not alter the physical form of the drug. The most common types of milling equipment are the rotary cutter, the hammer, the roller and fluid energy mills. Equipment choice depends on the characteristics of
25 the ingredients in the drug form (e.g., soft, abrasive, or friable). Wet- or dry-milling techniques can be chosen for several of these processes, also depending on the characteristics of the ingredients (e.g. drug stability in solvent). The milling process may serve simultaneously as a mixing process if the feed materials are heterogeneous. Conventional mixing and milling processes suitable for use in the present invention are discussed more fully in Lachman, et
30 al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (3rd Ed. 1988). The components of the compositions of this invention may also be combined by dry- or wet-granulating processes.

In addition to the physical mixtures described above, the compositions of the present invention may constitute any device or collection of devices that accomplishes the objective of delivering to the use environment both the drug and the precipitation inhibitor. Thus, in the
35 case of oral administration to a mammal, the dosage form may constitute a layered tablet wherein one or more layers comprise the drug and one or more other layers comprise the

JTH
4S

polymer. Alternatively, the dosage form may be a coated tablet wherein the tablet core comprises the drug and the coating comprises the polymer. In addition, the drug and the polymer may even be present in different dosage forms such as tablets or beads and may be administered simultaneously or separately as long as both the drug and polymer are administered in such a way that the drug and polymer can come into contact in the use environment. When the drug and the polymer are administered separately it is generally preferable to deliver the polymer prior to the drug.

In one preferred embodiment, the combination comprises particles of the solubility-improved form of ziprasidone coated with a precipitation-inhibiting polymer. The particles may be either ziprasidone crystals, or particles of some other solubility-improved form such as amorphous drug or a cyclodextrin complex. This embodiment finds particularly utility when it is desired to provide absorption of ziprasidone in the intestines, particularly the colon. Without wishing to be bound by theory, when the polymer and ziprasidone are released into the intestinal use environment, the polymer may begin to dissolve and gel prior to dissolution of the drug. Thus, as the drug dissolves into the intestinal use environment, the dissolved drug immediately encounters dissolved polymer surrounding the dissolved drug. This has the advantage of preventing nucleation of the drug, thus reducing the rate of precipitation of the drug.

The polymer may be coated around the ziprasidone crystals using any conventional method. A preferred method is a spray drying process. The term spray-drying is used conventionally and broadly refers to processes involving breaking up liquid mixtures or suspensions into small droplets (atomization) and rapidly removing solvent from the droplets in a container where there is a strong driving force for evaporation of solvent.

To coat the ziprasidone crystals by spray drying, first a suspension of ziprasidone crystals and dissolved polymer is formed in a solvent. The relative amounts of drug suspended in the solvent and polymer dissolved in the solvent are chosen to yield the desired drug to polymer ratio in the resulting particles. For example, if a particle having a drug to polymer ratio of 0.33 (25 wt% drug) is desired, then the spray solution comprises 1 part crystalline drug particles and 3 parts polymer dissolved in the solvent. The total solids content of the spray solution is preferably sufficiently high so that the spray solution results in efficient production of the particles. The total solids content refers to the amount of solid drug, dissolved polymer and other excipients dissolved in the solvent. For example, to form a spray solution having a 5 wt% dissolved solids content and which results in a particle having a 25 wt% drug loading, the spray solution would comprise 1.25 wt% drug, 3.75 wt% polymer and 95 wt% solvent. To achieve good yield, the spray solution preferably has a solids content of at least 3 wt%, more preferably at least 5 wt%, and even more preferably at least 10 wt%.

45
40

However, the dissolved solids content should not be too high, or else the spray solution may be too viscous to atomize efficiently into small droplets.

Often it is desirable for the particle size of the ziprasidone to be relatively small. This promotes satisfactory coating of the ziprasidone particles by the polymer. Thus, it is generally preferred for the ziprasidone particles to have a volume average diameter of less than about 10 μm and preferably less than about 5 μm .

The solvent is chosen based on the following characteristics: (1) the drug is insoluble or only slightly soluble in the solvent; (2) the polymer is soluble in the solvent; and (3) the solvent is relatively volatile. Preferred solvents include alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, iso-propanol, and butanol; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone and methyl iso-butyl ketone; esters such as ethyl acetate and propylacetate; and various other solvents such as acetonitrile, methylene chloride, toluene, THF, cyclic ethers, and 1,1,1-trichloroethane. A preferred solvent is acetone. Mixtures of solvents may also be used, as can mixtures with water as long as the polymer is sufficiently soluble to make the spray-drying process practicable. In some cases it may be desired to add a small amount of water to aid solubility of the polymer in the spray solution.

Spray drying to form polymer coatings around drug particles is well known and is described in, for example, U.S. Patent No. 4,787,789, U.S. Patent No. 5,013,537, and U.S. published patent application 2002/0084108A1, herein incorporated by reference.

Alternatively, the polymer may be coated around the drug crystals using a rotary disk atomizer, as described in US Patent No. 4,875,140, herein incorporated by reference.

Alternatively, the precipitation-inhibiting polymer may be sprayed onto the drug particles in a high shear mixer or a fluid bed.

The amount of precipitation inhibitor may vary widely. In general, the amount of precipitation inhibitor should be sufficient to provide concentration-enhancement of the drug relative to a control composition consisting of the drug alone as described above. The weight ratio of solubility-improved form to precipitation inhibitor may range from 100 to 0.01. Where the precipitation inhibitor is a polymer, good results are generally achieved where the polymer to drug weight ratio is at least 0.33 (at least 25 wt% polymer), more preferably at least 0.68 (at least 40 wt% polymer), and even more preferably at least 1 (at least 50 wt% polymer). However, since it is desired to limit the size of the dosage form, the amount of precipitation inhibitor may be less than the amount that provides the greatest degree of concentration enhancement.

47

SUSTAINED-RELEASE MEANS

The oral dosage forms of the present invention provide sustained-release of ziprasidone. The means for providing sustained release of ziprasidone can be any dosage form or collection of dosage forms known in the pharmaceutical arts that allow delivery of a drug in a sustained manner. Exemplary dosage forms include erodible and non-erodible matrix sustained-release dosage forms, osmotic sustained-release dosage forms, multiparticulates, and enteric coated cores.

MATRIX SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORMS

In one embodiment, ziprasidone is incorporated into an erodible or non-erodible polymeric matrix sustained release dosage form. By an erodible matrix is meant aqueous-erodible or water-swellaible or aqueous-soluble in the sense of being either erodible or swellaible or dissolvable in pure water or requiring the presence of an acid or base to ionize the polymeric matrix sufficiently to cause erosion or dissolution. When contacted with the aqueous use environment, the erodible polymeric matrix imbibes water and forms an aqueous-swollen gel or "matrix" that entraps the ziprasidone. The aqueous-swollen matrix gradually erodes, swells, disintegrates, disperses or dissolves in the environment of use, thereby controlling the release of ziprasidone to the environment of use. Examples of such dosage forms are well known in the art. See, for example, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000. Examples of such dosage forms are also disclosed in commonly assigned pending U.S. Patent Application Serial No. 09/495,059 filed January 31, 2000 which claimed the benefit of priority of provisional patent application Serial No. 60/119,400 filed February 10, 1999, the relevant disclosure of which is herein incorporated by reference. Other examples are disclosed in US Patent No. 4,839,177 and US Patent No. 5,484,608, herein incorporated by reference.

The erodible polymeric matrix into which ziprasidone is incorporated may generally be described as a set of excipients that are mixed with ziprasidone that, when contacted with the aqueous environment of use imbibes water and forms a water-swollen gel or "matrix" that entraps the drug. Drug release may occur by a variety of mechanisms: the matrix may disintegrate or dissolve from around particles or granules of the drug; or the drug may dissolve in the imbibed aqueous solution and diffuse from the tablet, beads or granules of the dosage form. A key ingredient of this water-swollen matrix is the water-swellaible, erodible, or soluble polymer, which may generally be described as an osmopolymer, hydrogel or water-swellaible polymer. Such polymers may be linear, branched, or crosslinked. They may be homopolymers or copolymers. Although they may be synthetic polymers derived from vinyl, acrylate, methacrylate, urethane, ester and oxide monomers, they are most preferably

48

derivatives of naturally occurring polymers such as polysaccharides or proteins. Exemplary materials include hydrophilic vinyl and acrylic polymers, polysaccharides such as calcium alginate, polyethylene oxide (PEO), polyethylene glycol (PEG), polypropylene glycol (PPG). Exemplary naturally occurring polymers include naturally occurring polysaccharides such as chitin, chitosan, dextran and pullulan; gum agar, gum arabic, gum karaya, locust bean gum, gum tragacanth, carrageenans, gum ghatti, guar gum, xanthan gum and scleroglucan; starches such as dextrin and maltodextrin; hydrophilic colloids such as pectin; phospholipids such as lecithin; alginates such as ammonium alginate, sodium, potassium or calcium alginate, propylene glycol alginate; gelatin; collagen; and cellulose. By "cellulose" is meant a cellulose polymer that has been modified by reaction of at least a portion of the hydroxyl groups on the saccharide repeat units with a compound to form an ester-linked or an ether-linked substituent. For example, the cellulose ethyl cellulose has an ether linked ethyl substituent attached to the saccharide repeat unit, while the cellulose cellulose acetate has an ester linked acetate substituent.

A preferred class of cellulose for the erodible matrix comprises aqueous-soluble and aqueous-erodible cellulose such as ethyl cellulose (EC), methylethyl cellulose (MEC), carboxymethyl cellulose (CMC), carboxymethyl ethylcellulose (CMEC), hydroxyethyl cellulose (HEC), hydroxypropyl cellulose (HPC), cellulose acetate (CA), cellulose propionate (CPr), cellulose butyrate (CB), cellulose acetate butyrate (CAB), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate (HPMCAT), and ethylhydroxy ethylcellulose (EHEC). A particularly preferred class of such cellulose comprises various grades of low viscosity (MW less than or equal to 50,000 daltons) and high viscosity (MW greater than 50,000 daltons) HPMC. Commercially available low viscosity HPMC polymers include the Dow METHOCEL series E5, E15LV, E50LV and K100LY, while high viscosity HPMC polymers include E4MCR, E10MCR, K4M, K15M and K100M; especially preferred in this group are the METHOCEL (Trademark) K series. Other commercially available types of HPMC include the Shin Etsu METOLOSE 90SH series.

Although the primary role of the erodible matrix material is to control the rate of release of ziprasidone to the environment of use, the inventors have found that the choice of matrix material can have a large effect on the maximum drug concentration attained by the dosage form as well as the maintenance of a high drug concentration. In one embodiment, the matrix material is a precipitation-inhibiting polymer, as defined herein.

Other materials useful as the erodible matrix material include, but are not limited to, pullulan, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, glycerol fatty acid esters,

49

polyacrylamide, polyacrylic acid, copolymers of ethacrylic acid or methacrylic acid (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, New Jersey) and other acrylic acid derivatives such as homopolymers and copolymers of butylmethacrylate, methylmethacrylate, ethylmethacrylate, ethylacrylate, (2-dimethylaminoethyl)methacrylate, and (trimethylaminoethyl) methacrylate chloride.

The erodible matrix polymer may also contain a wide variety of additives and excipients known in the pharmaceutical arts, including osmopolymers, osmogens, solubility-enhancing or -retarding agents and excipients that promote stability or processing of the dosage form.

Alternatively, the sustained-release means may be a non-erodible matrix dosage form. In such dosage forms, ziprasidone in a solubility-improved form is distributed in an inert matrix. The drug is released by diffusion through the inert matrix. Examples of materials suitable for the inert matrix include insoluble plastics, such as copolymers of ethylene and vinyl acetate, methyl acrylate-methyl methacrylate copolymers, polyvinyl chloride, and polyethylene; hydrophilic polymers, such as ethyl cellulose, cellulose acetate, and crosslinked polyvinylpyrrolidone (also known as crospovidone); and fatty compounds, such as carnauba wax, microcrystalline wax, and triglycerides. Such dosage forms are described further in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition (2000).

Matrix sustained release dosage forms may be prepared by blending ziprasidone and other excipients together, and then forming the blend into a tablet, caplet, pill, or other dosage form formed by compressive forces. Such compressed dosage forms may be formed using any of a wide variety of presses used in the fabrication of pharmaceutical dosage forms. Examples include single-punch presses, rotary tablet presses, and multilayer rotary tablet presses, all well known in the art. See for example, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000. The compressed dosage form may be of any shape, including round, oval, oblong, cylindrical, or triangular. The upper and lower surfaces of the compressed dosage form may be flat, round, concave, or convex.

When formed by compression, the dosage form preferably has a "strength" of at least 5 Kiloponds (kp)/cm², and more preferably at least 7 kp/cm². Here, "strength" is the fracture force, also known as the tablet "hardness," required to fracture a tablet formed from the materials, divided by the maximum cross-sectional area of the tablet normal to that force. The fracture force may be measured using a Schleuniger Tablet Hardness Tester, Model 8D. The compression force required to achieve this strength will depend on the size of the tablet, but generally will be greater than about 5 kp. Friability is a well-known measure of a dosage form's resistance to surface abrasion that measures weight loss in percentage after subjecting the dosage form to a standardized agitation procedure. Friability values of from

JCA
So

0.8 to 1.0% are regarded as constituting the upper limit of acceptability. Dosage forms having a strength of greater than about 5 kpc/m² generally are very robust, having a friability of less than about 0.5%.

Other methods for forming matrix sustained-release dosage forms are well known in the pharmaceutical arts. See for example, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000.

OSMOTIC SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORMS

Alternatively, ziprasidone may be incorporated into an osmotic sustained release dosage form. Such dosage forms have at least two components: (a) the core which contains an osmotic agent and ziprasidone; and (b) a water permeable, non-dissolving and non-eroding coating surrounding the core, the coating controlling the influx of water to the core from an aqueous environment of use so as to cause drug release by extrusion of some or all of the core to the environment of use. The osmotic agent contained in the core of this dosage form may be an aqueous-swellaible hydrophilic polymer or it may be an osmogen, also known as an osmagent. The coating is preferably polymeric, aqueous-permeable, and has at least one delivery port which is pre-formed or formed *in situ*. Examples of such dosage forms are well known in the art. See, for example, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000. Examples of such dosage forms are also disclosed in U.S. Patent No. 6,706,283, the relevant disclosure of which is herein incorporated by reference.

In addition to ziprasidone, the core of the osmotic dosage form optionally includes an "osmotic agent." By "osmotic agent" is meant any agent that creates a driving force for transport of water from the environment of use into the core of the dosage form. Exemplary osmotic agents are water-swellaible hydrophilic polymers, and osmogens (or osmagens). Thus, the core may include water-swellaible hydrophilic polymers, both ionic and nonionic, often referred to as "osmopolymers" and "hydrogels." The amount of water-swellaible hydrophilic polymers present in the core may range from about 5 to about 80 wt%, preferably 10 to 50 wt%. Exemplary materials include hydrophilic vinyl and acrylic polymers, polysaccharides such as calcium alginate, polyethylene oxide (PEO), polyethylene glycol (PEG), polypropylene glycol (PPG), poly(2-hydroxyethyl methacrylate), poly(acrylic) acid, poly(methacrylic) acid, polyvinylpyrrolidone (PVP) and crosslinked PVP, polyvinyl alcohol (PVA), PVA/PVP copolymers and PVA/PVP copolymers with hydrophobic monomers such as methyl methacrylate, vinyl acetate, and the like, hydrophilic polyurethanes containing large PEO blocks, sodium croscarmellose, carrageenan, hydroxyethyl cellulose (HEC), hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), carboxymethyl cellulose (CMC) and carboxyethyl cellulose (CEC), sodium alginate, polycarbophil, gelatin, xanthan gum, and sodium starch glycolate. Other materials include hydrogels comprising

50

51

Interpenetrating networks of polymers that may be formed by addition or by condensation polymerization, the components of which may comprise hydrophilic and hydrophobic monomers such as those just mentioned. Preferred polymers for use as the water-swella-
5 ble hydrophilic polymers include PEO, PEG, PVP, sodium croscarmellose, HPMC, sodium starch glycolate, polyacrylic acid and crosslinked versions or mixtures thereof.

The core may also include an osmogen (or osmagent). The amount of osmogen present in the core may range from about 2 to about 70 wt%, preferably 10 to 50 wt%. Typical classes of suitable osmogens are water-soluble organic acids, salts and sugars that are capable of imbibing water to thereby effect an osmotic pressure gradient across the
10 barrier of the surrounding coating. Typical useful osmogens include magnesium sulfate, magnesium chloride, calcium chloride, sodium chloride, lithium chloride, potassium sulfate, sodium carbonate, sodium sulfite, lithium sulfate, potassium chloride, sodium sulfate, mannitol, xylitol, urea, sorbitol, inositol, raffinose, sucrose, glucose, fructose, lactose, citric acid, succinic acid, tartaric acid, and mixtures thereof. Particularly preferred osmogens are
15 glucose, lactose, sucrose, mannitol, xylitol and sodium chloride.

The core may include a wide variety of additives and excipients that enhance the performance of the dosage form or that promote stability, tableting or processing. Such additives and excipients include tableting aids, surfactants, water-soluble polymers, pH modifiers, fillers, binders, pigments, disintegrants, antioxidants, lubricants and flavorants.
20 Exemplary of such components are microcrystalline cellulose; metallic salts of acids such as aluminum stearate, calcium stearate, magnesium stearate, sodium stearate, and zinc stearate; pH control agents such as buffers, organic acids and organic acid salts and organic and inorganic bases; fatty acids, hydrocarbons and fatty alcohols such as stearic acid, palmitic acid, liquid paraffin, stearyl alcohol, and palmitol; fatty acid esters such as glyceryl
25 (mono- and di-) stearates, triglycerides, glyceryl (palmiticstearic) ester, sorbitan esters, such as sorbitan monostearate, saccharose monostearate, saccharose monopalmitate, and sodium stearyl fumarate; polyoxyethylene sorbitan esters; surfactants, such as alkyl sulfates such as sodium lauryl sulfate and magnesium lauryl sulfate; polymers such as polyethylene glycols, polyoxyethylene glycols, polyoxyethylene and polyoxypropylene ethers and their
30 copolymers, and polytetrafluoroethylene; and inorganic materials such as talc and dibasic calcium phosphate; cyclodextrins; sugars such as lactose and xylitol; and sodium starch glycolate. Examples of disintegrants are sodium starch glycolate (e.g., Explotab™), microcrystalline cellulose (e.g., Avicel™), microcrystalline silicified cellulose (e.g., ProSolv™), croscarmellose sodium (e.g., Ac-Di-Sol™).

35 One embodiment of an osmotic dosage form consists of one or more drug layers containing ziprasidone, and a sweller layer that comprises a water-swella-
ble polymer, with a

52

coating surrounding the drug layer and sweller layer. Each layer may contain other excipients such as tableting aids, osmogens, surfactants, water-soluble polymers and water-swellaable polymers.

Such osmotic delivery dosage forms may be fabricated in various geometries including bilayer, wherein the core comprises a drug layer and a sweller layer adjacent to each other; trilayer, wherein the core comprises a sweller layer "sandwiched" between two drug layers; and concentric, wherein the core comprises a central sweller composition surrounded by the drug layer.

The coating of such a tablet comprises a membrane permeable to water but substantially impermeable to drug and excipients contained within. The coating contains one or more exit passageways or ports in communication with the drug-containing layer(s) for delivering the drug composition. The drug-containing layer(s) of the core contains the drug composition (including optional osmogens and hydrophilic water-soluble polymers), while the sweller layer consists of an expandable hydrogel, with or without additional osmotic agents.

When placed in an aqueous medium, the tablet imbibes water through the membrane, causing the composition to form a dispensable aqueous composition, and causing the hydrogel layer to expand and push against the drug-containing composition, forcing the composition out of the exit passageway. The composition can swell, aiding in forcing the drug out of the passageway. Drug can be delivered from this type of delivery system either dissolved or dispersed in the composition that is expelled from the exit passageway.

The rate of drug delivery is controlled by such factors as the permeability and thickness of the coating, the osmotic pressure of the drug-containing layer, the degree of hydrophilicity of the hydrogel layer, and the surface area of the dosage form. Those skilled in the art will appreciate that increasing the thickness of the coating will reduce the release rate, while any of the following will increase the release rate: increasing the permeability of the coating; increasing the hydrophilicity of the hydrogel layer; increasing the osmotic pressure of the drug-containing layer; or increasing the dosage form's surface area.

Exemplary materials useful in forming the drug-containing composition, in addition to ziprasidone, include HPMC, PEO and PVP and other pharmaceutically acceptable carriers. In addition, osmogens such as sugars or salts, especially sucrose, lactose, xylitol, mannitol, or sodium chloride, may be added. Materials which are useful for forming the hydrogel layer include sodium CMC, PEO, poly (acrylic acid), sodium (polyacrylate), sodium croscarmellose, sodium starch glycolate, PVP, crosslinked PVP, and other high molecular weight hydrophilic materials. Particularly useful are PEO polymers having an average molecular weight from about 5,000,000 to about 7,500,000 daltons.

53

In the case of a bilayer geometry, the delivery port(s) or exit passageway(s) may be located on the side of the tablet containing the drug composition or may be on both sides of the tablet or even on the edge of the tablet so as to connect both the drug layer and the sweller layer with the exterior of the dosage form. The exit passageway(s) may be produced by mechanical means or by laser drilling, or by creating a difficult-to-coat region on the tablet by use of special tooling during tablet compression or by other means.

The osmotic dosage form can also be made with a homogeneous core surrounded by a semipermeable membrane coating, as in U.S. Patent 3,845,770. Ziprasidone can be incorporated into a tablet core and a semipermeable membrane coating can be applied via conventional tablet-coating techniques such as using a pan coater. A drug delivery passageway can then be formed in this coating by drilling a hole in the coating, either by use of a laser or mechanical means. Alternatively, the passageway may be formed by rupturing a portion of the coating or by creating a region on the tablet that is difficult to coat, as described above.

A particularly useful embodiment of an osmotic dosage form comprises: (a) a single-layer compressed core comprising: (i) ziprasidone, (ii) a hydroxyethylcellulose, and (iii) an osmagent, wherein the hydroxyethylcellulose is present in the core from about 2.0% to about 35% by weight and the osmagent is present from about 15% to about 70% by weight; (b) a water-permeable and drug-impermeable layer surrounding the core; and (c) at least one passageway within the layer (b) for delivering the drug to a fluid environment surrounding the tablet. In a preferred embodiment, the dosage form is shaped such that the surface area to volume ratio (of a water-swollen tablet) is greater than 0.6 mm^{-1} ; more preferably greater than 1.0 mm^{-1} . It is preferred that the passageway connecting the core with the fluid environment be situated along the tablet band area. A particularly preferred shape is an oblong shape where the ratio of the tablet tooling axes, i.e., the major and minor axes which define the shape of the tablet, are between 1.3 and 3; more preferably between 1.5 and 2.5. In one embodiment, the combination of ziprasidone and the osmagent have an average ductility from about 100 to about 200 MPa, an average tensile strength from about 0.8 to about 2.0 MPa, and an average brittle fracture index less than about 0.2. The single-layer core may optionally include a disintegrant, a bioavailability enhancing additive, and/or a pharmaceutically acceptable excipient, carrier or diluent. Such dosage forms are disclosed more fully in commonly owned, pending U.S. Patent Application Serial No. 10/352,283, entitled "Osmotic Delivery System," the disclosure of which are incorporated herein by reference.

Entrainment of particles of ziprasidone in the extruded fluid during operation of such osmotic dosage form is highly desirable. For the particles to be well entrained, the drug form

54

is preferably well dispersed in the fluid before the particles have an opportunity to settle in the tablet core. One means of accomplishing this is by adding a disintegrant that serves to break up the compressed core into its particulate components. Examples of standard disintegrants included materials such as sodium starch glycolate (e.g., **Explotab™ CLV**), microcrystalline cellulose (e.g., **Avicel™**), microcrystalline silicified cellulose (e.g., **ProSolv™**) and croscarmellose sodium (e.g., **Ac-Di-Sol™**), and other disintegrants known to those skilled in the art. Depending upon the particular formulation, some disintegrants work better than others. Several disintegrants tend to form gels as they swell with water, thus hindering drug delivery from the dosage form. Non-gelling, non-swelling disintegrants provide a more rapid dispersion of the drug particles within the core as water enters the core. Preferred non-gelling, non-swelling disintegrants are resins, preferably ion-exchange resins. A preferred resin is **Amberlite™ IRP 88** (available from Rohm and Haas, Philadelphia, PA). When used, the disintegrant is present in amounts ranging from about 1-25% of the core composition.

Water-soluble polymers are added to keep particles of the drug suspended inside the dosage form before they can be delivered through the passageway(s) (e.g., an orifice). High viscosity polymers are useful in preventing settling. However, the polymer in combination with the drug is extruded through the passageway(s) under relatively low pressures. At a given extrusion pressure, the extrusion rate typically slows with increased viscosity. Certain polymers in combination with particles of the drug form high viscosity solutions with water but are still capable of being extruded from the tablets with a relatively low force. In contrast, polymers having a low weight-average, molecular weight (< about 300,000) do not form sufficiently viscous solutions inside the tablet core to allow complete delivery due to particle settling. Settling of the particles is a problem when such dosage forms are prepared with no polymer added, which leads to poor drug delivery unless the tablet is constantly agitated to keep the particles from settling inside the core. Settling is also problematic when the particles are large and/or of high density such that the rate of settling increases.

Preferred water-soluble polymers for such osmotic dosage forms do not interact with the drug. Non-ionic polymers are preferred. An example of a non-ionic polymer forming solutions having a high viscosity yet still extrudable at low pressures is **Natrosol™ 250H** (high molecular weight hydroxyethylcellulose, available from Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE; MW equal to about 1 million daltons and a degree of polymerization equal to about 3,700). **Natrosol™ 250H** provides effective drug delivery at concentrations as low as about 3% by weight of the core when combined with an osmagen. **Natrosol™ 250H NF** is a high-viscosity grade nonionic cellulose ether that is soluble in hot or cold water. The viscosity of a 1% solution of **Natrosol™ 250H** using a Brookfield LVT (30 rpm) at 25°C is between about 1,500 and about 2,500 cps.

5/11
SS

Preferred hydroxyethylcellulose polymers for use in these monolayer osmotic tablets have a weight-average, molecular weight from about 300,000 to about 1.5 million. The hydroxyethylcellulose polymer is typically present in the core in an amount from about 2.0% to about 35% by weight.

5 Another example of an osmotic dosage form is an osmotic capsule. The capsule shell or portion of the capsule shell can be semipermeable. The capsule can be filled either by a powder or liquid consisting of ziprasidone, excipients that imbibe water to provide osmotic potential, and/or a water-swella-
10 ble polymer, or optionally solubilizing excipients. The capsule core can also be made such that it has a bilayer or multilayer composition analogous to the bilayer, trilayer or concentric geometries described above.

Another class of osmotic dosage form useful in this invention comprises coated swella-
15 ble tablets, as described in EP 378 404, incorporated herein by reference. Coated swella-
ble tablets comprise a tablet core comprising the solubility-improved form of the drug and a swelling material, preferably a hydrophilic polymer, coated with a membrane, which
20 contains holes, or pores through which, in the aqueous use environment, the hydrophilic polymer can extrude and carry out the drug composition. Alternatively, the membrane may contain polymeric or low molecular weight water-soluble "porosigens". Porosigens dissolve in the aqueous use environment, providing pores through which the hydrophilic polymer and drug may extrude. Examples of porosigens are water-soluble polymers such as HPMC, PEG,
25 and low molecular weight compounds such as glycerol, sucrose, glucose, and sodium chloride. In addition, pores may be formed in the coating by drilling holes in the coating using a laser, mechanical, or other means. In this class of osmotic dosage forms, the membrane material may comprise any film-forming polymer, including polymers which are water permeable or impermeable, providing that the membrane deposited on the tablet core is porous or contains water-soluble porosigens or possesses a macroscopic hole for water ingress and drug release. Embodiments of this class of sustained release dosage forms may also be multilayered, as described in EP 378 404 A2.

The osmotic sustained release dosage forms of the present invention also comprise a coating. The essential constraints on the coating for an osmotic dosage form are that it be
30 water-permeable, have at least one port for the delivery of drug, and be non-dissolving and non-eroding during release of the drug formulation, such that drug is substantially entirely delivered through the delivery port(s) or pores as opposed to delivery primarily via permeation through the coating material itself. By "delivery port" is meant any passageway, opening or pore whether made mechanically, by laser drilling, by pore formation either during the coating
35 process or *in situ* during use or by rupture during use. The coating should be present in an amount ranging from about 5 to 30 wt%, preferably 10 to 20 wt% relative to the core weight.

56

A preferred form of coating is a semipermeable polymeric membrane that has the port(s) formed therein either prior to or during use. Thickness of such a polymeric membrane may vary between about 20 and 800 μm , and is preferably in the range of 100 to 500 μm . The delivery port(s) should generally range in size from 0.1 to 3000 μm or greater, preferably on the order of 50 to 3000 μm in diameter. Such port(s) may be formed post-coating by mechanical or laser drilling or may be formed *in situ* by rupture of the coatings; such rupture may be controlled by intentionally incorporating a relatively small weak portion into the coating. Delivery ports may also be formed *in situ* by erosion of a plug of water-soluble material or by rupture of a thinner portion of the coating over an indentation in the core. In addition, delivery ports may be formed during coating, as in the case of asymmetric membrane coatings of the type disclosed in U.S. Patent Nos. 5,612,058 and 5,698,220, the disclosures of which are incorporated by reference.

When the delivery port is formed *in situ* by rupture of the coating, a particularly preferred embodiment is a collection of beads that may be of essentially identical or of a variable composition. Drug is primarily released from such beads following rupture of the coating and, following rupture, such release may be gradual or relatively sudden. When the collection of beads has a variable composition, the composition may be chosen such that the beads rupture at various times following administration, resulting in the overall release of drug being sustained for a desired duration.

Coatings may be dense, microporous or "asymmetric," having a dense region supported by a thick porous region such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 5,612,058 and 5,698,220. When the coating is dense the coating is composed of a water-permeable material. When the coating is porous, it may be composed of either a water-permeable or a water-impermeable material. When the coating is composed of a porous water-impermeable material, water permeates through the pores of the coating as either a liquid or a vapor.

Examples of osmotic dosage forms that utilize dense coatings include U.S. Patent Nos. 3,995,631 and 3,845,770, the disclosures of which pertaining to dense coatings are incorporated herein by reference. Such dense coatings are permeable to the external fluid such as water and may be composed of any of the materials mentioned in these patents as well as other water-permeable polymers known in the art.

The membranes may also be porous as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,654,005 and 5,458,887 or even be formed from water-resistant polymers. U.S. Patent No. 5,120,548 describes another suitable process for forming coatings from a mixture of a water-insoluble polymer and a leachable water-soluble additive, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference. The porous membranes may also be formed by the

56
57

addition of pore-formers as disclosed in U.S. Patent No. 4,612,008, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference.

In addition, vapor-permeable coatings may even be formed from extremely hydrophobic materials such as polyethylene or polyvinylidene difluoride that, when dense, are essentially water-impermeable, as long as such coatings are porous.

Materials useful in forming the coating include various grades of acrylics, vinyls, ethers, polyamides, polyesters and cellulosic derivatives that are water-permeable and water-insoluble at physiologically relevant pHs, or are susceptible to being rendered water-insoluble by chemical alteration such as by crosslinking.

Specific examples of suitable polymers (or crosslinked versions) useful in forming the coating include plasticized, unplasticized and reinforced cellulose acetate (CA), cellulose diacetate, cellulose triacetate, CA propionate, cellulose nitrate, cellulose acetate butyrate (CAB), CA ethyl carbamate, CAP, CA methyl carbamate, CA succinate, cellulose acetate trimellitate (CAT), CA dimethylaminoacetate, CA ethyl carbonate, CA chloroacetate, CA ethyl oxalate, CA methyl sulfonate, CA butyl sulfonate, CA p-toluene sulfonate, agar acetate, amylose triacetate, beta glucan acetate, beta glucan triacetate, acetaldehyde dimethyl acetate, triacetate of locust bean gum, hydroxylated ethylene-vinylacetate, and ethyl cellulose, PEG, PPG, PEG/PPG copolymers, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poly(acrylic) acids and esters and poly-(methacrylic) acids and esters and copolymers thereof, starch, dextran, dextrin, chitosan, collagen, gelatin, polyalkanes, polyethers, polysulfones, polyethersulfones, polystyrenes, polyvinyl halides, polyvinyl esters and ethers, natural waxes and synthetic waxes.

A preferred coating composition comprises a cellulosic polymer, in particular cellulose ethers, cellulose esters and cellulose ester-ethers, i.e., cellulosic derivatives having a mixture of ester and ether substituents.

Another preferred class of coating materials are poly(acrylic) acids and esters, poly(methacrylic) acids and esters, and copolymers thereof.

A more preferred coating composition comprises cellulose acetate. An even more preferred coating comprises a cellulosic polymer and PEG. A most preferred coating comprises cellulose acetate and PEG.

Coating is conducted in conventional fashion, typically by dissolving or suspending the coating material in a solvent and then coating by dipping, spray coating or preferably by pan-coating. A preferred coating solution contains 5 to 15 wt% polymer. Typical solvents useful with the cellulosic polymers mentioned above include acetone, methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, n-butyl acetate, methyl isobutyl ketone, methyl propyl ketone, ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monoethyl acetate, methylene dichloride,

58
58

ethylene dichloride, propylene dichloride, nitroethane, nitropropane, tetrachloroethane, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diglyme, water, and mixtures thereof. Pore-formers and non-solvents (such as water, glycerol and ethanol) or plasticizers (such as diethyl phthalate) may also be added in any amount as long as the polymer remains soluble at the spray temperature. Pore-formers and their use in fabricating coatings are described in U.S. Patent No. 5,612,059, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference.

Coatings may also be hydrophobic microporous layers wherein the pores are substantially filled with a gas and are not wetted by the aqueous medium but are permeable to water vapor, as disclosed in U.S. Patent No. 5,796,118, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference. Such hydrophobic but water-vapor permeable coatings are typically composed of hydrophobic polymers such as polyalkanes, polyacrylic acid derivatives, polyethers, polysulfones, polyethersulfones, polystyrenes, polyvinyl halides, polyvinyl esters and ethers, natural waxes and synthetic waxes. Especially preferred hydrophobic microporous coating materials include polystyrene, polysulfones, polyethersulfones, polyethylene, polypropylene, polyvinyl chloride, polyvinylidene fluoride and polytetrafluoroethylene. Such hydrophobic coatings can be made by known phase inversion methods using any of vapor-quench, liquid quench, thermal processes, leaching soluble material from the coating or by sintering coating particles. In thermal processes, a solution of polymer in a latent solvent is brought to liquid-liquid phase separation in a cooling step. When evaporation of the solvent is not prevented, the resulting membrane will typically be porous. Such coating processes may be conducted by the processes disclosed in U.S. Patent Nos. 4,247,498; 4,490,431 and 4,744,908, the disclosures of which are also incorporated herein by reference.

Osmotic sustained-release dosage forms may be prepared using procedures known in the pharmaceutical arts. See for example, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000.

MULTIPARTICULATES

The dosage forms of the present invention may also provide sustained release of ziprasidone through the use of multiparticulates. Multiparticulates generally refer to dosage forms that comprise a multiplicity of particles or granules that may range in size from about 10 μ m to about 2 mm, more typically about 50 μ m to 1 mm in diameter. Such multiparticulates may be packaged, for example, in a capsule such as a gelatin capsule or a capsule formed from an aqueous-soluble polymer such as HPMCAS, HPMC or starch; dosed as a suspension or slurry in a liquid; or they may be formed into a tablet, caplet, or pill by compression or other processes known in the art.

58
59

Such multiparticulates may be made by any known process, such as wet- and dry-granulation processes, extrusion/spheronization, roller-compaction, melt-congealing, or by spray-coating seed cores. For example, in wet- and dry-granulation processes, the composition comprising zidovudine and optional excipients may be granulated to form multiparticulates of the desired size. Other excipients, such as a binder (e.g., microcrystalline cellulose), may be blended with the composition to aid in processing and forming the multiparticulates. In the case of wet granulation, a binder such as microcrystalline cellulose may be included in the granulation fluid to aid in forming a suitable multiparticulate. See, for example, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000.

In any case, the resulting particles may themselves constitute the multiparticulate dosage form or they may be coated by various film-forming materials such as enteric polymers or water-swellaible or water-soluble polymers, or they may be combined with other excipients or vehicles to aid in dosing to patients.

ENTERIC COATED CORES

The sustained release means may comprise a core coated with an enteric coating so that the core does not dissolve in the stomach. The core may be either a sustained release core, such as a matrix tablet or an osmotic tablet, or alternatively may be an immediate release core that provides a delayed burst. By "enteric coating" is meant an acid resistant coating that remains intact and does not dissolve at pH of less than about 4. The enteric coating surrounds the core so that the core does not dissolve in the stomach. The enteric coating may include an enteric coating polymer. Enteric coating polymers are generally polyacids having a pK_a of about 3 to 5. Examples of enteric coating polymers include: cellulose derivatives, such as cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, cellulose acetate succinate, carboxy methyl ethyl cellulose, methylcellulose phthalate, and ethylhydroxy cellulose phthalate; vinyl polymers, such as polyvinyl acetate phthalate, polyvinylbutyrate acetate, vinyl acetate-maleic anhydride copolymer; polyacrylates; and polymethacrylates such as methyl acrylate-methacrylic acid copolymer, methacrylate-methacrylic acid-octyl acrylate copolymer; and styrene-maleic mono-ester copolymer. These may be used either alone or in combination, or together with other polymers than those mentioned above.

One class of preferred coating materials are the pharmaceutically acceptable methacrylic acid copolymer which are copolymers, anionic in character, based on methacrylic acid and methyl methacrylate, for example having a ratio of free carboxyl groups: methyl-esterified carboxyl groups of 1:>3, e.g. around 1:1 or 1:2, and with a mean molecular weight of 135000. Some of these polymers are known and sold as enteric polymers, for example having a solubility in aqueous media at pH 5.5 and above, such as the commercially available

50
60

EUDRAGIT enteric polymers, such as Eudragit L 30, a cationic polymer synthesized from dimethylaminoethyl methacrylate, Eudragit S and Eudragit NE.

5 The coating may include conventional plasticizers, including dibutyl phthalate; dibutyl sebacate; diethyl phthalate; dimethyl phthalate; triethyl citrate; benzyl benzoate; butyl and glycol esters of fatty acids; mineral oil; oleic acid; stearic acid; cetyl alcohol; stearyl alcohol; castor oil; corn oil; coconut oil; and camphor oil; and other excipients such as anti-lack agents, glidants, etc. For plasticizers, triethyl citrate, coconut oil and dibutyl sebacate are particularly preferred. Typically the coating may include from about 0.1 to about 25 wt. % plasticizer and from about 0.1 to about 10 wt% anti-lack agent.

10 The enteric coating may also include insoluble materials, such as alkyl cellulose derivatives such as ethyl cellulose, crosslinked polymers such as styrene-divinylbenzene copolymer, polysaccharides having hydroxyl groups such as dextran, cellulose derivatives which are treated with bifunctional crosslinking agents such as epichlorohydrin, dichlorohydrin, 1,2-, 3,4-diepoxybutane, etc. The enteric coating may also include starch and/or dextrin.

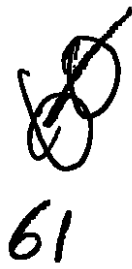
15 The enteric coating may be applied to the core by dissolving or suspending the enteric coating materials in a suitable solvent. Examples of solvents suitable for use in applying a coating include alcohols, such as methanol, ethanol, isomers of propanol and isomers of butanol; ketones, such as acetone, methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone; hydrocarbons, such as pentane, hexane, heptane, cyclohexane, methylcyclohexane, and octane; ethers, such as methyl tert-butyl ether, ethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether; chlorocarbons, such as chloroform, methylene dichloride and ethylene dichloride; tetrahydrofuran; dimethylsulfoxide; N-methyl pyrrolidinone; acetonitrile; water; and mixtures thereof.

20 Coating may be conducted by conventional techniques, such as by pan coaters, rotary granulators and fluidized bed coaters such as top-spray, tangential-spray or bottom-spray (Wurster coating), most preferably the latter.

25 One preferred coating solution consists of about 40 wt% Eudragit L30-D55 and 2.5 wt% triethylcitrate in about 57.5 wt% water. This enteric coating solution may be coated onto the core using a pan coater.

IMMEDIATE RELEASE

35 While the sustained release oral dosage forms release at least a portion of the ziprasidone after 2 hours after administration to the use environment, the sustained release dosage may also have an immediate release portion. By "immediate release portion" is meant broadly that a portion of the ziprasidone separate from the sustained release means is released within the two hours or less following administration to a gastric use environment.



"Administration" to a use environment means, where the *in vivo* use environment is the GI tract, delivery by ingestion or swallowing or other such means to deliver the dosage form. Where the use environment is *in vitro*, "administration" refers to placement or delivery of the dosage form to the *in vitro* test medium. The dosage form may release at least 70 wt% of the ziprasidone initially present in the immediate release portion of the dosage form within two hours or less following introduction to a gastric use environment. Preferably, the dosage form releases at least 80 wt% during the first two hours, and most preferably, at least 90 wt% of the drug initially in the immediate release portion of the dosage form during the first two hours after administering of the dosage form to a gastric use environment. Immediate release of drug may be accomplished by any means known in the pharmaceutical arts, including immediate release coatings, immediate release layers, and immediate release multiparticulates or granules.

Virtually any means for providing immediate release of a drug known in the pharmaceutical arts can be used with the dosage form of the present invention. In one embodiment, the ziprasidone in the immediate release portion is in the form of an immediate release coating that surrounds the sustained release means. The drug in the immediate release portion may be combined with a water soluble or water dispersible polymer, such as HPC, HPMC, HEC, PVP, and the like. The coating can be formed using solvent-based coating processes, powder-coating processes, and hot-melt coating processes, all well known in the art. In solvent-based processes, the coating is made by first forming a solution or suspension comprising the solvent, the drug, the coating polymer and optional coating additives. Preferably, the drug is suspended in the coating solvent. The coating materials may be completely dissolved in the coating solvent, or only dispersed in the solvent as an emulsion or suspension or anywhere in between. Latex dispersions, including aqueous latex dispersions, are a specific example of an emulsion or suspension that may be useful as a coating solution. The solvent used for the solution should be inert in the sense that it does not react with or degrade the drug, and be pharmaceutically acceptable. In one aspect, the solvent is a liquid at room temperature. Preferably, the solvent is a volatile solvent. By "volatile solvent" is meant that the material has a boiling point of less than about 150°C at ambient pressure, although small amounts of solvents with higher boiling points can be used and acceptable results still obtained.

Examples of solvents suitable for use in applying a coating to an enteric coated sustained release core include alcohols, such as methanol, ethanol, isomers of propanol and isomers of butanol; ketones, such as acetone, methyl ethyl ketone and methyl isobutyl ketone; hydrocarbons, such as pentane, hexane, heptane, cyclohexane, methylcyclohexane, octane and mineral oil; ethers, such as methyl tert-butyl ether, ethyl ether and ethylene glycol

62

monoethyl ether; chlorocarbons, such as chloroform, methylene dichloride and ethylene dichloride; tetrahydrofuran; dimethylsulfoxide; N-methyl pyrrolidinone; acetonitrile; water; and mixtures thereof.

5 The coating formulation may also include additives to promote the desired immediate release characteristics or to ease the application or improve the durability or stability of the coating. Types of additives include plasticizers, pore formers, and glidants. Examples of coating additives suitable for use in the compositions of the present invention include plasticizers, such as mineral oils, petrolatum, lanolin alcohols, polyethylene glycol, polypropylene glycol, triethyl citrate, sorbitol, triethanol amine, diethyl phthalate, dibutyl
10 phthalate, castor oil, triacetin and others known in the art; emulsifiers, such as polysorbate-80; pore formers, such as polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene oxide, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose; and glidants, such as colloidal silicon dioxide, talc and cornstarch. In one embodiment, the drug is suspended in a commercially available coating formulation, such as Opadry[®] clear (available from Colorcon, Inc., WestPoint, PA). Coating is conducted in conventional fashion, typically by dipping, fluid-bed coating, spray-coating, or pan-coating.
15

The immediate release coating may also be applied using powder coating techniques well known in the art. In these techniques, the drug is blended with optional coating excipients and additives, to form an immediate release coating composition. This composition may then be applied using compression forces, such as in a tablet press.
20

The coating may also be applied using a hot-melt coating technique. In this method, a molten mixture comprising the drug and optional coating excipients and additives, is formed and then sprayed onto the enteric coated sustained release core. Typically, the hot-melt coating is applied in a fluidized bed equipped with a top-spray arrangement.

25 In another embodiment, the immediate release portion is first formed into an immediate release composition, multiparticulates or granules that are combined with the sustained release means. The immediate release composition, multiparticulates, or granules may be combined with the sustained release means in a capsule. In one aspect, the immediate-release composition consists essentially of the drug. In another aspect, the immediate-release composition comprises ziprasidone and optional excipients, such as
30 binders, stabilizing agents, diluents, disintegrants, and surfactants. Such immediate release compositions may be formed by any conventional method for combining the drug and excipients. Exemplary methods include wet and dry granulation. In another embodiment, immediate release multiparticulates are filled into the same gelatin capsule as the sustained release multiparticulates, or, the immediate release multiparticulates are blended with the sustained release multiparticulates along with other excipients and compressed into tablets.
35

63

In addition to the drug, the immediate release portion may include other excipients to aid in formulating the immediate release portion. See, for example, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed. 2000). Examples of other excipients include disintegrants, porogens, matrix materials, fillers, diluents, lubricants, glidants, and the like, such as those previously described.

The relative amount of ziprasidone in the immediate release portion and the sustained release portion may be as desired in order to obtain desired blood levels of drug. The immediate release portion may contain at least 10 wt%, at least 20 wt%, or even at least 30 wt% of the ziprasidone in the dosage form. In exemplary embodiments, the immediate release portion may contain from about 10 to 50 wt% of the ziprasidone, while the sustained release means may contain from about 90 wt% to about 50 wt% of the ziprasidone.

DOSAGE FORM EXCIPIENTS

The sustained release dosage form may contain other excipients to improve performance, handling, or processing. Generally, excipients such as surfactants, pH modifiers, fillers, matrix materials, complexing agents, solubilizers, pigments, lubricants, glidants, flavorants, and so forth may be used for customary purposes and in typical amounts without adversely affecting the properties of the sustained release dosage form. See for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed. 1990).

One very useful class of excipients is surfactants, preferably present from 0 to 10 wt%. Suitable surfactants include fatty acid and alkyl sulfonates; commercial surfactants such as benzalkonium chloride (HYAMINE® 1622, available from Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey); dioctyl sodium sulfosuccinate (DOCUSATE SODIUM, available from Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri); polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (TWEEN®, available from ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware; LIPOSORB® O-20, available from Lipochem Inc., Patterson New Jersey; CAPMUL® POE-0, available from Abitec Corp., Janesville, Wisconsin); and natural surfactants such as sodium taurocholic acid, 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, lecithin, and other phospholipids and mono- and diglycerides. Such materials can advantageously be employed to increase the rate of dissolution by, for example, facilitating wetting, or otherwise increase the rate of drug release from the dosage form.

The addition of pH modifiers such as acids, bases, or buffers may be beneficial, retarding the dissolution of ziprasidone (e.g., bases such as sodium acetate or amines) or, alternatively, enhancing the rate of dissolution of ziprasidone (e.g., acids such as citric acid or succinic acid).

Conventional matrix materials, complexing agents, solubilizers, fillers, disintegrating agents (disintegrants), or binders may also comprise up to 90 wt% of the dosage form.

64

Examples of fillers, or diluents include lactose, mannitol, xylitol, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate (anhydrous and dihydrate) and starch.

Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium alginate, carboxy methyl cellulose sodium, methyl cellulose, and croscarmellose sodium, and crosslinked forms of polyvinyl pyrrolidone such as those sold under the trade name CROSPVIDONE (available from BASF Corporation).

Examples of binders include methyl cellulose, microcrystalline cellulose, starch, and gums such as guar gum, and tragacanth.

Examples of lubricants include magnesium stearate, calcium stearate, and stearic acid.

Examples of preservatives include sulfites (an antioxidant), benzalkonium chloride, methyl paraben, propyl paraben, benzyl alcohol and sodium benzoate.

Examples of suspending agents or thickeners include xanthan gum, starch, guar gum, sodium alginate, carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, polyacrylic acid, silica gel, aluminum silicate, magnesium silicate, and titanium dioxide.

Examples of anti-caking agents or fillers include silicon oxide and lactose.

Examples of solubilizers include ethanol, propylene glycol or polyethylene glycol.

Other conventional excipients may be employed in the sustained release dosage forms of this invention, including those well-known in the art. Generally, excipients such as pigments, lubricants, flavorants, and so forth may be used for customary purposes and in typical amounts without adversely affecting the properties of the compositions.

Dosing Interval

The sustained release dosage forms may be administered at any convenient frequency. In one embodiment, the sustained release dosage forms are administered at least twice per day. In one embodiment, the dosage forms are administered twice per day. When dosed twice per day, the period between dosing is preferably from 6 to 16 hours. The dosage forms are preferably administered with food. For example, when the dosage forms are administered twice per day, a dosage form may be administered in the morning with a meal, and another dosage form of the same composition may be administered again in the evening with a meal.

In one embodiment, the sustained release means provide a relatively short release period that may be suitable for twice daily administration. The release period for such dosage forms may be from 4 to 8 hours. By "release period" is meant the time required for the dosage form to release 80 wt% of the ziprasidone in the dosage form. The amount of drug in the dosage form may be 20 mgA, 30 mgA, 40 mgA, 60 mgA, 80 mgA, or more. In a preferred

64
65

embodiment, ziprasidone in such a short release dosage form is preferably a high solubility salt form of ziprasidone. The dosage form is preferably administered twice a day in the fed state.

5 In another embodiment, the sustained release dosage form is administered only once per day. The dosage forms are preferably administered with food. Accordingly, when a dosage form is administered once per day, the dosage form may be administered once in the morning with a meal, or may be administered once in the evening with a meal.

10 In another embodiment, the sustained release means provide a relatively long release period that may be suitable for twice daily administration. The release period for such dosage forms may be from 8 to 24 hours. By "release period" is meant the time required for the dosage form to release 80 wt% of the ziprasidone in the dosage form. The amount of drug in the dosage form may be 20 mgA, 30 mgA, 40 mgA, 60 mgA, 80 mgA, or more. In a preferred embodiment, ziprasidone in such a short release dosage form is in a solubility-improved form of ziprasidone and contains a precipitation inhibiting polymer. The dosage
15 form is preferably administered once a day in the fed state.

The sustained release dosage forms may be used to treat any condition for which ziprasidone may be effective.

Other features and embodiments of the invention will become apparent from the following examples that are given for illustration of the invention rather than for limiting its
20 intended scope.

EXAMPLES

Solubility-Improved Forms of Ziprasidone

High Solubility Salt Forms

Microcentrifuge dissolution tests were performed to evaluate the hydrochloride and
25 mesylate crystalline salt forms of ziprasidone to verify they were solubility-improved forms of ziprasidone. For this test, a sufficient amount of ziprasidone hydrochloride monohydrate or ziprasidone mesylate trihydrate was added to a microcentrifuge test tube so that the concentration of ziprasidone would have been 200 µgA/mL, if all of the ziprasidone had dissolved. The tests were run in duplicate. The tubes were placed in a 37°C temperature-
30 controlled chamber, and 1.8 mL MFD solution at pH 6.5 and 280 mOsm/kg was added to each respective tube. The samples were quickly mixed using a vortex mixer for about 60 seconds. The samples were centrifuged at 13,000 G at 37°C for 1 minute prior to collecting a sample. The resulting supernatant solution was then sampled and diluted 1:5 (by volume) with methanol. Samples were analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC)
35 at a UV absorbance of 315 nm using a Zorbax RxC8 Reliance column and a mobile phase consisting of 55% (50 mM potassium dihydrogen phosphate, pH 6.5)/45% acetonitrile. Drug

66

concentration was calculated by comparing UV absorbance of samples to the absorbance of drug standards. The contents of each tube were mixed on the vortex mixer and allowed to stand undisturbed at 37°C until the next sample was taken. Samples were collected at 4, 10, 20, 40, 90, and 1200 minutes following administration to the MFD solution. The results are shown in Table 1.

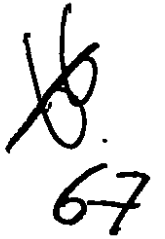
A similar test was performed with the crystalline ziprasidone free base as a control, and a sufficient amount of material was added so that the concentration of compound would have been 200 µg/mL, if all of the ziprasidone had dissolved.

Table 1

Salt Form	Time (min)	Dissolved Ziprasidone Concentration (µg/mL)	AUC (min-µgA/mL)
Ziprasidone Free Base	0	0	0
	4	1	3
	10	1	11
	20	1	23
	40	2	51
	90	1	120
	1200	2	2000
Ziprasidone hydrochloride monohydrate	0	0	0
	4	14	30
	10	15	110
	20	20	280
	40	22	700
	90	18	1,700
	1200	9	16,400
Ziprasidone mesylate trihydrate	0	0	0
	4	55	110
	10	33	380
	20	20	640
	40	13	970
	90	11	1,600
	1200	6	11,200

10

The concentrations of ziprasidone obtained in these tests were used to determine the maximum dissolved concentration of ziprasidone ("MDC₉₀") and the area under the

Handwritten signature and the number 67.

concentration-versus-time curve ("AUC₉₀") during the initial ninety minutes. The results are shown in Table 2.

68

Table 2

Salt Form	MDC ₉₀ (µgA/mL)	AUC ₉₀ (min*µgA/mL)
Ziprasidone free base	2	120
Ziprasidone hydrochloride monohydrate	22	1,700
Ziprasidone mesylate trihydrate	55	1,600

These results show that ziprasidone hydrochloride monohydrate provided an MDC₉₀ that was 11-fold that provided by the free base, and an AUC₉₀ that was 14-fold that provided by the free base. The ziprasidone mesylate trihydrate provided an MDC₉₀ that was 27-fold that provided by the free base, and an AUC₉₀ that was 13-fold that provided by the free base. Thus, both the hydrochloride and mesylate salt forms are solubility-improved forms of ziprasidone.

Ziprasidone Crystals Coated with Precipitation-Inhibiting Polymers

Ziprasidone coated crystals comprising 35% active ziprasidone hydrochloride monohydrate coated with the precipitation-inhibiting polymer HPMCAS, were prepared as follows. A spray suspension was first formed by dissolving HPMCAS-H (AQOAT H grade, available from Shin Etsu, Tokyo Japan) in acetone in a container equipped with a top-mounted mixer. Crystalline particles of ziprasidone hydrochloride monohydrate, having a mean particle size of about 10 µm, were then added to the polymer solution and mixing continued with a top-mounted mixer. The composition consisted of 3.97 wt% crystalline ziprasidone hydrochloride monohydrate particles suspended in 6.03 wt% HPMCAS-HG, and 90 wt% acetone. Next, a re-circulation pump (Yamada air actuated diaphragm pump model NDP-5FST) was used to transfer the suspension to a high-shear in line mixer (Bematek model LZ-150-6-PB multi-shear in-line mixer) where a series of rotor/stator shear heads broke up any remaining drug crystal agglomerations. The high shear mixer was operated with a setting of 3500 ± 500 rpm, for 45-60 minutes per 20 kg solution. The re-circulation pump pressure was 35 ± 10 psig.

The suspension was then pumped using a high-pressure pump to a spray drier (a Niro type XP Portable Spray-Dryer with a Liquid-Feed Process Vessel ("PSD-1")), equipped with a pressure nozzle (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body—SK 74-20). The PSD-1 was equipped with a 5-foot 9-inch chamber extension. The chamber extension was added to the spray dryer to increase the vertical length of the dryer. The added length increased the residence time within the dryer, which allowed the product to dry before reaching the angled section of the spray dryer. The spray drier was also equipped with a 316 stainless steel

69
69

circular diffuser plate with 1/16-inch drilled holes, having a 1% open area. This small open area directed the flow of the drying gas to minimize product recirculation within the spray dryer. The nozzle sat flush with the diffuser plate during operation. The suspension was delivered to the nozzle at about 285 g/min at a pressure of about 300 psig. The pump system
5 included a pulsation dampener to minimize pulsation at the nozzle. Drying gas (e.g., nitrogen) was circulated through the diffuser plate at a flow rate of 1850 g/min, and an inlet temperature of 140°C. The evaporated solvent and wet drying gas exited the spray drier at a temperature of 40°C. The coated crystals formed by this process were collected in a cyclone, then post-dried using a Gruenberg single-pass convection tray dryer operating at 40°C for 4
10 hours. The properties of the coated crystals after post-drying were as follows:

Parameter	Value
Morphology	Irregular spheres with evidence of crystalline particles
Crystallinity (% of drug)	90%±10%
Mean particle diameter (µm)	42
*Dv ₁₀ , Dv ₅₀ , Dv ₉₀ (µm)	13, 38, 76
Span (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀	1.6
Bulk specific volume (cc/g)	3.3
Tapped specific volume (cc/g)	2.2
Hausner ratio	1.5
Glass Transition Temperature at 5% RH (°C)	120 (the same as the Tg for HPMCAS-HG)
Crystallization Temperature (°C)	None Observed from 0°C to 250°C
* 10 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₁₀ ; 50 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₅₀ , and 90 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₉₀ .	

The ziprasidone coated crystals were evaluated *in vitro* using a membrane permeation test. An Accurat® PP 1E microporous polypropylene membrane was obtained
15 from Membrana GmbH (Wuppertal, Germany). The membrane was washed in isopropyl alcohol and rinsed in methanol in a sonicating bath for 1 minute at ambient temperature, and then allowed to air dry at ambient temperature. The feed side of the membrane was then plasma-treated to render it hydrophilic by placing a sample of the membrane in a plasma chamber. The atmosphere of the plasma chamber was saturated with water vapor at a
20 pressure of 550 mtorr. A plasma was then generated using radio frequency (RF) power

68
70

Inductively coupled into the chamber via annular electrodes at a power setting of 50 watts for 45 seconds. The contact angle of a drop of water placed on the surface of the plasma-treated membrane was about 40°. The contact angle of a drop of water placed on the permeate side of the same membrane was greater than about 110°.

5 A permeate reservoir was formed by gluing a sample of the plasma-treated membrane to a glass tube having an inside diameter of about 1 inch (2.54 cm) using an epoxy-based glue (LOCTITE® E-30CL HYSOL® from Henkel Loctite Corp, Rocky Hill, Connecticut). The feed-side of the membrane was oriented so that it was on the outside of the permeate reservoir, while the permeate-side of the membrane was oriented so that it was
10 on the inside of the reservoir. The effective membrane area of the membrane on the permeate reservoir was about 4.9 cm². The permeate reservoir was placed into a glass feed reservoir. The feed reservoir was equipped with a magnetic stir bar and the reservoir was placed on a stir plate and the stir rate was set to 100 rpm during the test. The apparatus was placed into a chamber maintained at 37°C for the duration of the test. Further details of the
15 test apparatus and protocols are presented in co-pending U.S. Patent Application Serial No. 60/557,887, entitled "Method and Device for Evaluation of Pharmaceutical Compositions," filed March 30, 2004 (attorney Docket No. PC25868), incorporated herein by reference.

To form the feed solution, a 1.39 mg sample of the coated crystals was weighed into the feed reservoir. To this was added 5 mL of MFD solution previously described, consisting
20 of PBS solution containing 7.3 mM sodium taurocholic acid and 1.4 mM of 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholine (0.5% NaTC/POPC). The concentration of ziprasidone in the feed solution would have been 100 µg/mL, if all of the ziprasidone had dissolved. The feed solution was mixed using a vortex mixer for 1 minute. Before the membrane contacted the feed solution, 5 mL of 60 wt% decanol in decane was placed into the permeate reservoir.
25 Time zero in the test was when the membrane was placed in contact with the feed solution. A 50 mL aliquot of the permeate solution was collected at the times indicated. Samples were then diluted in 250 mL IPA and analyzed using HPLC. The results are shown in Table 3.

As a control, the membrane test was repeated using a 0.5-mg sample of crystalline ziprasidone alone, so that the concentration of drug would have been 100 µg/mL, if all of the
30 drug had dissolved. These results are also given in Table 3.

Table 3

Formulation	Time (min)	Concentration (µg/mL)
Ziprasidone Coated Crystals	0	0.0
	20	3.4
	40	13.2
	60	17.5

20
H

Formulation	Time (min)	Concentration (µg/mL)
	90	25.2
	120	33.3
	180	47.9
	240	48.4
	360	52.4
Crystalline Ziprasidone HCl	0	0.0
	20	5.2
	40	8.1
	60	10.0
	90	11.4
	120	12.9
	180	18.1
	245	20.9
	360	22.6

The maximum flux of drug across the membrane (in units of mgA/cm²-min) was determined by performing a least-squares fit to the data in Table 3 from 0 to 60 minutes to obtain the slope, multiplying the slope by the permeate volume (5 mL), and dividing by the membrane area (4.9 cm²). The results of this analysis are summarized in Table 4, and show that the ziprasidone coated crystals provided a maximum flux through the membrane that was 2-fold that provided by crystalline ziprasidone free base alone.

Table 4

Formulation	Maximum flux of Ziprasidone (mgA/cm ² -min)
Ziprasidone Coated Crystals	0.32
Crystalline Ziprasidone HCl	0.16

10

Preparation of Sustained-Release Dosage Forms

Dosage Form DF-1

A dosage form containing ziprasidone hydrochloride monohydrate was prepared that provided sustained-release of ziprasidone. The dosage form was in the form of a bi-layer osmotic tablet. The bi-layer osmotic tablet consisted of a drug-containing composition, a water-swella-
15 ble composition, and a coating around the two layers. The bi-layer tablet was prepared as follows.

Preparation of the Drug-Containing Composition

A
72

To form the drug-containing composition, the following materials were blended: 10.0 wt% ziprasidone hydrochloride monohydrate, 84.0 wt% polyethylene oxide (PEO)(Polyox WSR N80) having an average molecular weight of 200,000, 5.0 wt% hydroxypropyl cellulose, and 1.0 wt% magnesium stearate. The drug-containing composition ingredients were first
5 combined without magnesium stearate, and wet-granulated using IPA/water (85/15) in a Niro SP1 high shear mixer granulator. The granulation was sieved wet, and then dried in a convection oven at 40°C for 18 hours. The dried granulation was then milled using a Fitzpatrick M5A mill. Finally, the magnesium stearate was added to the drug-containing composition in a twin-shell blender, and the ingredients were blended for an additional 5
10 minutes.

Preparation of the Water-Swellable Composition

To form the water-swellable composition, the following materials were blended: 64.9 wt% polyethylene oxide (Polyox WSR coagulant) having an average molecular weight of 5,000,000, 34.5 wt% sodium chloride, 0.5 wt% magnesium stearate, and 0.1 wt% Blue Lake #2. First, the PEO and sodium chloride were combined and blended in a twin shell blender
15 for 10 minutes, then milled using a Fitzpatrick M5A mill. The Blue Lake #2 was sieved with a 40-mesh screen, and added to a portion of the PEO and sodium chloride. The ingredients were mixed using a Turbula mixer for 5 minutes, then added to the remaining PEO and sodium chloride, and blended in a twin-shell blender for 10 minutes. The magnesium stearate
20 was added, and the mixture was blended again for 5 minutes.

Preparation of Tablet Cores

Bi-layer tablet cores were manufactured using an Elizabeth-Hata trilayer press combining 454.5 mg of the drug-containing composition and 150.5 mg of the water-swellable composition with 7/16-inch standard round concave (SRC) plain-faced tooling. The tablet
25 cores were compressed to a hardness of about 12.8 kiloponds (kp). The resulting bi-layer tablet core had a total weight of 605 mg and contained a total of 40 mg active ziprasidone.

Application of the Coating

Coatings for the tablet cores were applied in a Vector LDCS-30 pan coater. The coating solution for DF-1 contained cellulose acetate (CA 398-10 from Eastman Fine
30 Chemical, Kingsport, Tennessee), polyethylene glycol (PEG 3350, Union Carbide), water, and acetone in a weight ratio of 7/3/5/85 (wt%). A Masterflex pump was used to deliver 20 g of solution per minute. The flow rate of the inlet heated drying gas of the pan coater was set at 40 ft³/min with the outlet temperature set at 28°C. Air at 22 psi was used to atomize the coating solution from the spray nozzle, with a nozzle-to-bed distance of 2 5/8 inches. The
35 pan rotation was set to 14 rpm. The so-coated tablets were dried 16 hr at 40°C in a tray-drier. The final dry coating weight amounted to about 10 wt% of the tablet core. One 900 µm

49
73

diameter hole was laser-drilled in the coating on the drug-containing composition side of each of the tablets of DF-1 to provide one delivery port per tablet.

Dosage Form DF-2

Dosage Form DF-2 was prepared using the same procedure outlined for DF-1, except that for DF-2, the coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 8/2/5/85 (wt%).

Dosage Form DF-3

A bilayer osmotic dosage form containing ziprasidone hydrochloride monohydrate was prepared using the following procedures.

Preparation of the Drug-Containing Composition

To form the drug-containing composition, the following materials were blended: 10.0 wt% ziprasidone hydrochloride monohydrate, 84.0 wt% PEO (Polyox WSR N80), and 1.0 wt% magnesium stearate. The drug-containing composition ingredients were first combined without magnesium stearate, blended for 20 minutes in a Turbula mixer, passed through a 20 mesh sieve, and blended again for 20 minutes. One half of the magnesium stearate was then added to the blend and the mixture blended for an additional 4 minutes. Next, the ingredients were roller-compacted using a Vector TF mini roller-compactor (roller pressure 1 ton, roller speed 2 rpm, auger speed 1.0 rpm), then milled using a Fitzpatrick M5A mill equipped with a rasping screen at 1500 rpm. Finally, the remaining magnesium stearate was added, and the ingredients were blended again for 4 minutes.

23
74Preparation of the Water-Swellable Composition

To form the water-swellable composition, the following materials were blended: 65.0 wt% PEO (Polyox WSR coagulant), 34.3 wt% sodium chloride, 0.5 wt% magnesium stearate, and 0.2 wt% Blue Lake #2. All ingredients except magnesium stearate and Blue Lake #2 were combined and blended for 20 minutes, passed through a 20 mesh sieve, and blended again for 20 minutes. The magnesium stearate and Blue Lake #2 were then added, and the mixture was blended for 4 minutes.

Preparation of Tablet Cores

10 Bilayer tablet cores were manufactured using an F press combining 444 mg of the drug-containing composition and 222 mg of the water-swellable composition with 15/32-inch standard round concave (SRC) plain-face tooling. The tablet cores were compressed to a hardness of about 9.1 kp. The resulting bi-layer tablet core had a total weight of 666 mg and contained a total of 40 mg active ziprasidone.

Application of the Coating

15 Coatings for the tablet cores were applied in a Vector LDCS-20 pan coater. The coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 3.5/1.5/3/92 (wt%). The flow rate of the inlet heated drying gas of the pan coater was set at 40 ft³/min with the outlet temperature set at 25°C. Nitrogen at 20 psi was used to atomize the coating solution from the spray nozzle, with a nozzle-to-bed distance of 2 inches. The pan rotation was set to 20 rpm. The so-coated tablets were dried 16 hr at 40°C in a tray-drier. The final dry coating weight amounted to about 16.4 wt% of the tablet core. One 900 µm diameter hole was laser-drilled in the coating on the drug-containing composition side of each of the tablets to provide one delivery port per tablet.

Dosage Form DF-4

25 Dosage Form DF-4 was prepared using the same procedure outlined for DF-1 with the following exceptions. The drug-containing composition consisted of 11.98 wt% ziprasidone mesylate trihydrate, 82.04 wt% PEO (Polyox WSR N80), 5 wt% hydroxypropyl cellulose, and 1 wt% magnesium stearate. The water-swellable composition consisted of 30 65.0 wt% PEO (Polyox WSR Coagulant), 34.45 wt% sodium chloride, 0.5 wt% magnesium stearate, and 0.05 wt% Blue Lake #2. The coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 8/2/5/85 (wt%), and amounted to 10.4 wt% of the core weight. Each tablet of DF-4 contained 40 mgA of ziprasidone.

Dosage Form DF-5

Dosage Form DF-5 was prepared using the same procedure outlined for DF-1 with the following exceptions. The drug-containing composition consisted of 7.7 wt% ziprasidone mesylate trihydrate, 31 wt% beta-cyclodextrin, 59.9 wt% PEO (Polyox WSR N80), 0.4 wt% hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS; the MF grade from Shin Etsu), and 1 wt% magnesium stearate. The water-swella-
5 ble composition consisted of 85.0 wt% PEO (Polyox WSR Coagulant), 34.4 wt% sodium chloride, 0.5 wt% magnesium stearate, and 0.1 wt% Blue Lake #2. The tablet cores were prepared using 13/32-inch standard round
10 concave (SRC) plain-faced tooling. The coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 8/2/5/85 (wt%), and amounted to 11.9 wt% of the core weight. Each tablet of DF-5 contained 20 mgA of ziprasidone.

Dosage Form DF-6

Dosage Form DF-6 was prepared using a co-lyophile of ziprasidone mesylate and
15 sulfobutylether cyclodextrin (SBECD) in the drug-containing composition. The co-lyophile was prepared by freezing an aqueous solution containing SBECD and ziprasidone mesylate in a ratio of 14.7:1 (w/w) and removing the water from the solid state under vacuum. The resulting solid lyophilized cake was milled using a Fitzpatrick M5A mill fitted with a 0.0315-inch rasping plate and a bar impeller.

20 Dosage Form DF-6 was prepared using the same procedure outlined for DF-1 with the following exceptions. The drug-containing composition consisted of 38.4 wt% of the co-lyophile described above, 60.2 wt% PEO (Polyox WSR N80), 0.4 wt% hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (MF grade from Shin Etsu), and 1 wt% magnesium stearate. The water-swella-
25 ble composition consisted of 85.0 wt% PEO (Polyox WSR Coagulant), 34.4 wt% sodium chloride, 0.5 wt% magnesium stearate, and 0.1 wt% Blue Lake #2. The tablet cores were prepared using 7/16-inch standard round concave (SRC) plain-faced tooling. The coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 7/3/5/85 (wt%), and amounted to 19.5 wt% of the core weight. Each tablet of DF-6 contained 20 mgA of ziprasidone.

Dosage Form DF-7

30 Dosage Form DF-7 was prepared using the same procedure outlined for DF-3 with the following exceptions. The drug-containing composition consisted of 10.0 wt% ziprasidone hydrochloride monohydrate, 15.0 wt% HPMCAS (HF grade from Shin Etsu), 74.0 wt% PEO (Polyox WSR N80), and 1.0 wt% magnesium stearate. The drug-containing composition was
35 made by blending the ziprasidone, HPMCAS, and PEO in a Turbula mixer for 20 minutes, passing the blend through a 20-mesh screen, blending an additional 20 minutes, adding the

76

magnesium stearate and blending an additional 4 minutes. The water-swellaible composition consisted of 65.0 wt% PEO (Polyox WSR Coagulant), 34.3 wt% sodium chloride, 0.5 wt% magnesium stearate, and 0.2 wt% Blue Lake #2 and was made as outlined for DF-3. The tablet cores were prepared using 15/32-inch SRC tooling. The coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 3.5/1.5/3/82 (wt%), and amounted to 18.4 wt% of the core weight. One 900 μ m diameter hole was laser-drilled in the coating on the drug-containing composition side of each of the tablets. The resulting bi-layer tablets contained a total of 40 mg active ziprasidone.

Dosage Form DF-8

Dosage Form DF-8 was prepared using crystals of ziprasidone hydrochloride monohydrate that had been coated with the "H" grade of HPMCAS (HPMCAS-HF, Shin Etsu (where "F" indicates fine)), as previously described. The coated crystals contained 35 wt% active (wt%A) ziprasidone. Dosage Form DF-8 was prepared using the same procedure outlined for DF-1 with the following exceptions. The drug-containing composition consisted of 25 wt% of the coated crystals, 74 wt% PEO (Polyox WSR N80), and 1 wt% magnesium stearate. The water-swellaible composition consisted of 65.0 wt% PEO (Polyox WSR Coagulant), 34.3 wt% sodium chloride, 0.5 wt% magnesium stearate, and 0.2 wt% Blue Lake #2. The tablet cores were prepared using 7/16-inch standard round concave (SRC) plain-faced tooling. The coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 6.8/1.2/4/88 (wt%), and amounted to 8.1 wt% of the core weight. Each tablet of DF-8 contained 40 mgA of ziprasidone.

Dosage Form DF-9

Dosage Form DF-9 was prepared using the same procedure outlined for DF-8 except that the coating amounted to 10 wt% of the core weight. Each tablet of DF-9 contained 40 mgA of ziprasidone.

Dosage Form DF-10

Dosage Form DF-10 consisted of a bilayer osmotic tablet containing coated crystals of ziprasidone hydrochloride monohydrate, that were jet-milled prior to coating to reduce particle size. Dosage form DF-10 was prepared using the following procedures.

6
77

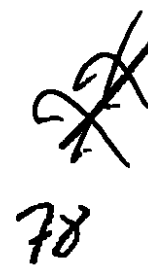
Preparation of Coated Crystals by Spray-drying

Jet-milled ziprasidone coated crystals were formed by spray drying, as previously described, except that the ziprasidone hydrochloride was first jet-milled to reduce particle size. Jet-milled ziprasidone was prepared by slowly pouring the ziprasidone dry powder into a Glen Mills Laboratory Jet Mill, with two nitrogen lines set at about 100 psi. Milled material was collected in a receiving jar, with a mean particle size of about 2 μ m. Jet-milled ziprasidone crystals were coated with HPMCAS-HG, and the properties of the coated crystals after secondary drying were as follows:

Parameter	Value
Morphology	Spherical and wrinkled particles
Mean particle diameter (μ m)	44
*Dv ₁₀ , Dv ₅₀ , Dv ₉₀ (μ m)	13, 40, 81
Span (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀	1.7
Bulk specific volume (cc/g)	4.14
Tapped specific volume (cc/g)	2.65
Hausner ratio	1.56
* 10 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₁₀ ; 50 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₅₀ , and 90 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₉₀ .	

Preparation of Tablet Cores

The drug-containing composition was prepared using the procedures outlined for DF-7 and consisted of 25.0 wt% ziprasidone coated crystals, 74.0 wt% PEO (Polyox WSR N80), and 1.0 wt% magnesium stearate. The water-swellable composition consisted of 65.0 wt% PEO (Polyox WSR Cosgulant), 34.3 wt% sodium chloride, 0.5 wt% magnesium stearate, and 0.2 wt% Blue Lake #2 and was made as outlined for DF-3. The tablet cores were prepared using 7/16-inch SRC tooling. The coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 4.25/0.75/2.5/92.5 (wt%), and amounted to 7.8 wt% of the core weight. One 800 μ m diameter hole was laser-drilled in the coating on the drug-containing composition side of each of the tablets. The resulting bi-layer tablets contained a total of 40 mg active ziprasidone.



Dosage Form DF-11

Dosage Form DF-11 was prepared using the same procedure outlined for DF-10 except that the coating amounted to 10.2 wt% of the core weight. Each tablet of DF-11 contained 40 mgA of ziprasidone.

Dosage Form DF-12

Dosage Form DF-12 consisted of a matrix sustained-release tablet made using coated crystals of ziprasidone hydrochloride. The coated crystals were made using the process previously described, and contained 35 wt% of active ziprasidone coated with HPMCAS-HF. The matrix tablets consisted of 42 wt% of the coated crystals, 42 wt% sorbitol, 15 wt% HPMC (K100LV), and 1 wt% magnesium stearate. The tablets were prepared by first blending the coated crystals, sorbitol, and HPMC in a twin-shell blender for 20 minutes, milling using a Fitzpatrick M5A mill, and then blending in the twin-shell blender for an additional 20 minutes. The magnesium stearate was then added and the mixture blended again for 5 minutes. The tablets were manufactured using an F press using 555.5 mg of the mixture using 11-mm SRC plain-faced tooling. The tablet cores were compressed to a hardness of about 11 kp. The resulting sustained-release matrix tablet contained a total of 80 mg active ziprasidone.

Dosage Form DF-13

Dosage Form DF-13 consisted of a matrix sustained-release tablet made using a mixture of ziprasidone hydrochloride and HPMCAS (HF grade, Shin Etsu) that had been wet granulated. To form the wet granulation, ziprasidone hydrochloride and HPMCAS were mixed in a Turbula mixer for 4 minutes. The resulting physical mixture contained 34 wt%A ziprasidone. A binder solution was then prepared consisting of 10 wt% HPMCAS (HF grade, Shin Etsu) dissolved in an 85/15 (w/w) mixture of isopropyl alcohol/water. A 10-gm sample of the physical mixture and a 4-gm sample of the binder solution were then combined in a mortar and pestle and wet granulated by hand. The resulting granules were then dried in a 40°C oven overnight. The resulting wet granulation contained 38 wt%A ziprasidone.

The matrix tablets consisted of 40 wt% of the wet granulated mixture of ziprasidone hydrochloride and HPMCAS, 44 wt% sorbitol, 15 wt% HPMC (K100LV), and 1 wt% magnesium stearate. The tablets were prepared by first blending the granulated mixture, sorbitol, and HPMC in a twin-shell blender for 20 minutes, milling using a Fitzpatrick M5A mill, and then blending in the twin-shell blender for an additional 20 minutes. The magnesium stearate was then added and the mixture blended again for 5 minutes. The tablets were manufactured using an F press using 555.5 mg of the mixture using 11-mm SRC plain-faced

79

tooling. The tablet cores were compressed to a hardness of about 8 kp. The resulting sustained-release matrix tablet contained a total of 80 mg active ziprasidone.

Dosage Form DF-14

Dosage Form DF-14 consisted of a matrix sustained-release tablet made using coated crystals of ziprasidone hydrochloride. The coated crystals were made using the process previously described, and contained 35 wt% of active ziprasidone coated with HPMCAS (HF grade). The matrix tablets consisted of 30 wt% of the coated crystals, 29 wt% spray-dried lactose, 40 wt% PEO (Polyox WSRN-10) (100,000 daltons), and 1 wt% magnesium stearate. The tablets were prepared by first blending the coated crystals, lactose, and PEO in a twin-shell blender for 20 minutes, milling using a Fitzpatrick MSA mill, and then blending in the twin-shell blender for an additional 20 minutes. The magnesium stearate was then added and the mixture blended again for 5 minutes. The tablets were manufactured using an F press using 381 mg of the mixture using caplet-shaped tooling with dimensions 0.30 inches by 0.60 inches. The tablet cores were compressed to a hardness of about 13 kp. The resulting sustained-release matrix tablet contained a total of 40 mg active ziprasidone.

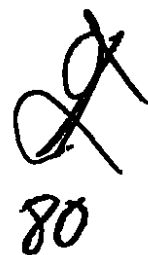
Dosage Form DF-15

Dosage Form DF-15 consisted of Dosage Form DF-14 that had been coated with an enteric coating. The coating solution consisted of 41.7 wt% Eudragit L30-D55 and 2.5 wt% triethylcitrate in 55.8 wt% water. Coatings were applied in an LDCS-20 pan coater. The coating weight was 10 wt% of the uncoated core weight. The resulting sustained-release matrix tablet contained a total of 40 mg active ziprasidone.

Dosage Form DF-16

Dosage Form DF-16 consisted of a bi-layer osmotic tablet prepared using the procedures outlined for DF-3 with the following exceptions. The drug layer contained crystals of the tosylate salt form of ziprasidone coated with HPMCAS (H grade) using the procedures outlined for coating crystals of the hydrochloride salt of ziprasidone. The coated crystals contained 35 wt% active ziprasidone. The drug layer composition consisted of 25 wt% of the coated crystals of ziprasidone tosylate, 74 wt% of PEO (Polyox WSR N80), and 1 wt% magnesium stearate. The water-swellsable composition consisted of 85.0 wt% PEO (Polyox WSR Coagulant), 34.3 wt% sodium chloride, 0.5 wt% magnesium stearate, and 0.2 wt% Blue Lake #2. The tablet cores were prepared using 7/16-inch standard round concave (SRC) plain-faced tooling. The coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 4.25/0.75/2.5/92.5 (wt%), and amounted to 10.4 wt% of the core weight. Each tablet of DF-16 contained 40 mgA of ziprasidone.

Dosage Form DF-17



Dosage Form DF-17 consisted of a single-layer osmotic tablet that provided sustained release of ziprasidone. The dosage form contained the ziprasidone hydrochloride monohydrate crystals coated with HPMCAS (H grade) as previously described. The tablet core consisted of 26.5 wt% of the coated crystals of ziprasidone, 60.0 wt% sorbitol, 8.0 wt% hydroxy ethyl cellulose (Natrosol 250HX), 1.5 wt% sodium lauryl sulfate (SLS), 3.0 wt% hydroxypropyl cellulose (Klucel EXF), and 1.0 wt% magnesium stearate. To form the tablet core, all of the ingredients except for the magnesium stearate were blended in a twin-shell blender for 15 minutes. The blend was then passed through a Fitzmill M5A equipped with a 0.031-inch Conidur reaping screen at 200 rpm. The blend was then returned to the twin-shell blender and blended an additional 15 minutes. One half of the magnesium stearate was then added to the blend and the mixture blended for an additional 3 minutes. The dry blend was then roller compacted using a Vector Feund TF Mini roller compactor with "S" rolls, using a roll pressure of 390 to 400 psi, a roller speed of 3-4 rpm, and a screw speed of 4-6 rpm. The roller compacted ribbons were then milled using the Fitzmill M5A. The milled material was then returned to a twin-shell blender and blended for 10 minutes, at which time the remaining magnesium stearate was added and the mixture blended for an additional 3 minutes. The tablet cores were then formed using a Killian T100 tablet press using 0.2838-inch by 0.5678-inch modified oval tooling. A coating was applied to the tablet core using the procedures outlined for DF-1, except that the coating solution contained CA 398-10, PEG 3350, water, and acetone in a weight ratio of 4.5/1.5/5/89 (wt%), and amounted to 7.5 wt% of the core weight. Each tablet of DF-17 contained 40 mgA of ziprasidone.

Dosage Form DF-18

Dosage Form DF-18 consisted of sustained-release multiparticulates prepared using the following procedure. The multiparticulates consisted of 40 wt% ziprasidone hydrochloride monohydrate, 50 wt% COMPRITOL 888 ATO (a mixture of 13 to 21 wt% glyceryl monobenhenate, 40 to 60 wt% glyceryl dibehenate, and 21 to 35 wt% glyceryl tribehenate from Gattefossé Corporation of Paramus, New Jersey), and 10 wt% poloxamer 407 (sold as LUTROL F127 by BASF Corporation of Mt. Olive, New Jersey), and were prepared using the following melt-congeal procedure. First, the COMPRITOL 888 ATO and LUTROL F127 were melted at 90°C in a heated syringe barrel. The ziprasidone was then added and the suspension of drug in the molten components was stirred for 5 minutes at 700 rpm.

Using a syringe pump, the feed suspension was then pumped at a rate of 75 g/min to the center of a spinning-disk atomizer. The spinning disk atomizer, which was custom made, consisted of a bowl-shaped stainless steel disk of 10.1 cm (4 inches) in diameter. The surface of the spinning disk atomizer was maintained at 100°C using a thin film heater beneath the disk surface, and the disk was rotated at 10,000 rpm. The multiparticulates

81

formed by the spinning-disk atomizer were congealed in ambient air and a total of 25 g of multiparticulates collected. The average diameter of the smooth, spherical multiparticulates was about 110 μm , as determined by scanning-electron microscopy (SEM).

Dosage Form DF-19

5 Dosage Form DF-19 is prepared as follows. First, an enteric coated sustained release core was prepared comprising a matrix sustained-release core containing polymer coated crystals of ziprasidone hydrochloride. The coated crystals were made using the process previously described, and contained 35 wt% of active ziprasidone coated with HPMCAS (H grade). The matrix tablets consisted of 30 wt% of the coated crystals, 29 wt%
10 spray-dried lactose, 40 wt% PEO (Polyox WSRN-10) (100,000 daltons), and 1 wt% magnesium stearate. The tablets were prepared by first blending the coated crystals, lactose, and PEO in a twin-shell blender for 20 minutes, milling using a Fitzpatrick M5A mill, and then blending in the twin-shell blender for an additional 20 minutes. The magnesium stearate was then added and the mixture blended again for 5 minutes. The tablets were manufactured
15 using an F press using 381 mg of the mixture using caplet-shaped tooling with dimensions 0.30 inches by 0.60 inches. The tablet cores were compressed to a hardness of about 12-14 kp. The resulting sustained-release matrix tablet contained a total of 40 mg active ziprasidone and had a total mass of about 380 mg.

DF-19 was then coated with an enteric coating. The coating solution consisted of
20 41.7 wt% Eudragit L30-D55 and 2.5 wt% triethylcitrate in 55.8 wt% water. Coatings were applied in an LDCS-20 pan coater. The coating weight was 10 wt% of the uncoated core weight. The resulting enteric coated sustained-release matrix tablet had a total mass of about 419 mg.

Next, an immediate release coating is applied to the enteric sustained release core.
25 A coating suspension is formed in acetone containing jet-milled ziprasidone and hydroxypropyl methyl cellulose. The drug and polymer collectively are 2 to 15 wt% of the suspension. The suspension is stirred for one hour and is filtered through a 250 μm screen prior to use to remove any particles of polymer that could potentially plug the spray nozzle. The enteric coated sustained release cores are coated in a pan coater. At the conclusion of
30 the spray, the coated dosage forms are dried in a tray drier for one hour at 40°C.

Dosage Form DF-20

Dosage Form DF-20 is prepared using the same procedure outlined for DF-6 with the following exceptions. The drug-containing composition consists of 38.4 wt% of the co-lipophile described above, 56.1 wt% PEO (Polyox WSR N80), 4.5 wt% hydroxypropyl methylcellulose
35 acetate succinate (HF grade from Shin Etsu), and 1 wt% magnesium stearate.

Dosage Form DF-21

X
82

Dosage Form DF-21 is prepared using the same procedure outlined for DF-8 with the following exceptions. The drug-containing composition consisted of 38.4 wt% of the co-lipophile described above, 56.1 wt% PEO (Polyox WSR N80), 2.25 wt% hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HF grade from Shin Etsu), 2.25 wt% hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (MF grade from Shin Etsu), and 1 wt% magnesium stearate.

Dosage Form DF-22

Dosage Form DF-22 is prepared using the same procedure outlined for DF-8 with the following exceptions. The drug-containing composition consists of 38.4 wt% of the co-lipophile described above, 58.4 wt% PEO (Polyox WSR N80), 1.1 wt% hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HF grade from Shin Etsu), 1.1 wt% hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (MF grade from Shin Etsu), and 1 wt% magnesium stearate.

Dosage Form DF-23

Dosage Form DF-23 is prepared using the same procedure outlined for DF-14 with the following exceptions. The coated crystals are made using the process previously described, and contained 35 wt% of active ziprasidone coated with a 1:1 mixture of HPMCAS (H grade) and HPMCAS (M grade).

Dosage Form DF-24

Dosage Form DF-24 consists of Dosage Form DF-23 that are coated with an enteric coating as applied to DF-15. The coated crystals are made using the process previously described, and contained 35 wt% of active ziprasidone coated with a 1:1 mixture of HPMCAS (H grade) and HPMCAS (M grade).

Dosage Form DF-25

Dosage Form DF-25 is prepared using the same procedure outlined for DF-14 with the following exceptions. The matrix tablet consists of 26.9 wt% of the co-lipophile, 1.65 wt% HPMCAS (H grade, Shin Etsu), 1.65 wt% HPMCAS (M grade, Shin Etsu), 29 wt% spray-dried lactose, 40 wt% PEO (Polyox WSRN-10)(100,000 daltons), and 1 wt% magnesium stearate. The resulting sustained-release matrix tablet contains a total of 20 mg active ziprasidone.

Control Dosage Form C1

Control dosage form C1 consisted of a commercial GEODON™ capsule containing 40 mgA ziprasidone. The capsule contained ziprasidone hydrochloride monohydrate, lactose, pregelatinized starch, and magnesium stearate.

Control Dosage Form C2

Control dosage form C2 consisted of 22.65 wt% ziprasidone mesylate trihydrate, 66.10 wt% lactose, 10 wt% pregelatinized starch, and 1.25 wt% magnesium stearate in an immediate release capsule. Each capsule contained 20 mgA of ziprasidone.

83

Control Dosage Form C3

Control dosage form C3 consisted of a commercial GEODON™ capsule containing 20 mgA ziprasidone. The capsule contained ziprasidone hydrochloride monohydrate, lactose, pregelatinized starch, and magnesium stearate.

5

Control Dosage Form C4

Control dosage form C4 consisted of immediate release tablets containing 20 mgA ziprasidone hydrochloride monohydrate. To form the tablets, 22.81 wt% ziprasidone hydrochloride monohydrate, 51.14 wt% anhydrous lactose, 20.0 wt% microcrystalline cellulose, and 5.0 wt% hydroxypropyl cellulose were initially blended for 30 minutes using a V-blender. Next, 0.75 wt% magnesium was added and blended for 3 minutes. The blend was roller-compacted into ribbons using a Freund TF-mini roller compactor with "DPS" rolls, a rotation speed of 5 rpm, a compaction force of 30 kg/cm², and an auger speed of 18 rpm. The resulting ribbons were granulated using a Cornil (197S) fitted with a 2A-1601-173 impeller and a 2A-040G03122329 screen operated at 500 rpm. The granulation had untapped and tapped specific volumes of 1.88 and 1.12 cm³/g, respectively.

The granulated material was added to a twin shell blender and the mixture was blended for 10 minutes. The final amount of magnesium stearate (0.5 wt%) was added and the granulation was blended an additional 3 minutes. A Killian T-100 rotary tablet press with 7/32" standard round concave (SRC) tooling was used to make 100 mg tablets with a target hardness of 6-8 kiloponds (kP). A White Opadry II film coat (4 wt% of tablet weight) and a Clear Opadry overcoat (0.5 wt% of tablet weight) were applied to the tablets in a Vector/Freund HCT-30 pan coater.

20

In Vitro Release Tests

In vitro release tests of DF-1 to DF-18 were performed using direct drug analysis as follows. A dosage form was first placed into a stirred USP type 2 dissolution flask containing 900 mL of a dissolution medium of a simulated intestinal buffer solution. For DF-1 to DF-9, the simulated intestinal buffer consisted of 50 mM NaH₂PO₄ and 2 wt% sodium lauryl sulfate, adjusted to pH 7.5. For DF-10 to DF-13, and DF-16 to DF-18, the simulated intestinal buffer consisted of 50 mM NaH₂PO₄ and 2 wt% sodium lauryl sulfate, adjusted to pH 6.5. For DF-14 and DF-15, the simulated intestinal buffer consisted of 6 mM NaH₂PO₄, 150 mM NaCl, and 2 wt% sodium lauryl sulfate, adjusted to pH 6.5. In the flasks, the dosage form was placed in a wire support to keep the dosage form off of the bottom of the flask, so that all surfaces were exposed to the moving buffer solution and the solutions were stirred using paddles at a rate of 50 or 75 rpm. Samples of the dissolution medium are taken at periodic intervals using a Vankel VK8000 autosampling dissolution flask with automatic receptor solution replacement. The concentration of dissolved drug in the dissolution medium is then determined by HPLC at a

25

30

35

25
84

UV absorbance of 315 nm using a Zorbax RxC8 Reliance column and a mobile phase consisting of 55% (50 mM potassium dihydrogen phosphate, pH 6.5)/45% acetonitrile. Drug concentration was calculated by comparing UV absorbance of samples to the absorbance of drug standards. The mass of dissolved drug in the dissolution medium was then calculated

5 from the concentration of drug in the medium and the volume of the medium, and expressed as a percentage of the mass of drug originally present in the dosage form. Results are shown in Table 6.



Table 5

Time (hrs)	Ziprasidone Released (wt%)								
	DF-1	DF-2	DF-3	DF-4	DF-5	DF-6	DF-7	DF-8	DF-9
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	—	—	0	0	5	—	0	—	—
2	18	4	18	—	20	6	12	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	9	7
4	43	19	44	—	52	28	40	—	—
5	—	—	—	16	—	—	—	—	—
6	—	—	72	—	—	—	68	27	20
8	75	47	—	45	72	85	—	—	—
9	—	—	99	—	—	—	98	—	—
10	88	85	—	81	—	—	—	—	—
12	89	77	99	75	88	90	99	71	59
14	91	87	100	—	—	—	99	—	—
15	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	92	92	99	88	94	98	99	92	81
18	—	—	99	—	—	—	98	—	—
20	—	—	98	—	—	—	98	—	—
24	91	94	—	91	98	98	—	96	91

Table 6 (continued)

Time (hrs)	Ziprasidone Released (wt%)								
	DF-10	DF-11	DF-12	DF-13	DF-14	DF-15	DF-16	DF-17	C1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	7	9	17	4	0	1	95
2	4	1	—	—	38	22	1	—	88
3	—	—	27	29	60	43	—	13	
4	21	13	—	—	79	85	14	—	
5	—	—	47	54	95	83	—	—	
6	37	27	—	—	100	98	29	42	
8	—	—	—	—	100	100	—	57	
9	68	49	—	—	—	—	53	—	
10	—	—	88	90	100	100	—	—	

86

Time (hrs)	Ziprasidone Released (wt%)								
	DF-10	DF-11	DF-12	DF-13	DF-14	DF-15	DF-16	DF-17	C1
12	92	72	—	—	—	—	76	73	
14	97	85	—	—	—	—	89	—	
15	—	—	100	101	—	—	—	—	
16	97	98	—	—	—	—	96	82	
18	99	101	—	—	—	—	96	—	
20	99	100	100	100	—	—	96	86	
24	—	—	—	—	—	—	—	88	

The results for the immediate release (IR) commercial GEODON™ capsule showed that more than 95 wt% of the ziprasidone had been released during the first 2 hours after introduction to the *in vitro* test media.

- 5
- In vitro* tests of multiparticulate dosage form DF-18 were performed using the direct drug analysis method described above with the following exceptions. The multiparticulate dosage form was placed into a small beaker and pre-wet with a sample of the dissolution medium. The pre-wetted multiparticulates were then added to the dissolution medium at time zero. The dissolution medium was stirred using paddles at a rate of 50 rpm. A sufficient

10

amount of the multiparticulates were added to the dissolution medium so that the concentration of ziprasidone, once all of the ziprasidone was released, was 90 µg/mL. Drug concentrations were determined using HPLC as described above. The results are in Table 7.

Table 7

Time (hrs)	DF-18 Ziprasidone Released (wt%)
0	0
0.5	17
1	29
2	—
3	60
4	—
5	78
6	—
8	—
10	—
15	—

87

From the data in Tables 6 and 7, the times to release 80 wt% and 90 wt% of the ziprasidone originally present in the dosage forms were estimated and are provided in Table 8.

Table 8

Dosage Form	Approximate Time to Release 80 wt% of the Ziprasidone (hr)	Approximate Time to Release 90 wt% of the Ziprasidone (hr)
DF-1	9	13
DF-2	13	15
DF-3	7	8
DF-4	14	20
DF-5	10	14
DF-6	10	12
DF-7	7	8
DF-8	14	16
DF-9	16	24
DF-10	11	12
DF-11	13	15
DF-12	8	11
DF-13	8	10
DF-14	4	5
DF-15	5	6
DF-16	13	14
DF-17	15	>24
DF-18	5	>5
C1	<1	<1

88

Example 1

The sustained release Dosage Forms DF-1 and DF-2 and the Control Dosage Form C1 were tested in *in vivo* tests in humans in a Phase 1, Open, Randomized, Crossover, Single-Dose study in healthy subjects. Healthy human volunteers were dosed with the dosage forms in the fed state, each dosage form containing 40 mgA ziprasidone.

Plasma samples were collected at multiple times post-dose and ziprasidone concentrations were determined. Table 9 shows C_{max} (ng/mL), AUC_{0-12} (ng-hr/mL), and T_{max} (hr) obtained for these tests. The results provided in Table 9 are after the initial dose and are not steady state values.

Table 9

Dosage Form	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng-hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{12} (ng/mL)	C_{24} (ng/mL)	C_{max}/C_{24}
DF-1	88 (30)	887 (266)	6	44	8	12.0
DF-2	62 (16)	701 (337)	9	36	12	3.8
C1 (40 mgA commercial IR capsule)	117 (45)	1006 (290)	6	39	7	15.1

The data in Table 9 show that the sustained-release dosage forms DF-1 and DF-2 provided C_{max} values that were lower than that of the IR control, providing C_{max} values that were 85% and 44% that provided by C1, respectively. Furthermore, the ratio of C_{max}/C_{24} for DF-1 and DF-2 were lower than that provided by C1.

Example 2

The sustained-release dosage forms DF-4 and DF-5 were tested in *in vivo* tests in humans using the procedures outlined in Example 1. Healthy human volunteers were dosed with the dosage forms in the fed state. Each subject was dosed two tablets of DF-5 so that 40 mgA of ziprasidone was dosed.

Plasma samples were collected at multiple times post-dose and ziprasidone concentrations were determined. Table 10 shows C_{max} (ng/mL), AUC_{0-12} (ng-hr/mL), and T_{max} (hr) obtained for these tests, as well as C_{12} and C_{24} values. The results provided in Table 10

86
89

are after the initial dose and are not steady state values. Also included in Table 10 are the results for the IR Control C1, previously described.

Table 10

Dosage Form	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng-hr/mL)	T _{max} (hr)	C ₁₂ (ng/mL)	C ₂₄ (ng/mL)	C _{max} /C ₂₄
DF-4	38.8 ± 14.4	439 ± 176	8.3 ± 2.9	28.9 ± 21.3	5.3 ± 2.6	7.3
DF-5 (2 tablets)	39.0 ± 10.1	458 ± 138	7.6 ± 1.8	25.8 ± 13.1	5.7 ± 1.9	6.8
C1 (40 mgA commercial IR capsule)	108	1009	8	39	7	15.1

5 The data in Table 10 show that the sustained-release dosage forms DF-4 and DF-5 provided C_{max} values that were lower than that of control C1, providing C_{max} values that were 37% that provided by C1, respectively. Furthermore, the ratios of C_{max}/C₂₄ for DF-4 and DF-5 were lower than that provided by C1.

Example 3

10 The sustained release dosage forms DF-3, DF-7, DF-8, DF-9, DF-10, DF-11, DF-15, and control dosage form C1 were tested in *in vivo* tests using beagle dogs in the fed state. The dogs were fed one can of Clinicare Canine Liquid Diet the day before the study. Dogs were allowed ad libitum access to water. On the morning of the study, dogs were fed 50 g of dry food and allowed 15 minutes to eat. After the dogs finished eating, the dosage form
15 specified was administered with 50 mL of water via gavage immediately after dose administration. Dogs were then placed in metabolism cages or individual runs for the duration of the study. They were allowed free access to water and fed normal rations 8 hours after dose administration.

20 Whole blood samples of 6 ml were taken from the jugular or cephalic vein using a plasma serum separator tube containing sodium heparin with a 20 gauge needle at 0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours post dosing. Samples were spun in a refrigerated (5°C) centrifuge at 2500 rpm for 15 minutes. The resultant plasma samples were poured into 2 ml cryogenic plastic tubes and stored in a freezer (-20°C) within 30-minutes post sampling time. Samples were then analyzed using HPLC. Table 11 summarizes the results of these tests. The
25 results provided in Table 11 are after the initial dose and are not steady state values.

Table 11

88
90

Dosage Form	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng-hr/mL)	T _{max} (hr)	C ₁₂ (ng/mL)	C ₂₄ (ng/mL)	C _{max} /C ₂₄
DF-3 (40 mgA)	112 ± 26	877 ± 202	8	48.1 ± 19.5	3.0 ± 0.6	37.3
DF-7 (40 mgA)	105 ± 28	824 ± 254	5.3	27.4 ± 8.9	3.7 ± 2.4	28.4
DF-8 (40-mgA)	107.5 ± 50.0	798 ± 311	8	38.8 ± 12.5	4.9 ± 3.2	21.9
DF-9 (40-mgA)	50.9 ± 28.4	381 ± 118	7.3	19.3 ± 6.8	4.3 ± 2.7	11.8
DF-10 (40 mgA)	87 ± 24	843 ± 153	8	32.1 ± 8.4	4.8 ± 2.9	18.1
DF-11 (40 mgA)	47 ± 32	342 ± 189	7.3	18.4 ± 10.1	3.3 ± 1.2	14.2
DF-15 (40 mgA)	110 ± 48	510 ± 210	10	50.3 ± 19.7	7.4 ± 9.2	14.9
Control C1 (40-mgA IR Capsule)	282 ± 122	1890 ± 452	3.1	51.5 ± 20.8	< 3	> 94

The data in Table 11 show that the sustained release dosage forms provided a lower C_{max} than the IR control C1, with C_{max} values that were 17% to 40% those obtained with C1. The sustained release dosage forms also provided ratios of C_{max}/C₂₄ that were significantly lower than that provided by the IR control (C1), with values that ranged from less than 13% to less than 40% of C1.

Example 4

Studies were conducted in man of both immediate release and sustained release ziprasidone dosage forms, and the results were used as the basis for a modeling study to determine appropriate dosage forms to achieve desired steady state concentrations of ziprasidone in the blood. The modeling results may be used to prepare dosage forms that provide preferred C_{max} (blood), C_{min} (blood), and C_{max}/C_{min} ratios.

Blood concentration versus time data were collected from the results of the study conducted in Example 1 for the sustained release dosage form DF-2 and the IR oral capsule C1. In addition, blood concentration versus time data were collected from a separate study for the immediate release tablet C4. The data were fit using a one compartment

90
91

pharmacokinetic model with first order absorption and elimination. The mean pharmacokinetic parameters derived from the model are reported in Table 12:

Table 12

Formulation	CL/F (L/hr)	V (L)	K _a (1/hr)	T _{lag} (hr)	AUC (ng-hr/mL)
C1	43.8	282	0.44	0.95	913 (1016)*
DF-2	58.1	250	0.14	2.8	690 (639)*
C4	36.4	143.4	0.37	0.46	550 (558)*
*Mean AUC from previous NCA analysis					

5 (CL/F = Clearance/Oral Bioavailability; V = volume of distribution; K_a = Absorption rate constant ; T_{lag} = time lag; and AUC = concentration of ziprasidone in the blood area under the curve).

The results of the model were then used to calculate various steady state blood concentrations of ziprasidone (plasma) for various model dosage forms at different dosing
10 intervals. The calculated steady state blood (plasma) ziprasidone concentrations and pharmacokinetic parameters are shown in Table 13:

6X
92

Table 13

Formulation	Amount Drug (mgA)	Dosing Interval	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	C _{max} /C _{min} Ratio
C1	30	BID	4	77.6	29.5	681	2.63
C1	40	BID	4	103	39.4	908	2.61
C1	60	BID	4	155	59	1360	2.63
C1	120	QD	4.61	250	16.6	2750	15.1
DF-2	30	BID	6.79	52.1	30.8	526	1.70
DF-2	40	BID	6.79	68.4	40.8	702	1.70
DF-2	60	BID	6.79	104	61.2	1050	1.70
DF-2	90	BID	6.79	156	91.8	1580	1.70
DF-2	120	BID	6.79	208	122	2110	1.70
DF-2	120	QD	8	148	25.1	2110	5.90
C4	20	BID	3.39	89.6	17.2	549	4.05
C4	30	BID	3.39	104	25.8	824	4.03
C4	45	BID	3.39	157	38.6	1240	4.07
C4	60	BID	3.39	209	51.5	1650	4.06
C4	60	QD	3.64	185	3.01	1850	61.5

(BID=dosing twice daily; QD=dosing once daily; T_{max} is time in hours to C_{max})

- 5 The results show that each of the sustained release dosage forms are predicted to achieve improved performance relative to the IR oral capsule and IR tablet. For example, comparing the 60 mgA IR oral capsule with the 60 mgA sustained release dosage form, the sustained release dosage form significantly lowers C_{max}, while providing about the same C_{min}. The C_{max} for the 60 mgA IR oral capsule is predicted to be 155 ng/ml, while the C_{max} for the 60 mg sustained release dosage form is predicted to be 104 ng/ml.
- 10

- The modeling further indicates that higher doses of ziprasidone may be administered in a sustained release dosage form without increasing C_{max} relative to an IR dosage form containing the same amount of ziprasidone. For example, the model predicts that a 90 mgA sustained release dosage form will provide a C_{max} of 156 ng/ml and a C_{min} of 91.8 ng/ml. In contrast, an IR oral capsule would provide a C_{max} of 155 ng/ml, but a C_{min} of only 59 ng/ml.
- 15 Thus, the model predicts that a sustained release dosage form having 50% more ziprasidone

93

does not significantly increase C_{max} , but does significantly increase C_{min} compared with an IR oral capsule.

In addition, the sustained release dosage form provides calculated steady state blood (plasma) ziprasidone concentrations that would permit once a day administration for certain doses of ziprasidone. The sustained release dosage form containing 120 mgA ziprasidone when administered once per day provides a C_{min} of 25.1 ng/ml and a C_{max} of 148 ng/ml, which are both within the scope of the desired steady state blood concentrations for ziprasidone. In contrast, an IR oral capsule containing 120 mgA ziprasidone is predicted to provide a C_{min} of 16.6 ng/ml, which is less than the desired minimum ziprasidone blood concentration of 20 ng/ml.

Finally, the results of the model were then combined to predict performance of dosage forms having both immediate release and sustained release portions. The modeling results for DF-2 were combined with the modeling results from C4 by assuming that the dose response was simply linear. For example, the "SR30+IR30" formulation corresponds with a dosage form having a 30 mgA sustained release portion and a 30 mgA immediate release portion, in which the sustained release portion behaves like DF-2, and the immediate release portion behaves like C4. Results of the model are shown in Table 15, with the calculated results for a 60 mgA immediate release oral capsule (C1) shown for comparison:

Table 15

Formulation SRmgA + IRmgA	Dosing Interval	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	C_{max}/C_{min} Ratio
SR30+IR30	BID	4.24	148	63.7	1340	2.29
SR30+IR45	BID	3.88	196	76.2	1750	2.57
SR30+IR60	BID	3.76	248	88.9	2160	2.79
SR40+IR30	BID	4.61	161	76.6	1520	2.1
SR40+IR45	BID	4.24	211	88.9	1930	2.37
SR40+IR60	BID	3.88	262	102	2340	2.57
SR60+IR30	BID	4.65	193	102	1870	1.89
SR60+IR45	BID	4.36	242	115	2280	2.1
SR60+IR60	BID	4.24	292	128	2690	2.28
SR90+IR30	BID	5.21	242	141	2400	1.72
SR90+IR45	BID	4.85	289	153	2810	1.89
SR120+IR30	BID	5.21	292	179	2930	1.63
C1 (60mgA)	BID	4	155	59	1360	2.63

94

(SR corresponds with parameters derived from DF-2, while IR corresponds with parameters derived from C4).

The results show that dosage forms that have both immediate release and sustained release portions are predicted to achieve good performance. All of the dosage forms are predicted to achieve a steady state C_{min} of greater than 50 ng/ml, and a C_{max} of less than 330 ng/ml. Several of the dosage forms are predicted to provide a steady state C_{min} that is greater than 50 ng/ml and a steady state C_{max} that is less than 200 ng/ml: SR30+IR30; SR30+IR45; SR40+IR30; and SR60+IR30.

FIG. 1 shows ziprasidone blood concentrations calculated from the model for the SR30+IR30 dosage form. The solid line shows the calculated ziprasidone blood concentration (plasma) after the initial dose, while the dashed line shows the steady state ziprasidone blood concentration (plasma). FIG. 2 shows the calculated results for the SR60+IR30 dosage form. In both cases, dosage forms are predicted to achieve a steady state C_{min} of greater than 50 ng/ml, and a steady state C_{max} of less than 200 ng/ml.

The terms and expressions which have been employed in the foregoing specification are used therein as terms of description and not of limitation, and there is no intention, in the use of such terms and expressions, of excluding equivalents of the features shown and described or portions thereof, it being recognized that the scope of the invention is defined and limited only by the claims which follow.

20

95

Claims

1. A sustained release oral dosage form comprising a pharmaceutically effective amount of ziprasidone and a sustained release means for releasing at least a portion of said ziprasidone, wherein following administration to achieve steady state, said dosage form
5 provides a steady state minimum blood ziprasidone concentration (C_{min}) of at least 20 ng/ml, and a steady state maximum blood ziprasidone concentration (C_{max}) of less than 330 ng/ml.
2. A sustained release oral dosage form comprising a pharmaceutically effective amount of ziprasidone, said dosage form releasing no greater than 90 wt% of said ziprasidone from said dosage form during the first 2 hours after administration to an *in vitro*
10 use environment, wherein said dosage form comprises at least 30 mgA of ziprasidone, and said *in vitro* use environment is 900 mL of a dissolution medium of a simulated intestinal buffer solution.
3. A sustained release oral dosage form comprising a pharmaceutically effective amount of ziprasidone and a sustained release means for releasing at least a portion of said
15 ziprasidone, wherein said at least a portion of said ziprasidone in said sustained release means is at least one of crystalline ziprasidone and ziprasidone combined with a cyclodextrin.
4. The dosage form of claim 1 or 3 wherein said dosage form releases no greater than 90 wt% of said ziprasidone from said dosage form during the first 2 hours after
20 administration to an *in vitro* use environment, wherein said dosage form comprises at least 30 mgA of ziprasidone, and said *in vitro* use environment is 900 mL of a dissolution medium of a simulated intestinal buffer solution consisting of 50 mM NaH_2PO_4 with 2 wt% sodium lauryl sulfate at pH 7.5 and 37°C.
5. The dosage form of claim 4 wherein said dosage form releases no greater than 80 wt% of said ziprasidone during the first 2 hours after administration to said use
25 environment.
6. The dosage form of claim 5 wherein said dosage form releases no greater than 70 wt% of said ziprasidone during the first 2 hours after administration to said use environment.
7. The dosage form of claim 2 wherein said dosage form releases no greater
30 than 80 wt% of said ziprasidone during the first 2 hours after administration to said use environment.
8. The dosage form of any one of claims 1-3 wherein the time to release at least about 80wt% of said ziprasidone in said dosage form is at least 4 hours.
9. The dosage form of any one of claims 1-3 wherein the time to release at least
35 about 80wt% of said ziprasidone in said dosage form is at least 6 hours.



10. The dosage form of claim 9 wherein no greater than 70 wt% of said ziprasidone is released into said use environment during the first 2 hours after administration.
11. The dosage form of claim 1 wherein, following administration to a patient twice per day, said dosage form provides a steady state ratio of said C_{max} to said C_{min} that is less than 2.6.
12. The dosage form of claim 11 wherein said steady state ratio of said C_{max} to said C_{min} is less than 2.4.
13. The dosage form of claim 12 wherein said steady state ratio of said C_{max} to said C_{min} is less than 2.2.
14. The dosage form of claim 1 wherein, following administration to a patient once per day, said dosage form provides a steady state ratio of said C_{max} to said C_{min} that is less than 12.
15. The dosage form of claim 14 wherein said steady state ratio of said C_{max} to said C_{min} is less than 10.
16. The dosage form of claim 15 wherein said steady state ratio of said C_{max} to said C_{min} is less than 8.
17. The dosage form of claim 2, wherein following administration to a patient in the fed state, said dosage form provides a steady state minimum blood ziprasidone concentration (C_{min}) of at least 20 ng/ml.
18. The dosage form of claim 1 or 17 wherein said C_{min} is at least 35 ng/ml.
19. The dosage form of claim 18 wherein said C_{min} is at least 50 ng/ml.
20. The dosage form of claim 2, wherein following administration to a patient in the fed state, said dosage form provides a steady state maximum blood ziprasidone concentration (C_{max}) of less than 330 ng/ml.
21. The dosage form of claim 1 or 20 wherein said C_{max} is less than 265 ng/ml.
22. The dosage form of claim 21 wherein said C_{max} is less than 200 ng/ml.
23. The dosage form of any one of claims 1-3 wherein said dosage form provides a steady state area under the concentration of ziprasidone in the blood versus time curve over twelve hours after administration in the fed state that is at least 240 ng-hr/ml when administered twice a day.
24. The dosage form of claim 1 wherein a ratio of said C_{max} to said C_{min} is less than the ratio of the steady state maximum blood ziprasidone concentration to the steady state minimum blood ziprasidone concentration provided by a control immediate release oral capsule administered at the same dosing frequency, said control immediate release oral capsule consisting essentially of ziprasidone hydrochloride monohydrate, lactose,



pregelatinized starch, and magnesium stearate, and said control immediate release oral capsule containing the same amount of ziprasidone as said dosage form.

25. The dosage form of claim 2 or 3 wherein said dosage form provides a ratio of a steady state maximum blood ziprasidone concentration (C_{max}) to a steady state minimum blood ziprasidone concentration (C_{min}) that is no greater than the ratio of the steady state maximum blood ziprasidone concentration to the steady state minimum blood ziprasidone concentration provided by a control immediate release oral capsule administered at the same dosing frequency, said control immediate release capsule consisting essentially of ziprasidone hydrochloride monohydrate, lactose, pregelatinized starch, and magnesium stearate, and said control immediate release oral capsule containing the same amount of ziprasidone as said dosage form.

26. The dosage form of any one of claims 1-3 wherein said dosage form provides a relative bioavailability of at least 50% relative to a control immediate release oral capsule, said control immediate release oral capsule consisting essentially of an equivalent amount of active ziprasidone in the form of ziprasidone hydrochloride monohydrate, lactose, pregelatinized starch, and magnesium stearate.

27. The dosage form of any one of claims 1-3 wherein said ziprasidone is crystalline.

28. The dosage form of claim 27 wherein a volume weighted mean particle diameter of said crystalline ziprasidone is less than about 10 μ m.

29. The dosage form of any one of claims 1-3 wherein said ziprasidone is in a solubility improved form.

30. The dosage form of claim 29 wherein said ziprasidone is a high solubility salt form.

31. The dosage form of claim 29 further comprising a cyclodextrin.

32. The dosage form of any one of claims 1-3 further comprising a solubilizing agent.

33. The dosage form of claim 32 wherein said solubilizing agent is a cyclodextrin.

34. The dosage form of any one of claims 1-3 further comprising a precipitation inhibitor.

35. The dosage form of claim 34 wherein said precipitation inhibitor is a polymer.

36. The dosage form of claim 35 wherein said precipitation inhibitor is selected from the group consisting of hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, and carboxy methyl ethyl cellulose.



37. The dosage form of claim 36 wherein said precipitation inhibitor is hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate.
38. The dosage form of claim 35 wherein said precipitation inhibitor is present as a coating on said ziprasidone.
- 5 39. The dosage form of any one of claims 1-3 comprising at least a portion of said ziprasidone in a solubility-improved form and a precipitation inhibitor.
40. The dosage form of claim 1 or 3 comprising at least 30 mgA of said ziprasidone.
41. The dosage form of any one of claims 1-3 wherein at least 5 wt% of said
10 dosage form is ziprasidone.
42. The dosage form of any one of claims 1-3 wherein at least 10 wt% of said ziprasidone is released within the first hour after administration to said use environment.
43. The dosage form of claim 42 further comprising an immediate release portion.
- 15 44. The dosage form of any one of claims 1-3 wherein said dosage form is an osmotic tablet.
45. The dosage form of any one of claims 1-3 wherein said dosage form is a matrix tablet.
46. A method for treating a patient in need of ziprasidone, comprising
20 administering the dosage form of any one of claims 1-3.
47. The method of claim 46 wherein said dosage form is administered only once per day.
48. The method of claim 46 wherein said dosage form is administered at least two times per day.
- 25 49. The method of claim 48 wherein said dosage form is administered twice per day.
50. The method of claim 49 wherein the daily dose is at least 40 mgA of ziprasidone.
- 30 51. The dosage form of claim 37 wherein said hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate comprises the H grade and the M grade of said hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate.

[Handwritten signature]
99

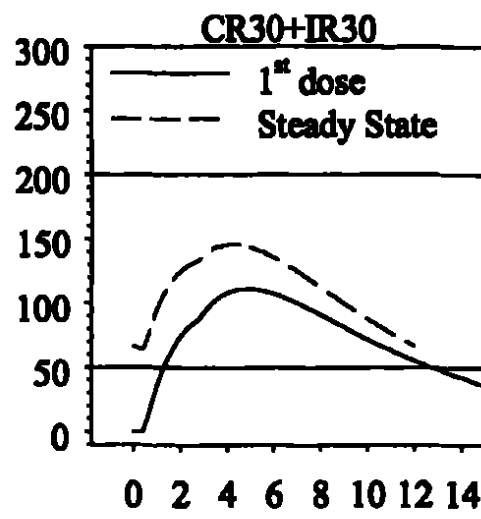


FIG. 1

[Handwritten signature]
100

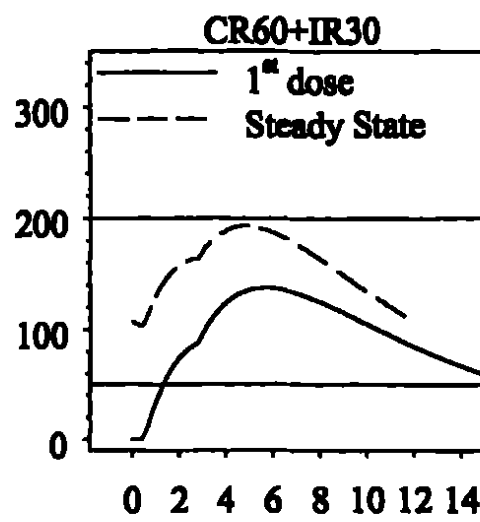


FIG. 2

101/100

TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE ZIPRASIDONA

Antecedentes -----

La invención se refiere a formas de dosificación de liberación sostenida que comprenden ziprasidona. -----

La ziprasidona es una medicación antipsicótica atípica comercializada actualmente en los Estados Unidos como GEODON®, en una formulación de cápsulas orales de liberación inmediata (IR) para el tratamiento agudo y prolongado de la esquizofrenia y en una formulación intramuscular (IM) de liberación inmediata para el control agudo de la agitación en pacientes con esquizofrenia. La cápsula oral de liberación inmediata se toma típicamente dos veces por día. Las cápsulas orales de liberación inmediata se encuentran disponibles como cápsulas de 20, 40, 60 y 80 mgA. (El término "mgA" significa aquí la cantidad de ziprasidona activa - ziprasidona como base libre en mg). La dosis inicial es típicamente de 20 mgA dos veces por día tomadas con la comida. La dosis se ajusta luego en base a la respuesta del paciente. -----

Se desea proveer una forma de dosificación de ziprasidona oral de liberación sostenida. Una forma de dosificación de este tipo debería proveer niveles de ziprasidona en sangre

eficaces durante un período de tiempo más prolongado que la cápsula oral de liberación inmediata, pero idealmente no produciría niveles máximos en sangre que fueran mayores que los producidos por una cápsula oral de liberación inmediata que contiene la misma cantidad de ziprasidona. Una forma de dosificación de este tipo puede aumentar el cumplimiento del paciente y maximizar la aceptación por parte del paciente y del médico, por ejemplo, por la disminución de los efectos colaterales. Una forma de dosificación de este tipo también puede proveer un perfil de seguridad y tolerabilidad tan bueno como o mejor que el régimen de cápsulas orales de liberación inmediata debido a los niveles de ziprasidona en sangre relativamente más bajos en comparación con la cápsula oral de liberación inmediata a la misma dosis. -----

Para lograr niveles en sangre eficaces durante períodos de tiempo prolongados, la forma de dosificación de liberación sostenida debería liberar ziprasidona en el tracto gastrointestinal de manera tal que permita que la ziprasidona sea absorbida durante un período de tiempo prolongado. Sin embargo, la formulación de ziprasidona en forma de dosificación de liberación sostenida presenta numerosos problemas. Si bien la ziprasidona tiene una solubilidad relativamente buena al pH gástrico, tiene relativamente poca solubilidad al pH intestinal. La forma

de base libre de ziprasidona tiene una solubilidad de aprox. 0,2 μ g/ml a un pH de aprox. 6,5. Esta baja solubilidad al pH intestinal inhibe la absorción de ziprasidona en los intestinos. Además, si la ziprasidona se vuelve sobresaturada en una solución acuosa (es decir, disuelta a una concentración que es mayor que la solubilidad de equilibrio de la droga a pH intestinal, como ocurre cuando se pasa de un ambiente gástrico de pH bajo a un ambiente intestinal de pH más alto), tiene una tendencia a precipitar rápidamente como la forma de base libre cristalina de la droga, reduciendo así rápidamente la concentración de la ziprasidona disuelta a la solubilidad de la forma cristalina de la base libre (forma de energía más baja) de ziprasidona. -----

Curatolo y col., patente U.S. No. 6.548.555 B1 revelan mezclas de drogas básicas y polímeros que inhiben la precipitación tales como hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (HPMCAS). Curatolo y col. enseñan que la droga se disolverá en el estómago y el polímero que inhibe la precipitación mantendrá una alta concentración de droga disuelta a medida que la droga disuelta entra en el intestino. -----

Curatolo y col., publicación US No. 2002/0006443 A1 y Curatolo y col., publicación US No. 2003/0072801 A1 revelan mezclas físicas de formas de solubilidad mejorada de drogas

de baja solubilidad combinadas con polímeros para proveer un aumento de la concentración acuosa de droga disuelta. En particular se revelan varias formas de solubilidad mejorada de ziprasidona mezcladas con polímeros tales como hidroxipropil metil celulosa acetato succinato. -----

La WO 01/47500 revela una forma de dosificación de liberación controlada osmótica. La solicitud revela en el Ejemplo 10 una forma de dosificación osmótica que contiene 20 mgA de ziprasidona en la forma de una dispersión amorfa sólida de la droga en el polímero hidroxipropilmetil celulosa acetato succinato. -----

Se desea proveer una forma de dosificación oral que permita la liberación sostenida de ziprasidona que suministre una cantidad farmacéuticamente efectiva de ziprasidona a un paciente que lo requiere. -----

Resumen -----

La presente invención provee una forma de dosificación oral sólida de liberación sostenida (SR) para el tratamiento de un trastorno psicótico, por ejemplo, esquizofrenia, en un mamífero, forma de dosificación oral que comprende ziprasidona en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno psicótico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. -----

Por consiguiente, la presente invención provee una forma de dosificación oral sólida para el tratamiento de un

104
105

trastorno psicótico, por ejemplo, esquizofrenia, en un mamífero, forma de dosificación oral que comprende ziprasidona en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno psicótico y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad efectiva de ziprasidona es liberada durante un período de tiempo prolongado. -----

En una forma de realización, la forma de dosificación oral es un comprimido. En otra forma de realización, la forma de dosificación oral es una cápsula. -----

En otra forma de realización, el período de tiempo prolongado es de por lo menos aproximadamente 24 horas. En otras formas de realización, el período de tiempo prolongado oscila entre aprox. 4 horas y aprox. 24 horas.

El período de tiempo prolongado puede ser de por lo menos aprox. 4 horas, por lo menos aprox. 6 horas, por lo menos aprox. 8 horas, por lo menos aprox. 10 horas, por lo menos aprox. 12 horas, o por lo menos aprox. 16 horas. En otra forma de realización, el período de tiempo prolongado es de aprox. 24 horas. Usando la frase "de por lo menos aproximadamente 6 horas" como un ejemplo, la frase "por lo menos aproximadamente", como se usa en este contexto, significa en una forma de realización que sustancialmente toda (por ej., aprox. 80% en peso o más) la ziprasidona en la forma de dosificación es liberada de la forma de dosificación después de la administración durante un

período de tiempo de aprox. 6 horas, liberándose no más de aprox. 20% en peso después de 6 horas. En otra forma de realización significa que sustancialmente toda (por ej., aprox. 80% en peso o más) la ziprasidona es liberada de la forma de dosificación después de la administración durante un período de tiempo mayor que aprox. 6 horas. -----

En otra forma de dosificación, la forma de dosificación oral comprende más de una capa, por ejemplo, 2 o 3 capas. En una forma de realización preferida, la forma de dosificación oral comprende un núcleo de dos capas, que comprende una capa activa y una capa de un agente de expansión. El núcleo puede estar recubierto. La forma de dosificación oral que comprende múltiples capas puede comprender, en una forma de realización, uno o más agujeros en la superficie del recubrimiento en el lado de la capa activa. -----

En un aspecto, una forma de dosificación oral de liberación sostenida comprende una cantidad farmacéuticamente activa de ziprasidona y medios de liberación sostenida para liberar por lo menos una parte de la ziprasidona, en donde después de la administración para alcanzar un estado estable, la forma de dosificación provee una concentración mínima (C_{min}) de ziprasidona en sangre en estado estable de por lo menos 20 ng/ml y una concentración máxima (C_{max}) de ziprasidona en sangre en estado estable de menos de 330

ng/ml. -----

Por concentración de ziprasidona en sangre se entiende concentración de ziprasidona en sangre, en suero o en plasma.

En una forma de realización preferida la relación en estado estable entre C_{max} y C_{min} es menor de aprox. 2,6 cuando se dosifica dos veces por día. En otra forma de realización preferida la relación entre C_{max} y C_{min} es menor de aprox. 12 cuando se dosifica una vez por día. -----

En un segundo aspecto, una forma de dosificación farmacéutica comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de ziprasidona, liberando la forma de dosificación no más de aprox. 90% en peso de la cantidad total de ziprasidona de la forma de dosificación durante las primeras 2 horas después de la administración a una zona de uso. La forma de dosificación contiene por lo menos 30 mgA de ziprasidona. -----

Como se usa en la presente, una "zona de uso" puede ser o bien la zona *in vivo*, tal como el tracto gastrointestinal de un animal, particularmente un ser humano, o la zona *in vitro* de una solución de prueba, tal como una solución salina con tampón fosfato (PBS), una solución duodenal en ayunas modelo (MFD) o una solución tampón intestinal simulada. -----

En una tercera forma de realización, una forma de

dosificación de liberación sostenida comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de ziprasidona y medios de liberación sostenida para liberar por lo menos una parte de la ziprasidona. La ziprasidona contenida en la parte de liberación sostenida es por lo menos una de: (i) droga cristalina y (ii) droga combinada con ciclodextrina. -----

En otro aspecto, la invención provee un método para administrar ziprasidona. El método comprende administrar una forma de dosificación de liberación sostenida, que cuando se dosifica o bien una o dos veces por día a un ser humano en el estado alimentado, provee una concentración mínima C_{min} en sangre en estado estable de por lo menos 20 ng/ml, y una concentración máxima (C_{max}) en sangre en estado estable de menos de aprox. 330 ng/ml. -----

En una forma de realización preferida del método, la relación en estado estable entre C_{max} y C_{min} es no mayor de aprox. 2,6 cuando se dosifica dos veces por día. En otra forma de realización preferida, la relación entre C_{max} y C_{min} es no mayor de aprox. 12 cuando se dosifica una vez por día. -----

"Liberación sostenida" significa que la forma de dosificación libera no más de aprox. 90% en peso de la ziprasidona en la forma de dosificación durante las primeras dos horas después de la administración a una zona de uso. Por lo tanto, la forma de dosificación puede

liberar ziprasidona en forma gradual y continua durante un período de liberación, puede liberar ziprasidona de una manera pulsátil o retardada, o puede liberar ziprasidona en una combinación de perfiles de liberación, tal como una liberación brusca inmediata seguida por una liberación brusca retardada o por medio de una liberación gradual y continua. -----

"Administración" a una zona de uso significa, en donde la zona de uso *in vivo* es el tracto gastrointestinal, suministro por ingestión o deglución u otro medio de este tipo para suministrar la forma de dosificación. En donde la zona de uso es *in vitro*, "administración" se refiere a la colocación o al suministro de la forma de dosificación al medio de prueba *in vitro*. -----

Una forma de dosificación de liberación sostenida puede proporcionar numerosas ventajas. Sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que la eficacia de la ziprasidona está relacionada con la ocupación del receptor D2. La ocupación a su vez es una función de la concentración de ziprasidona en el cerebro, que está relacionada con la concentración de ziprasidona en la sangre, aumentando sustancialmente la ocupación a medida que aumenta la concentración de la ziprasidona en la sangre. La ocupación de D2 es de aproximadamente 50% cuando la concentración de ziprasidona en sangre es de 16 ng/ml, aproximadamente 65% cuando la

110

concentración de ziprasidona en sangre es de 30 ng/ml y aproximadamente 75% cuando la concentración de ziprasidona en sangre es de 50 ng/ml. Por consiguiente, se prefiere que la forma de dosificación proporcione una concentración mínima de ziprasidona en sangre en estado estable de por lo menos aprox. 20 ng/ml para tener eficacia, más preferentemente por lo menos aprox. 30 ng/ml, y aún más preferentemente por lo menos aprox. 50 ng/ml. Una forma de dosificación de liberación sostenida puede mejorar la eficacia manteniendo el nivel de ziprasidona en sangre en concentraciones suficientemente altas para proporcionar mayor ocupación de D2 durante un período de tiempo más prolongado que la cápsula oral de liberación inmediata. Esto puede lograrse debido a que la forma de dosificación de liberación sostenida puede permitir la dosificación de cantidades más grandes de ziprasidona con relación a la cápsula oral de liberación inmediata, o puede deberse a la absorción de ziprasidona durante un período de tiempo más prolongado con relación a la cápsula oral de liberación inmediata, o a ambos. La forma de dosificación de liberación sostenida puede minimizar también la fluctuación en niveles de ziprasidona en sangre, brindando de este modo una respuesta uniforme. -----

Una forma de dosificación de liberación sostenida puede proporcionar también niveles de ziprasidona en sangre

X10
111

máximos más bajos con respecto a la cápsula oral de liberación inmediata para una dosis dada, reduciendo así potencialmente o mitigando los eventos adversos o efectos colaterales. Alternativamente, se puede administrar una dosis mayor de la forma de dosificación de ziprasidona de liberación sostenida, lo que daría por resultado mayor eficacia en comparación con una cápsula oral de liberación inmediata de dosis más baja y menos eventos adversos o efectos colaterales con respecto a una cápsula oral de liberación inmediata de dosis más alta. -----

Para las formulaciones de liberación sostenida que se administran una vez por día, las formas de dosificación de liberación sostenida pueden brindar mayor conveniencia y cumplimiento debido a la dosificación una vez por día. Esto es particularmente importante debido a que la absorción de ziprasidona es aumentada hasta dos veces en presencia de alimentos y por lo tanto se recomienda que la ziprasidona sea administrada con la comida. El cumplimiento de "tomarlo con alimentos" es más fácil de lograr cuando la frecuencia de la dosificación es una o dos veces por día en comparación con varias veces por día. -----

Lo que antecede y otros objetivos, características y ventajas de la invención se comprenderán más fácilmente después de considerar la siguiente descripción detallada de la invención. -----

Breve descripción de los dibujos -----

La Fig. 1 muestra la concentración de ziprasidona en la sangre (plasma) versus tiempo para una forma de dosificación modelo basada en los resultados del modelo del Ej. 4. -----

La Fig. 2 muestra la concentración de ziprasidona en la sangre (plasma) versus tiempo para otra forma de dosificación modelo basada en los resultados del modelo del Ej. 4. -----

Descripción detallada de la invención -----

La ziprasidona es 5-[2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-cloro-1,2-dihidro-2H-indol-2-ona, un compuesto conocido que tiene la estructura: -----

La ziprasidona se reveló en las patentes U.S. Nos. 4.831.031 y 5.312.925, ambas incorporadas a la presente como referencia en su totalidad. La ziprasidona tiene utilidad como neuroléptico, y por lo tanto es útil, entre otros, como un antipsicótico. La ziprasidona es administrada típicamente en una dosis diaria de desde aprox. 40 mgA a aprox. 160 mgA, dependiendo del requerimiento del paciente. Por "dosis diaria" se entiende

113

la cantidad total de ziprasidona administrada a un paciente en un día. -----

Debería entenderse que el término "ziprasidona" incluye cualquier forma farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Por "forma farmacéuticamente aceptable" se entiende

cualquier derivado o variación farmacéuticamente aceptable,

incluyendo estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros,

enantiómeros, solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos,

pseudomorfos, formas neutras, formas de sales de adición de

ácidos y prodrogas. Las sales de adición de ácidos

farmacéuticamente aceptables de ziprasidona son preparadas

de una manera convencional tratando una solución o

suspensión de la base libre con aproximadamente un

equivalente químico de un ácido farmacéuticamente

aceptable. Se emplean técnicas convencionales de

concentración y recristalización para aislar las sales.

Ácidos adecuados. ilustrativos son los ácidos acético,

láctico, succínico, maleico, tartárico, cítrico, glucónico,

ascórbico, mesílico, tosílico, benzoico, cinámico,

fumárico, sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico,

yodhídrico, sulfámico, sulfónico, tal como metanosulfónico,

bencenosulfónico, y ácidos relacionados. Las formas

preferidas de ziprasidona incluyen la base libre, el

clorhidrato de ziprasidona monohidrato, el mesilato de

ziprasidona trihidrato y el tosilato de ziprasidona. -----

AA3
114

Las formas de dosificación orales de liberación sostenida de la presente invención contienen una cantidad suficiente de ziprasidona para que sea farmacéuticamente efectiva. La dosis diaria típica para la ziprasidona oscila entre 40 mgA y 240 mgA de ziprasidona. Se pueden administrar una o múltiples formas de dosificación de liberación sostenida simultáneamente para lograr la dosis deseada. En formas de realización preferidas, la forma de dosificación de liberación sostenida contiene por lo menos desde aprox. 40 mgA a aprox. 160 mgA de ziprasidona. -----

Como las formas de dosificación pueden contener una cantidad relativamente grande de ziprasidona, es conveniente ajustar la alta carga de droga de tal modo que la ziprasidona constituya una fracción significativa de la forma de dosificación. Esto permite que la forma de dosificación se mantenga en un tamaño que es conveniente para la administración oral (por ej., preferentemente menos de 1.000 mg y más preferentemente menos de 800 mg). Preferentemente la ziprasidona constituye por lo menos aprox. 5% en peso de la forma de dosificación. La ziprasidona puede constituir cantidades aún mayores de la forma de dosificación, tal como por lo menos aprox. 10% en peso, o incluso por lo menos aprox. 15% en peso de la forma de dosificación. -----

La ziprasidona puede estar presente en forma cristalina o

115

amorfa. Como la ziprasidona tiene una tendencia a cristalizar rápidamente, se prefiere la forma cristalina desde el punto de vista de la estabilidad de la droga en la forma de dosificación. Cuando está presente como droga amorfa, la ziprasidona está presente preferentemente en una forma estable. Una forma amorfa preferida es un co-liófilo de ziprasidona y ciclodextrina. -----

La ziprasidona en la forma de dosificación de liberación sostenida puede encontrarse opcionalmente en una forma de solubilidad mejorada. Por una "forma de solubilidad mejorada" se entiende una forma de ziprasidona que es capaz de proveer un aumento de concentración como se describe con mayores detalles más abajo. Las formas de ziprasidona de solubilidad mejorada se describen con mayores detalles más abajo. Como se informa en la presente, se prefiere una forma de solubilidad mejorada para aquellas formas de realización en donde se desea lograr la absorción de ziprasidona en el intestino delgado distal o en el colon y para aquellas formas de realización en donde se desea realizar la administración una vez por día. -----

En una forma de realización, la forma de solubilidad mejorada de ziprasidona es una forma de sal de alta solubilidad. Se sabe que algunas drogas de baja solubilidad pueden ser formuladas en formas de sales altamente solubles que producen mejoras temporarias en la concentración de la

115

droga en una zona de uso con respecto a otra forma de sal de la droga. Un ejemplo de una forma de sal de este tipo para ziprasidona es la sal mesilato, que tiene una solubilidad acuosa de aprox. 900 μ g/ml a pH 2,5. La solubilidad de varias formas de sales de alta solubilidad se presenta en la siguiente tabla: -----

Forma de sal	Solubilidad acuosa (μ g/ml)	pH de la solución saturada
Base libre	0,2	9,8
Clorhidrato	12	4,3
Mesilato	900	2,5
Citrato	86	4,1
Fosfato	37	2,3
Tosilato	64	6,0
Maleato	118	4,3
Succinato	187	3,4
Salicilato	58	5,5
Fumarato	2000	2,5

Las formas de sales de ziprasidona de alta solubilidad preferidas incluyen el clorhidrato, el mesilato, el

117

tosilato, el fosfato y el salicilato. -----

En otra forma de realización, la forma de solubilidad mejorada comprende ziprasidona que tiene un tamaño de partícula promedio de volumen ponderado de menos de aprox. 10 μm y preferentemente menos de aprox. 5 μm . El HCl de ziprasidona cristalina estándar se encuentra típicamente en hábitos de bloques o agujas. El tamaño de tales cristales es comúnmente de 30 μm de largo y 4 μm de ancho, pero hay un amplio rango que se puede observar. Cuando estos cristales son analizados por un Malvern Mastersizer y estudiados como una lechada húmeda, el diámetro promedio de volumen ponderado es de aprox. 10 μm . La reducción del tamaño de partícula de ziprasidona puede mejorar su velocidad de disolución, proporcionando así concentraciones de ziprasidona disuelta aumentadas por lo menos temporariamente en un medio de uso acuoso con respecto a la concentración alcanzada con tamaños de cristales más grandes. Partículas pequeñas de este tipo pueden lograrse por técnicas de trituración y molido convencionales. En un procedimiento preferido, la ziprasidona es molida por chorros. La ziprasidona molida por chorros puede tener un diámetro promedio de volumen ponderado de menos de aprox. 5 micrones y preferentemente menos de aprox. 3 micrones. ----

En otra forma de realización, la ziprasidona puede encontrarse en forma de nanopartículas. El término

"nanopartícula" se refiere a ziprasidona en forma de partículas que tienen generalmente un tamaño de cristal promedio efectivo de menos de aprox. 500 nm, más preferentemente menos de aprox. 250 nm y aún más preferentemente menos de aprox. 100 nm. Ejemplos de tales nanopartículas se describen adicionalmente en la patente U.S. No. 5.145.684, incorporada a la presente como referencia. Las nanopartículas de la droga pueden ser preparadas usando cualquier método conocido para preparar nanopartículas. Un método comprende suspender ziprasidona en un medio de dispersión líquido y aplicar medios mecánicos en presencia de medios de trituración para reducir el tamaño de partícula de la sustancia de la droga al tamaño de partícula promedio efectivo. Las partículas pueden ser reducidas en tamaño en presencia de un modificador de superficie. Alternativamente, las partículas pueden ser puestas en contacto con un modificador de superficie después de la abrasión. Otros métodos alternativos para formar nanopartículas se describen en la patente U.S. No. 5.560.932 y en la patente U.S. No. 5.874.029, ambas incorporadas como referencia en su totalidad. -----

Otra forma de ziprasidona de solubilidad mejorada comprende ziprasidona combinada con una ciclodextrina (como un complejo de inclusión o como una mezcla física). Como se

119

usa en la presente, el término "ciclodextrina" se refiere a todas las formas y derivados de ciclodextrina. Ejemplos particulares de ciclodextrina incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina. Derivados ilustrativos de ciclodextrina incluyen β -ciclodextrina mono- o polialquilada, β -ciclodextrina mono- o polihidroxialquilada, tal como hidroxipropil β -ciclodextrina (hidroxipropilciclodextrina), β -ciclodextrina mono-, tetra- o hepta-sustituida y sulfoalquil éter ciclodextrina (SAE-CD), tal como sulfobutiléter ciclodextrina (SBECD). -----

Estas formas de solubilidad mejorada, también conocidas como derivados de ciclodextrina, denominadas en la presente a continuación "formas de droga/ciclodextrina" pueden ser mezclas físicas simples. Un ejemplo de éstas se encuentra en la patente U.S. No. 5.134.127 incorporada a la presente como referencia. Alternativamente, la droga y ciclodextrina pueden formar un complejo. Por ejemplo, la droga activa y sulfoalquil éter ciclodextrina (SAE-CD) pueden ser preformadas en un complejo antes de la preparación de la formulación final. Alternativamente, la droga puede ser formulada usando un recubrimiento de película que rodea a un núcleo sólido que comprende un modificador de velocidad de liberación y una mezcla SAE-CD/droga, como se revela en la patente U.S. No. 6.046.177, incorporada a la presente

como referencia. Alternativamente, las formulaciones de liberación sostenida que contienen SAE-CD pueden consistir en un núcleo que comprende una mezcla física de uno o más derivados SAE-CD, un modificador de velocidad de liberación opcional, un agente terapéutico, una parte principal del cual no forma un complejo con el SAE-CD, y un recubrimiento modificador de la velocidad de liberación opcional que rodea al núcleo. Otras formas de droga/ciclodextrina contempladas por la invención se encuentran en las patentes U.S. Nos. 5.134.127, 5.874.418, y 5.376.645, las que son incorporadas como referencia. -----

Otra forma de solubilidad mejorada de ziprasidona es una combinación de ziprasidona y un agente solubilizante. Tales agentes solubilizantes promueven la solubilidad acuosa de ziprasidona. Cuando se administra ziprasidona a un medio de uso acuoso en presencia del agente solubilizante, la concentración de la ziprasidona disuelta puede exceder la concentración de equilibrio de la ziprasidona disuelta, por lo menos temporariamente. Ejemplos de agentes solubilizantes incluyen tensioactivos; agentes de control del pH tales como tampones, ácidos orgánicos; glicéridos; glicéridos parciales, derivados de glicéridos; éteres de polioxietileno y polioxipropileno y sus copolímeros; ésteres de sorbitán; ésteres de sorbitán polioxietileno; alquil sulfonatos; y fosfolípidos. En este aspecto, la

100
121

droga y el agente solubilizante son ambos preferentemente sólidos. -----

Tensioactivos ilustrativos incluyen ácidos grasos y alquil sulfonatos; tensioactivos comerciales tales como cloruro de benzalconio (HYAMINE® 1622, que se puede obtener de Lonza, Inc. Fairlawn, Nueva Jersey); dioctil sulfosuccinato de sodio (DOCUSATE SODIUM, que se puede obtener de Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri); ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno (TWEEN®, que se puede obtener de ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware; LIPOSORB® O-20, que se puede obtener de Lipochem Inc., Patterson, Nueva Jersey; CAPMUL® POE-0, que se puede obtener de Abitec Corp., Janesville, Wisconsin); y tensioactivos naturales tales como ácido taurocólico sódico, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, lecitina y otros fosfolípidos y mono- y diglicéridos. -----

Una clase preferida de agentes solubilizantes consiste en ácidos orgánicos. Los ácidos orgánicos ilustrativos incluyen los ácidos acético, aconítico, adípico, ascórbico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cólico, cítrico, decanoico, eritórbito, 1,2-etanodisulfónico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glucurónico, glutámico, glutárico, glioxílico, heptanoico, hipúrico, hidroxietanosulfónico, láctico, lactobiónico, levulínico, lisina, maleico, málico,

malónico, mandélico, metanosulfónico, mícico, 1- y 2-naftalenosulfónico, nicotínico, pamoico, pantoténico, fenilalanina, 3-fenilpropiónico, ftálico, salicílico, sacárico, succínico, tánico, tartárico, p-toluenosulfónico, triptófano y úrico.-

Otra clase de agentes solubilizantes consiste en materiales que forman una microfase lipófila descritos en la solicitud de patente U.S. publicada 2003/0228358A1, publicada el 11 de diciembre de 2003, incorporada a la presente como referencia. El material que forma una microfase lipófila puede comprender un tensioactivo o un material lipófilo. Por lo tanto, como se usa en la presente, el "material que forma una microfase lipófila" pretende incluir mezclas de materiales además de un sólo material. Ejemplos de materiales anfífilos adecuados para el uso como el material que forma una microfase lipófila incluyen: hidrocarburos sulfonatados y sus sales, tales como 1,4-bis(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio, también conocido como docusato sódico (CROPOL) y lauril sulfato de sodio (SLS); poloxámeros, también denominados copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (PLURONICS, LUTROLS); polioxietileno alquil éteres (CREMOPHOR A, BRIJ); ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno (polisorbatos, TWEEN); gliceril monoalquilatos de cadena corta (HODAG, IMWITTOR, MYRJ); glicéridos poliglicolizados

123

(GELUCIREs); mono-y di-alquilato ésteres de polioles, tales como glicerol; tensioactivos no iónicos tales como polioxietileno 20 sorbitán monooleato (polisorbato 80, vendido bajo la marca comercial TWEEN 80, que se puede obtener comercialmente de ICI); polioxietileno 20 sorbitán monolaurato (Polisorbato 20, TWEEN 20); polietileno (40 o 60) aceite de ricino hidrogenado (que se puede obtener bajo las marcas comerciales CREMOPHOR® RH40 y RH60 de BASF); polioxietileno (35) aceite de ricino (CREMOPHOR® EL); aceite de ricino hidrogenado polietileno 60 (Nikkol HCO-60); alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (Vitamina E TPGS); caprilato/caprato de glicerilo PEG 8 (que se puede obtener comercialmente bajo la marca registrada LABRASOL® de Gattefosse); laurato de glicerilo PEG 32 (vendido comercialmente bajo la marca registrada GELUCIRE 44/14 por Gattefosse), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno (que se pueden obtener comercialmente bajo la marca registrada MYRJ de ICI), éteres de ácidos grasos de polioxietileno (que se pueden obtener comercialmente bajo la marca comercial registrada BRIJ de ICI). Los alquilato ésteres de polioles pueden ser considerados anfífilos o hidrófobos dependiendo del número de alquilatos por molécula y el número de carbonos en el alquilato. Cuando el poliol es glicerol, los mono- y di-alquilatos son considerados frecuentemente anfífilos mientras que los

trialquilatos de glicerol son considerados generalmente hidrófobos. Sin embargo, algunos científicos clasifican incluso a los mono- y di-glicéridos de cadena mediana como hidrófobos. Ver, por ejemplo, Patel y col. patente U.S. No. 6.294.192 (B1) que se incorpora a la presente en su totalidad como referencia. Independientemente de la clasificación, las composiciones que comprenden mono- y di-glicéridos son composiciones preferidas de esta invención. Otros materiales anfífilos adecuados se pueden hallar en Patel, patente No. 6.294.192 y son mencionados como "tensioactivos no iónicos hidrófobos y tensioactivos iónicos hidrófilos". -----

Debería señalarse que algunos materiales anfífilos pueden no ser inmiscibles en agua por sí mismos, sino que en cambio son por lo menos un poco solubles en agua. Tales materiales anfífilos pueden ser usados, sin embargo, en mezclas para formar la microfase lipófila, particularmente cuando se usan como mezclas con materiales hidrófobos. -----

Ejemplos de materiales hidrófobos adecuados para usar como el material que forma una microfase lipófila incluyen: gliceril mono-, di-, y tri-alquilatos de cadena mediana (CAPMUL MCM, MIGLYOL 810, MYVEROL 18-92, ARLACEL 186, aceite de coco fraccionado, aceites vegetales livianos); ésteres de sorbitán (ARLACEL 20, ARLACEL 40); alcoholes grasos de cadena larga (alcohol estearílico, alcohol

cetílico, alcohol cetoestearílico); ácidos grasos de cadena larga (ácido esteárico); y fosfolípidos (lecitina de huevo, lecitina de soja, lecitina vegetal, ácido taurocólico sódico y 1,2-diacil-sn-glicero-3-fosfocolina, tal como 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1-palmitoil-2-estearoil-sn-glicero-3-fosfocolina, y otras fosfatidil colinas naturales o sintéticas), mono- y di-glicéridos de ácido cáprico y caprílico bajo las siguientes marcas registradas: Capmul MCM, MCM 8 y MCM 10, que se pueden obtener comercialmente de Abitec, e Imwitor® 988, 742 o 308, que se pueden obtener comercialmente de Condea Vista; aceite de pepita de damasco polioxietileno 6, que se puede obtener bajo la marca registrada Labrafil® M 1944 CS de Gattefosse; aceite de maíz polioxietileno, que se puede obtener comercialmente como Labrafil® M 2125; monolaurato de propilenglicol, que se puede obtener comercialmente como Lauroglycol de Gattefosse; dicaprilato/caprato de propilenglicol que se puede obtener comercialmente como Captex® 200 de Abitec o Miglyol® 840 de Condea Vista, oleato de poliglicerilo que se puede obtener comercialmente como Plurol oleique de Gattefosse, sorbitán ésteres de ácidos grasos (por ej., Span® 20, Crill® 1, Crill® 4, que se pueden obtener comercialmente de ICI y Croda), y monooleato de glicerol

(Maisine, Peceol); triglicéridos de cadena mediana (MCT, C6-C12) y triglicéridos de cadena larga (LCT, C14-C20) y mezclas de mono-, di- y triglicéridos o derivados lipófilos de ácidos grasos tales como ésteres con alcoholes alquílicos; aceites de coco fraccionados, tales como Miglyol® 812 que es un triglicérido 56% caprílico (C8) y 36% cáprico (C10), Miglyol® 810 (68% C8 y 28% C10), Neobee M5, Captex® 300, Captex® 355, y Crodamol® GTCC; (los Miglyoles son suministrados por Condea Vista Inc. (Huls), Neobee® por Stepan Europe, Voreppe, Francia, Captex por Abitec Corp., y Crodamol por Croda Corp.); aceites vegetales tales como aceites de soja, de cártamo, de maíz, oliva, semilla de algodón, maní, semilla de girasol, palma o semilla de colza; ésteres de ácidos grasos de alcoholes alquílicos tales como oleato de etilo y monooleato de glicerilo. Otros materiales hidrófobos adecuados para usar como el material que forma una microfase lipófila incluyen aquellos mencionados en Patel, patente U.S. No. 6.294.192 como "tensioactivos hidrófobos". Clases ilustrativas de materiales hidrófobos incluyen: alcoholes grasos; alquiléteres de polioxietileno; ácidos grasos; monoésteres de ácidos grasos de glicerol; diésteres de ácidos grasos de glicerol; monoésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados; diésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados, ésteres de ácidos grasos de alcoholes

127

inferiores; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de glicerol polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol; glicéridos de polioxietileno; derivados de ácido láctico de monoglicéridos; derivados de ácido láctico de diglicéridos; diglicéridos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno; copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; aceites vegetales transesterificados; esteroides; derivados de esteroides; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; sucroglicéridos; aceites vegetales polioxietileno; aceites vegetales hidrogenados polioxietileno; productos de reacción de polioles y por lo menos un miembro del grupo que consiste en ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroides; y mezclas de los mismos. Mezclas de materiales relativamente hidrófilos, tales como aquellos denominados en la presente como "anfífilos" o en Patel como "tensioactivos hidrófilos" y los materiales hidrófobos arriba mencionados, son particularmente adecuadas. Específicamente, las mezclas de tensioactivos hidrófobos y tensioactivos hidrófilos revelados por Patel son adecuados y para muchas composiciones, preferidos. Sin embargo, a diferencia de Patel, las mezclas que incluyen triglicéridos como un componente hidrófobo también son adecuadas. -----

~~128~~
128

En una forma de realización, el material que forma la microfase lipófila es seleccionado entre el grupo que consiste en glicéridos poliglicolizados (GELUCIREs); aceite de ricino hidrogenado polietileno (40 o 60) (que se puede obtener bajo las marcas comerciales CREMOPHOR® RH40 y RH60 de BASF); aceite de ricino polioxietileno (35) (CREMOPHOR® EL); aceite de ricino hidrogenado polietileno (60) (Nikkol HCO-60); alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (Vitamina E TPGS); caprilato/caprato de glicerilo PEG 8 (que se puede obtener comercialmente bajo la marca registrada LABRASOL® de Gattefosse); laurato de glicerilo PEG 32 (vendido comercialmente bajo la marca registrada GELUCIRE 44/14 por Gattefosse); ésteres de ácidos grasos de polioxietileno (que se pueden obtener comercialmente bajo la marca registrada MYRJ de ICI); éteres de ácidos grasos de polioxietileno (que se pueden obtener comercialmente bajo la marca registrada BRIJ de ICI); copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (PLURONICS, LUTROLS); alquil éteres de polioxietileno (CREMOPHOR A, BRIJ); alcoholes grasos de cadena larga (alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol cetoestearílico); ácidos grasos de cadena larga (ácido esteárico); aceite de pepita de damasco polioxietileno 6, que se puede obtener bajo la marca registrada Labrafil® M 1944 CS de Gattefosse; aceite de maíz polioxietileno, que se puede obtener

comercialmente como Labrafil® M 2125; monolaurato de propilenglicol, que se puede obtener comercialmente como Lauroglycol de Gattefosse; oleato de poliglicerilo que se puede obtener comercialmente como Plurol oleique de Gattefosse; triglicéridos, incluyendo triglicéridos de cadena mediana (MCT, C₆-C₁₂) y triglicéridos de cadena larga (LCT, C₁₄-C₂₀); aceites de coco fraccionados, tales como Miglyol® 812 que es un triglicérido 56% caprílico (C₈) y 36% cáprico (C₁₀), Miglyol® 810 (68% C₈ y 28% C₁₀), Neobee® M5, Captex® 300, Captex® 355, y Crodamol® GTCC; (los Myglioles son suministrados por Condea Vista Inc. [Huls], Neobee® por Stepan Europe, Voreppe, Francia, Captex por Abitec Corp., y Crodamol por Croda Corp.); aceites vegetales tales como aceites de soja, cártamo, maíz, oliva, semilla de algodón, maní, semilla de girasol, palma o semilla de colza; alquil éteres de polioxietileno; ácidos grasos; ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de glicerol polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polipropilenglicol; glicéridos de polioxietileno; derivados de ácido láctico de monoglicéridos; derivados de ácido láctico de diglicéridos; diglicéridos de propilenglicol; aceites vegetales transesterificados; esteroides; derivados de esteroides; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; sucroglicéridos;

124
130

aceites vegetales polioxietileno; aceites vegetales hidrogenados polioxietileno; productos de reacción de polioles y por lo menos un miembro del grupo que consiste en ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroides; y mezclas de los mismos.

Materiales preferidos que forman microfases lipófilas incluyen mezclas de aceites de ricino polietoxilados y mono- di- y/o tri-alquilatos de glicerilo de cadena mediana (tales como mezclas de CREMOPHOR RH40 y CAPMUL MCM), mezclas de ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno y mono-, di- y/o tri-alquilatos de glicerilo de cadena mediana (tales como mezclas de TWEEN 80 y CAPMUL MCM), mezclas de aceites de ricino polietoxilados y mono-, di- y/o tri-alquilatos de glicerilo de cadena mediana (tales como mezclas de CREMOPHOR RH40 y ARLACEL 20), mezclas de ácido taurocólico sódico y palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina y otras fosfatidilcolinas naturales o sintéticas y mezclas de glicéridos poliglicolizados y mono-, di- y/o tri-alquilatos de glicerilo de cadena mediana (tales como mezclas de Gelucire 44/14 y CAPMUL MCM). -----

Otra forma de solubilidad mejorada de ziprasidona es ziprasidona en forma amorfa. Preferentemente, por lo menos una parte principal de la ziprasidona es amorfa. Por "amorfa" se entiende simplemente que la ziprasidona se

131

encuentra en un estado no cristalino. Como se usa en la presente, el término "una parte principal" de, significa que por lo menos 60% en peso de la droga en la forma de dosificación se encuentra en la forma amorfa, en lugar de en la forma cristalina. Preferentemente, la ziprasidona es sustancialmente amorfa. Como se usa en la presente, "sustancialmente amorfa" significa que la cantidad de ziprasidona en forma cristalina no excede aprox. 25% en peso. Más preferentemente, la ziprasidona es "casi completamente amorfa", lo que significa que la cantidad de ziprasidona en la forma cristalina no excede aprox. 10% en peso. Las cantidades de ziprasidona cristalina pueden ser medidas por difracción de rayos X de polvo (PXRD), análisis con microscopio electrónico de exploración (SEM), calorimetría de exploración diferencial (DSC), o cualquier otra medición cuantitativa estándar. -----

La forma amorfa de ziprasidona puede ser en cualquier forma en la que ziprasidona es amorfa. Ejemplos de formas amorfas de ziprasidona incluyen dispersiones amorfas sólidas de ziprasidona en un polímero, tal como se revela en la solicitud de patente estadounidense publicada 2002/0009494A1 cedida en común, incorporada a la presente como referencia. Alternativamente, la ziprasidona puede ser adsorbida en forma amorfa en un sustrato sólido, tal como se revela en la solicitud de patente estadounidense

publicada 2003/0054037A1, cedida en común, incorporada a la presente como referencia. Como otra alternativa, la ziprasidona amorfa puede ser estabilizada usando un material de matriz, tal como se revela en la solicitud de patente estadounidense 2003/0104063A1 cedida en común, incorporada a la presente como referencia. -----

Otra forma de solubilidad mejorada de ziprasidona es ziprasidona en un estado semi-ordenado, tal como se revela en la solicitud de patente provisoria estadounidense No. de serie 60/403.087, cedida en común, presentada el 12 de agosto de 2002, incorporada a la presente como referencia. --

Varios métodos, tales como una prueba de disolución *in vitro* o una prueba de permeación de membrana pueden ser usados para determinar si una forma de ziprasidona es una forma de solubilidad mejorada y el grado de mejora de la solubilidad. Una prueba de disolución *in vitro* puede ser realizada agregando la forma de solubilidad mejorada de ziprasidona a un medio de prueba de disolución, tal como una solución duodenal en ayunas modelo (MFD), solución salina con tampón fosfato (PBS), solución tampón intestinal simulada, o agua, y agitando para promover la disolución. Una solución PBS apropiada es una solución acuosa que comprende 20 mM de Na_2HPO_4 , 47 mM de KH_2PO_4 , 87 mM de NaCl y 0,2 mM de KCl , ajustada a pH 6,5 con NaOH . Una solución de MFD apropiada es la misma solución PBS en donde también

están presentes 7,3 mM de ácido taurocólico sódico y 1,4 mM de 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina. Las soluciones tampón intestinales simuladas apropiadas incluyen (1) 50 mM de NaH_2PO_4 y 2% en peso de lauril sulfato de sodio, ajustado a pH 7,5, (2) 50 mM de NaH_2PO_4 y 2% en peso de lauril sulfato de sodio, ajustado a pH 6,5, y (3) 6 mM de NaH_2PO_4 , 150 mM de NaCl y 2% en peso de lauril sulfato de sodio, ajustado a pH 6,5. El agua es un medio de disolución preferido para algunas sales que precipitan rápidamente. En un método para evaluar si la forma es una forma de solubilidad mejorada, la forma de solubilidad mejorada de ziprasidona cuando se prueba en una prueba de disolución *in vitro* cumple por lo menos una, y preferentemente las dos condiciones siguientes. La primera condición es que la forma de solubilidad mejorada proporcione una mayor concentración de droga disuelta máxima (MDC) de ziprasidona en la prueba de disolución *in vitro* con respecto a una composición de control que consiste en la forma de base libre cristalina de ziprasidona. Es decir, una vez que la forma de solubilidad mejorada es introducida en una zona de uso, la forma de solubilidad mejorada provee una mayor concentración acuosa de ziprasidona disuelta con respecto a la composición de control. La composición de control es la forma cristalina volumétrica de ziprasidona como base libre solamente. Es

importante señalar que la forma de solubilidad mejorada es probada en cuanto a la disolución independientemente de la forma de dosificación de tal modo que el medio de liberación sostenida no interfiere con la evaluación del grado de mejora de la solubilidad. Preferentemente, la forma de solubilidad mejorada provee una MDC de ziprasidona en solución acuosa que es por lo menos 1,25 veces la de la composición de control, más preferentemente por lo menos 2 veces y más preferentemente por lo menos 3 veces. Por ejemplo, si la MDC proporcionada por la composición de prueba es de 22 $\mu\text{g/ml}$, y la MDC proporcionada por la composición de control es de 2 $\mu\text{g/ml}$, la forma de solubilidad mejorada provee una MDC que es 11 veces la proporcionada por la composición de control. -----

La segunda condición es que la forma de solubilidad controlada proporcione una mayor área de disolución bajo la curva de concentración versus tiempo (AUC) de ziprasidona disuelta en la prueba de disolución *in vitro* con respecto a una composición de control que consiste en una cantidad equivalente de ziprasidona cristalina como la base libre solamente. Más específicamente, en la zona de uso *in vitro*, la forma de solubilidad mejorada provee una AUC para cualquier período de 90 minutos desde aprox. 0 a aprox. 270 minutos después de la introducción a la zona de uso que es por lo menos 1,25 veces la de la composición de control

descripta más arriba. Preferentemente, la AUC proporcionada por la composición es por lo menos 2 veces, más preferentemente por lo menos 3 veces, la de la composición de control. -----

Una prueba *in vitro* para evaluar la concentración de ziprasidona aumentada en solución acuosa puede ser llevada a cabo (1) agregando con agitación una cantidad suficiente de composición de control, es decir, la base libre de ziprasidona cristalina solamente, al medio de prueba *in vitro*, tal como una MFD, una PBS, o una solución tampón intestinal simulada, para lograr una concentración de equilibrio de ziprasidona; (2) en una prueba separada, agregando con agitación una cantidad suficiente de composición de prueba (por ej., la forma de solubilidad mejorada) al mismo medio de prueba, de tal modo que si se disolvió toda la ziprasidona, la concentración teórica de ziprasidona excedería la concentración de equilibrio proporcionada por la base libre de la ziprasidona cristalina por un factor de por lo menos 2, y preferentemente por un factor de por lo menos 10; y (3) comparando la MDC medida y/o la AUC acuosa de la composición de prueba en el medio de prueba con la concentración de equilibrio y/o con la AUC acuosa de la composición de control. Llevando a cabo una prueba de disolución de este tipo, la cantidad de composición de

prueba o composición de control usada es una cantidad tal que si se disuelve toda la ziprasidona, la concentración de ziprasidona sería de por lo menos 2 veces, preferentemente por lo menos 10 veces, y más preferentemente por lo menos 100 veces, la de la concentración de equilibrio. -----

La concentración de ziprasidona disuelta es medida típicamente en función del tiempo tomando muestras del medio de prueba y representando gráficamente la concentración de ziprasidona en el medio de prueba vs. tiempo de tal modo que se puede determinar la MDC. La MDC es el valor máximo de la ziprasidona disuelta medida en el transcurso de la duración de la prueba. La AUC acuosa es calculada integrando la curva concentración versus tiempo en un período de tiempo de 90 minutos entre el tiempo de introducción de la composición en la zona de uso acuosa (cuando el tiempo es igual a cero) y 270 minutos después de la introducción en la zona de uso (cuando el tiempo es igual a 270 minutos). Típicamente, cuando la composición alcanza su MDC rápidamente (en menos de aprox. 30 minutos), el intervalo de tiempo usado para calcular la AUC es desde tiempo igual cero a tiempo igual 90 minutos. Sin embargo, si la AUC de una composición durante cualquier período de tiempo de 90 minutos descrita más arriba cumple con el criterio de esta invención, entonces se considera que la ziprasidona se encuentra en una forma de solubilidad

26
137

mejorada. -----

Para evitar partículas de droga grandes que podrían dar una determinación errónea, la solución de prueba es filtrada o centrifugada. La "droga disuelta" es típicamente el material que o bien pasa un filtro de jeringa de 0,45 μ m o, alternativamente, el material que queda en el sobrenadante después de la centrifugación. La filtración puede llevarse a cabo usando un filtro de jeringa de 0,45 μ m de difluoruro de polivinilidina, de 13 mm, vendido por Scientific Resources bajo la marca comercial TITAN®. La centrifugación se lleva a cabo típicamente en un tubo de microcentrifugadora de polipropileno centrifugando a 13.000 G durante 60 segundos. Se pueden emplear otros métodos similares de filtración o centrifugación y obtener resultados útiles. Por ejemplo, el uso de otros tipos de microfiltros puede dar valores algo mayores o menores ($\pm 10-40\%$) que los obtenidos con el filtro especificado más arriba pero permitirán aún la identificación de formas de solubilidad mejorada preferidas. Debería reconocerse que esta definición de "droga disuelta" comprende no sólo moléculas de droga solvatadas monoméricas sino también un amplio rango de especies tales como conjuntos de polímero/droga que tienen dimensiones de submicrones tales como aglomerados de drogas, aglomerados de mezclas de polímero y droga, micelas, micelas poliméricas, partículas

27
138

coloidales o nanocristales, complejos polímero/droga, y otras especies que contienen la droga de este tipo que están presentes en el filtrado o el sobrenadante en la prueba de disolución especificada. -----

En otro método para la evaluación con respecto a si una forma de droga es una forma de solubilidad mejorada, la velocidad de disolución de la forma de solubilidad mejorada es medida y comparada con la velocidad de disolución de la forma de base libre de ziprasidona que tiene un tamaño de partículas promedio de 10 μ m. La velocidad de disolución puede ser probada en cualquier medio de disolución apropiado, tal como solución PBS, solución MFD, solución tampón intestinal simulada, o agua destilada. El agua destilada es un medio de disolución preferido para formas de sales que precipitan rápidamente. La velocidad de disolución de la forma de solubilidad mejorada es mayor que la velocidad de disolución de la forma de base libre de ziprasidona que tiene un tamaño de partícula promedio de 10 μ m. Preferentemente, la velocidad de disolución es 1,25 veces la de la forma de base libre de ziprasidona, más preferentemente por lo menos 2 veces la de la base libre y aún más preferentemente por lo menos 3 veces la de la base libre. -----

Alternativamente, se puede usar una prueba de permeación de membrana *in vitro* para determinar si la ziprasidona es una

139

forma de solubilidad mejorada. En esta prueba, la forma de solubilidad mejorada es colocada en, disuelta en, suspendida en, o suministrada de otra manera a, la solución acuosa para formar una solución de alimentación. La solución acuosa puede ser cualquier solución fisiológicamente relevante, tal como una MFD o PBS o una solución tampón intestinal simulada, como se describió más arriba. Después de formar la solución de alimentación, la solución puede ser agitada para disolver o dispersar la forma de solubilidad mejorada en la misma o puede ser agregada inmediatamente a un depósito de solución de alimentación. Alternativamente, la solución de alimentación puede ser preparada directamente en un depósito de solución de alimentación. Preferentemente, la solución de alimentación no es filtrada o centrifugada después de la administración de la forma de solubilidad mejorada antes de realizar la prueba de permeación de membrana. -----

La solución de alimentación es puesta en contacto luego con el lado de alimentación de una membrana microporosa, siendo la superficie del lado de alimentación de la membrana microporosa hidrófila. La parte de los poros de la membrana que no es hidrófila está llena de un fluido orgánico, tal como una mezcla de decanol y decano, y el lado del permeato de la membrana se encuentra en comunicación por fluido con una solución de permeato que comprende el fluido orgánico.

Tanto la solución de alimentación como el fluido orgánico permanecen en contacto con la membrana microporosa durante toda la prueba. La duración de la prueba puede oscilar entre varios minutos y varias horas o incluso días. -----

La velocidad de transporte de la droga desde la solución de alimentación a la solución de permeato es determinada midiendo la concentración de la droga en el fluido orgánico en la solución de permeato en función del tiempo o midiendo la concentración de la droga en la solución de alimentación en función del tiempo o ambas. Esto se puede lograr por métodos bien conocidos en la técnica, incluyendo por el uso de análisis espectroscópico ultravioleta/visible (UV/Vis), cromatografía líquida de alta performance (HPLC), cromatografía gaseosa (GC), resonancia magnética nuclear (NMR), análisis espectroscópico infrarrojo (IR), luz polarizada, densidad e índice refractario. La concentración de la droga en el fluido orgánico puede ser determinada tomando muestras del fluido orgánico en momentos de tiempo discretos y analizando con respecto a la concentración de la droga o analizando en forma continua la concentración de la droga en el fluido orgánico. Para análisis continuos, se pueden usar las probetas UV/Vis, como células de flujo. En todos los casos, la concentración de la droga en el fluido orgánico es determinada comparando los resultados contra un conjunto de estándares, bien conocidos en la técnica. -----

AD
141

A partir de estos datos, se calcula el flujo máximo de la droga a través de la membrana multiplicando la pendiente máxima en la representación gráfica de la concentración de la droga en la solución de permeato versus el tiempo, por el volumen de permeato, y dividiendo por el área de membrana. Esta pendiente máxima es determinada típicamente durante los primeros 10 a 90 minutos de la prueba, en donde la concentración de la droga en la solución de permeato aumenta frecuentemente a una velocidad casi constante después de un corto lapso de tiempo de unos pocos minutos. Con tiempos más prolongados, a medida que se remueve más de la droga de la solución de alimentación, la pendiente de la representación gráfica de concentración versus tiempo disminuye. Frecuentemente, la pendiente se aproxima a cero a medida que la fuerza impulsora para transportar la droga a través de la membrana se aproxima a cero; es decir, la droga se aproxima al equilibrio en las dos fases. El flujo máximo es determinado o bien de la parte lineal de la representación gráfica de la concentración versus el tiempo, o es calculada de una tangente a la representación gráfica de concentración versus tiempo en el momento en el cual la pendiente se encuentra en su valor más alto si la curva es no lineal. Mayores detalles de esta prueba de permeación de membrana se presentan en la solicitud de patente U.S. en trámite No. de Serie 60/557.897, titulada

"Método y dispositivo para la evaluación de composiciones farmacéuticas", presentada el 30 de marzo de 2004, (expediente No. PC25968) incorporada a la presente como referencia. -----

Una prueba de permeación de membrana *in vitro* típica para evaluar las formas de droga de solubilidad mejorada puede ser realizada (1) administrando una cantidad suficiente de composición de prueba (es decir, la ziprasidona de solubilidad mejorada) a una solución de alimentación, de tal modo que si se disuelve toda la droga, la concentración teórica de la droga excedería la concentración de equilibrio de la droga por un factor de por lo menos 2; (2) en una prueba separada, agregando una cantidad equivalente de composición de control (es decir, la base libre de la ziprasidona cristalina) a una cantidad equivalente de medio de prueba; y (3) determinando si el flujo máximo medido de la droga proporcionado por la composición de prueba es por lo menos 1,25 veces el proporcionado por la composición de control. Una composición es una forma de solubilidad mejorada de ziprasidona si, cuando se dosifica a una zona de uso acuosa, proporciona un flujo máximo de droga en la prueba indicada más arriba que es por lo menos aprox. 1,25 veces el flujo máximo proporcionado por la composición de control. Preferentemente, el flujo máximo proporcionado por las composiciones es de por lo menos 1,5 veces, más

preferentemente por lo menos aprox. 2 veces, y aún más preferentemente por lo menos 3 veces el proporcionado por la composición de control. -----

PERFIL DE LIBERACIÓN -----

Las formas de dosificación oral de liberación sostenida liberan por lo menos una parte de la ziprasidona de la forma de dosificación después de aprox. 2 horas después de la administración a una zona de uso. En otras palabras, las formas de dosificación no liberan toda la ziprasidona inmediatamente. Por "liberación inmediata" se entiende que una forma de dosificación libera más de 90% en peso de toda la ziprasidona en la forma de dosificación dentro de las primeras dos horas después de la administración. En una forma de realización, la forma de dosificación de liberación sostenida libera no más de 90% en peso de la ziprasidona de la forma de dosificación durante las primeras 2 horas después de la administración a un zona de uso *in vitro*. En otras formas de realización, la forma de dosificación libera no más de 80% en peso, no más de 70% en peso, o incluso no más de aprox. 60% en peso, de la ziprasidona durante las primeras 2 horas después de la administración a una zona de uso. El tiempo para liberar por lo menos 80% en peso de la ziprasidona de la forma de dosificación puede ser de por lo menos 4 horas, por lo menos 6 horas, por lo menos 8 horas, por lo menos 10 horas

144
143

o incluso por lo menos 12 horas. Por "liberación" se entiende la cantidad de ziprasidona que sale de, o es liberada por, la forma de dosificación, en lugar de la cantidad de ziprasidona que es disuelta en la zona de uso. Así, por ejemplo, la forma de dosificación puede liberar ziprasidona que es cristalina (no disuelta) en la zona de uso, la cual luego se disuelve subsiguientemente a la liberación. -----

Se puede usar una prueba *in vitro* para determinar si una forma de dosificación libera por lo menos una parte de la ziprasidona de la forma de dosificación después de aprox. 2 horas después de la administración a una zona de uso. Las pruebas *in vitro* son bien conocidas en la técnica. Las pruebas *in vitro* son diseñadas para simular el comportamiento de la forma de dosificación *in vivo*. Una prueba de este tipo es una "prueba residual", que se realiza como sigue. Una pluralidad de formas de dosificación son colocadas cada una en matraces de disolución tipo 2 USP agitados, separados, que contenían 900 ml de dihidrógeno fosfato de sodio 0,05 M, pH 6,5, con 2% en peso de lauril sulfato de sodio, a 37°C, simulando un ambiente intestinal. La forma de dosificación es colocada en el medio de disolución y el medio es agitado usando paletas que giran a una velocidad de 75 rpm. Cuando la forma de dosificación se encuentra en la forma de un

12/11/14
145

comprimido, cápsula u otra forma de dosificación sólida, la forma de dosificación puede ser colocada en un soporte de alambre para mantener la forma de dosificación separada del fondo del matraz, de tal modo que todas sus superficies están expuestas al medio de disolución. Después de un intervalo de tiempo dado, se retira una forma de dosificación de un matraz, el material adherido a la superficie es limpiado de la superficie de la forma de dosificación y la forma de dosificación es cortada en mitades y colocada en 100 ml de una solución de recuperación como sigue. Durante las primeras dos horas, la forma de dosificación es agitada en 25 ml de acetona u otro solvente adecuado para disolver cualquier recubrimiento en la forma de dosificación. A continuación, se agregan 75 ml de metanol y se continúa agitando durante la noche a temperatura ambiente para disolver la droga que permanecía en la forma de dosificación. Aproximadamente 2 ml de la solución de recuperación se removieron y centrifugaron y se agregaron 250 μ l de sobrenadante a una ampolla de HPLC y se diluyó con 750 μ l de metanol. Luego se analiza la droga residual por HPLC. El análisis por HPLC se realiza usando una columna Reliance RxC8 de Zorbax. La fase móvil consiste en 55% de dihidrógeno fosfato de potasio 50 mM, pH 6,5 y 45% de acetonitrilo. La absorbancia UV se mide a 315 nm. La cantidad de droga que permanece en la forma de dosificación

MS
19/6

es sustraída de la droga total presente inicialmente en la forma de dosificación para obtener la cantidad liberada en cada intervalo de tiempo. -----

Las formas de dosificación de la presente invención también pueden ser evaluadas usando una así llamada prueba "directa", en donde la forma de dosificación es colocada en un matraz de disolución tipo 2 USP agitado que contiene 900 ml de dihidrógeno fosfato de sodio 0,05 M, pH 6,5, con 2% en peso de lauril sulfato de sodio, a 37°C, simulando un ambiente intestinal como se describió previamente. La forma de dosificación es colocada en un soporte de alambre en el medio de disolución y el medio es agitado usando paletas que giran a una velocidad de 75 rpm. Se toman muestras del medio de disolución a intervalos periódicos, por ejemplo, usando un Dissoette de automuestreo VanKel VK8000 con reemplazo automático de la solución receptora. La concentración de la droga liberada en el medio de disolución es determinada luego por HPLC, como se describió más arriba. (En algunos casos la ziprasidona liberada puede no estar suficientemente solubilizada como para estar completamente disuelta. En tales casos, la ziprasidona suspendida liberada contenida en la muestra es disuelta y luego ensayada). La masa de droga liberada en el medio de disolución es calculada luego a partir de la concentración de droga en el medio y el volumen del medio y expresada

12/16
147

como un porcentaje de la masa de droga originalmente presente en la forma de dosificación. -----

En algunas formas de realización, la forma de dosificación de liberación sostenida puede proveer ciertos niveles de ziprasidona en sangre después de la administración. -----

En un aspecto, la forma de dosificación de liberación sostenida provee una concentración de ziprasidona en sangre mínima en estado estable. La forma de dosificación de liberación sostenida provee una concentración de ziprasidona en sangre en estado estable mínima (C_{min}) de por lo menos 20 ng/ml después de la administración en el estado alimentado o bien una o dos veces por día. Por "estado estable" se entiende el estado alcanzado después de la administración de la forma de dosificación durante un período de tiempo suficiente (por ej., de tres días a una semana) de tal modo que las concentraciones de ziprasidona máximas y mínimas en la sangre han alcanzado una meseta (es decir, han alcanzado un valor relativamente constante). (Por supuesto, la referencia a la administración de una forma de dosificación significa que formas de dosificación que tienen la misma composición son administradas una o dos veces por día para alcanzar un estado estable y no que una forma de dosificación individual es administrada en forma repetida). Preferentemente, la forma de dosificación de liberación sostenida provee una concentración mínima en

148

estado estable de ziprasidona en sangre de por lo menos 30 ng/ml y más preferentemente por lo menos 50 ng/ml. -----

Las formas de dosificación de liberación sostenida también limitan la concentración máxima de ziprasidona en sangre en estado estable (C_{max}). La forma de dosificación de liberación sostenida provee una concentración máxima de ziprasidona en sangre en estado estable en la sangre de menos de 330 ng/ml después de la administración en el estado alimentado cuando se administra o bien una o dos veces por día. Preferentemente, la forma de dosificación de liberación sostenida provee una concentración máxima en estado estable de ziprasidona en la sangre de menos de 265 ng/ml, y más preferentemente menos de 200 ng/ml. -----

En una forma de realización preferida, la forma de dosificación limita la relación en estado estable entre C_{max} y C_{min} . En una forma de realización, cuando la forma de dosificación de liberación sostenida es dosificada dos veces por día, la forma de dosificación de liberación sostenida provee una relación en estado estable entre la concentración máxima de ziprasidona en la sangre (C_{max}) y la concentración mínima de ziprasidona en la sangre (C_{min}) que es menor de aprox. 2,6. Manteniendo la relación entre C_{max} y C_{min} baja, la forma de dosificación de liberación sostenida puede proporcionar una respuesta del paciente más uniforme y puede reducir o mitigar los efectos colaterales con

una vez

150

por día, la forma de dosificación de liberación sostenida provee preferentemente una AUC_{0-7} de estado estable después de la administración en el estado alimentado que es de por lo menos 480 ng-h/ml, más preferentemente por lo menos 840 ng-h/ml, y aún más preferentemente por lo menos 1200 ng-h/ml. -----

En algunas formas de realización, las formas de dosificación de liberación sostenida pueden proveer mejoras con respecto a la cápsula oral de liberación inmediata. -----

En un aspecto, la forma de dosificación de liberación sostenida reduce la relación en estado estable entre C_{max} y C_{min} con respecto a aquella provista por una cápsula oral de liberación inmediata de control cuando se administra con el mismo intervalo de dosificación. Por "cápsula oral de liberación inmediata de control" se entiende las cápsulas GEODON[™] que se pueden obtener comercialmente para la administración oral fabricadas por Pfizer, Inc. que contienen la misma cantidad de ziprasidona activa. Las cápsulas de GEODON[™] contienen clorhidrato de ziprasidona monohidrato, lactosa, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio. (Si la cápsula de GEODON comercial no está disponible, la cápsula oral de liberación inmediata de control significa una cápsula que libera más de 95% en peso de ziprasidona dentro de las dos horas después de la administración al medio de prueba de disolución descripto

151

en la prueba de disolución ejemplificada en las pruebas de liberación *in vitro* de los Ejemplos como se informa en la Tabla 6). Más preferentemente, la relación de estado estable entre C_{max} y C_{min} tiene la ventaja de permitir que las formas de dosificación de liberación sostenida contengan mayores cantidades de ziprasidona (con respecto a la cápsula oral de liberación inmediata) y den por resultado dosis más altas sin aumentar las concentraciones máximas de ziprasidona en sangre, o contengan la misma cantidad de ziprasidona (con respecto a la cápsula oral de liberación inmediata) pero disminuyan la concentración máxima de ziprasidona en sangre. -----

También es conveniente que si bien las formas de dosificación reducen la relación entre C_{max} y C_{min} , las formas de dosificación no disminuyen sustancialmente la biodisponibilidad relativa de ziprasidona. Así, en otro aspecto, las formas de dosificación de liberación sostenida de la presente invención proveen preferentemente una biodisponibilidad relativa cuando se administran a un paciente humano en el estado alimentado de por lo menos 50% con respecto a una cápsula oral de liberación inmediata de control que contiene la misma cantidad de ziprasidona. En una forma de realización más preferida, la forma de dosificación de liberación sostenida puede proveer una biodisponibilidad relativa de por lo menos 60% con respecto

a la cápsula de liberación inmediata. En una forma de realización aún más preferida, la forma de dosificación de liberación sostenida que provee una biodisponibilidad relativa es de por lo menos 70% con respecto a la cápsula de liberación inmediata. -----

La relación C_{max} , C_{min} , C_{max}/C_{min} , y la biodisponibilidad relativa de ziprasidona proporcionada por las formas de dosificación de liberación sostenida pueden ser probadas *in vivo* en seres humanos usando métodos convencionales para realizar una determinación de este tipo. Se puede usar una prueba *in vivo*, tal como un estudio cruzado, para determinar la biodisponibilidad relativa de la forma de dosificación de liberación sostenida en comparación con la cápsula oral de liberación inmediata de control que contiene la misma cantidad de ziprasidona activa. En un estudio cruzado *in vivo* se administró una forma de dosificación de liberación sostenida a la mitad de un grupo de sujetos de prueba y, después de un período de espera apropiado (por ej., una semana) se administró a los mismos sujetos la cápsula oral de liberación inmediata de control que consiste en una cantidad equivalente de ziprasidona. A la otra mitad del grupo se le administró primero la cápsula oral de liberación inmediata, seguido por la forma de dosificación de liberación sostenida de prueba. La biodisponibilidad relativa es medida como el área de la

153

curva (AUC) de la concentración de ziprasidona en la sangre (suero o plasma) versus tiempo determinada para el grupo de prueba dividido por la AUC en la sangre proporcionada por la cápsula oral de liberación inmediata de control. Preferentemente, esta relación prueba/control es determinada para cada sujeto y luego se promedian las relaciones de todos los sujetos en estudio. Las determinaciones in vivo de AUC pueden ser realizadas representando gráficamente la concentración en suero o plasma de la droga a lo largo de la ordenada (eje y) contra el tiempo a lo largo de la abscisa (eje x). Los métodos para determinar las AUCs y la biodisponibilidad relativa de una forma de dosificación son bien conocidos en la técnica. (El cálculo de una AUC es un procedimiento bien conocido en la técnica farmacéutica y se describe, por ejemplo, en Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics", ACS Monografía 185 (1986)). -----

Las concentraciones de ziprasidona en sangre y la biodisponibilidad relativa se miden después de la administración de la forma de dosificación de liberación sostenida y la forma de dosificación oral de control de liberación inmediata en el estado alimentado. Por "estado alimentado" se entiende después de una comida como es sabido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la administración en el estado alimentado puede ser la

154 X

administración después de un desayuno "estándar" que consiste en 2 huevos fritos en manteca, 2 fetas de panceta, 56,7 g de papas cortadas doradas, 2 rebanadas de tostadas de pan blanco con 2 porciones de manteca y 240 ml de leche entera. Toda la comida debe ser consumida dentro de los 20 minutos antes de recibir la forma de dosificación. -----

INHIBIDORES DE PRECIPITACIÓN -----

Para aquellas formas de realización que liberan ziprasidona durante un largo período de tiempo, particularmente aquellas que permiten una administración una vez por día de la forma de dosificación de liberación sostenida, la forma de dosificación de liberación sostenida libera ziprasidona en una forma y una manera que facilita la absorción del lumen de los intestinos. En estas formas de realización la forma de dosificación contiene ziprasidona en una forma de solubilidad mejorada, y un inhibidor de precipitación para mejorar la concentración de ziprasidona disuelta en la zona de uso. -----

Por un "inhibidor de precipitación" se entiende cualquier material conocido en la técnica que es capaz de retardar la velocidad a la cual ziprasidona cristaliza o precipita a partir de una solución acuosa que está sobresaturada con ziprasidona. Los inhibidores de precipitación adecuados para el uso en las formas de dosificación de liberación sostenida de la presente invención deberían ser inertes, en

155/54

el sentido de que los mismos no reaccionan químicamente con ziprasidona de una manera adversa, son farmacéuticamente aceptables y tienen por lo menos una cierta solubilidad en solución acuosa a pHs fisiológicamente relevantes (por ej., 1-8). El inhibidor de precipitación puede ser neutro o ionizable y debería tener una solubilidad acuosa de por lo menos 0,1 mg/ml en por lo menos una parte del rango de pH de 1-8. -----

Los inhibidores de precipitación pueden ser polímeros o no poliméricos. Los polímeros que inhiben la precipitación adecuados para el uso con la presente invención pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los polímeros pueden ser neutros o ionizables en solución acuosa. De éstos, se prefieren los polímeros ionizables y celulósicos, prefiriéndose especialmente los polímeros celulósicos ionizables. -----

Una clase preferida de polímeros comprende polímeros que son de naturaleza "anfífila", lo que significa que el polímero tiene partes hidrófobas e hidrófilas. La parte hidrófoba puede comprender grupos tales como grupos de hidrocarburos alifáticos o aromáticos. La parte hidrófila puede comprender o bien grupos ionizables o no ionizables que son capaces de una unión hidrógeno, tales como hidroxilos, ácidos carboxílicos, ésteres, aminas o amidas. --
Una clase de polímeros adecuada para el uso con la presente

156

invención comprende polímeros no celulósicos neutros. Polímeros ilustrativos incluyen polímeros y copolímeros vinílicos que tienen sustituyentes de hidroxilo, alquilaciloxi, o ciclicamido; alcoholes polivinílicos que tienen por lo menos una parte de sus unidades de repetición en la forma no hidrolizada (acetato de vinilo); copolímeros de alcohol polivinílico-acetato de polivinilo; polivinilpirrolidona; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, también conocidos como poloxámeros; y copolímeros de polietileno-alcohol polivinílico. -----

Otra clase de polímeros adecuada para el uso con la presente invención comprende polímeros no celulósicos ionizables. Polímeros ilustrativos incluyen: polímeros vinílicos funcionalizados con ácido carboxílico tales como polimetacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico y poliacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico tales como EUDRAGITS® fabricado por Degussa, de Malden, Massachusetts; poliacrilatos y polimetacrilatos funcionalizados con amina; proteínas; y almidones funcionalizados con ácido carboxílico tales como glicolato de almidón. -----

Los polímeros no celulósicos que son anfífilos son copolímeros de un monómero relativamente hidrófilo y relativamente hidrófobo. Ejemplos incluyen copolímeros de acrilato y metacrilato, y copolímeros de polioxietileno-

157

polioxipropileno. Grados comerciales ilustrativos de tales copolímeros incluyen los EUDRAGITS, que son copolímeros de metacrilatos y acrilatos, y los PLURONICS suministrados por BASF, que son copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno.

Una clase de polímeros preferidos comprende polímeros celulósicos ionizables y neutros con por lo menos un sustituyente ligado a un éster y/o a un éter en donde el polímero tiene un grado de sustitución de por lo menos 0,1 para cada sustituyente. -----

Debería señalarse que en la nomenclatura de polímeros usada en la presente, los sustituyentes ligados a éteres son mencionados antes de "celulosa" como la parte unida al grupo éter; por ejemplo, "ácido etilbenzoico celulosa" tiene sustituyentes de ácido etoxibenzoico. Análogamente, los sustituyentes ligados a ésteres son mencionados después de "celulosa" como el carboxilato; por ejemplo, "celulosa ftalato" tiene un ácido carboxílico de cada parte ftalato ligada por un éster al polímero y el otro ácido carboxílico sin reaccionar. -----

También debería señalarse que un nombre de polímero tal como "celulosa acetato ftalato" (CAP) se refiere a cualquiera de la familia de polímeros celulósicos que tienen grupos acetato y ftalato unidos por medio de uniones éster a una fracción significativa de los grupos hidroxilo

del polímero celulósico. Generalmente, el grado de sustitución de cada grupo sustituyente puede oscilar entre 0,1 y 2,9 siempre que se cumplan los otros criterios del polímero. "Grado de sustitución" se refiere al número promedio de los tres hidroxilos por unidad de repetición de sacárido en la cadena de celulosa que han sido sustituidos. Por ejemplo, si todos los hidroxilos en la cadena de celulosa han sido sustituidos por ftalato, el grado ftalato de sustitución es 3. También están incluidos dentro de cada tipo de familia de polímeros los polímeros celulósicos que tienen sustituyentes adicionales agregados en cantidades relativamente pequeñas que no alteran sustancialmente la performance del polímero.

Los celulósicos anfífilos comprenden polímeros en donde el polímero celulósico original tiene un grado de sustitución de por lo menos un sustituyente relativamente hidrófobo de por lo menos 0,1. Los sustituyentes hidrófobos pueden ser esencialmente cualquier sustituyente que, si es sustituido a un nivel o grado de sustitución suficientemente alto, puede hacer que el polímero celulósico sea esencialmente insoluble en agua. Ejemplos de sustituyentes hidrófobos incluyen grupos alquilo ligados a éteres tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; o grupos alquilo ligados a ésteres tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo ligados a éteres y/o ésteres tales como

159

fenilo, benzoato, o fenilato. Las regiones hidrófilas del polímero pueden ser o bien aquellas partes que están relativamente no sustituidas, ya que los hidroxilos no sustituidos son ellos mismos relativamente hidrófilos, o aquellas regiones que son sustituidas con sustituyentes hidrófilos. Los sustituyentes hidrófilos incluyen grupos no ionizables ligados a éteres o ésteres, tales como los sustituyentes hidroxialquilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, y los grupos de alquil éter tales como etoxietoxi o metoxietoxi. Los sustituyentes hidrófilos particularmente preferidos son aquellos que son grupos ionizables ligados a éteres o ésteres tales como ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, grupos fenoxi sustituidos, aminas, fosfatos o sulfonatos. -----

Una clase de polímeros celulósicos comprende polímeros neutros, lo que significa que los polímeros son sustancialmente no ionizables en solución acuosa. Tales polímeros contienen sustituyentes no ionizables, que pueden estar o bien ligados a éteres o ligados a ésteres. Los sustituyentes no ionizables ligados a éteres ilustrativos incluyen: grupos alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; grupos hidroxialquilo tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.; y grupos arilo tales como fenilo. Los sustituyentes no ionizables ligados a ésteres ilustrativos incluyen: grupos alquilo,

SK
160

tales acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo tales como fenilato. Sin embargo, cuando se incluyen los grupos arilo, el polímero no necesita incluir una cantidad suficiente de un sustituyente hidrófilo de tal modo que el polímero tiene por lo menos cierta solubilidad en agua a cualquier pH fisiológicamente relevante de 1 a 8. -----

Polímeros no ionizables ilustrativos que se pueden usar como el polímero incluyen: hidroxipropil metil celulosa acetato, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, hidroxietil metil celulosa, hidroxietil celulosa acetato, e hidroxietil etil celulosa. --

Un conjunto de polímeros celulósicos neutros preferido son aquellos que son anfífilos. Polímeros ilustrativos incluyen hidroxipropil metil celulosa e hidroxipropil celulosa acetato, en donde las unidades de repetición celulósicas que tienen números relativamente altos de sustituyentes metilo o acetato con respecto a los sustituyentes hidroxilo o hidroxipropilo no sustituidos constituyen regiones hidrófobas con respecto a otras unidades de repetición en el polímero.

Una clase preferida de polímeros celulósicos comprende polímeros que son por lo menos parcialmente ionizables a un pH fisiológicamente relevante e incluyen por lo menos un sustituyente ionizable, que puede estar o bien ligado a éteres o ligado a ésteres. Los sustituyentes ionizables

ligados a éteres ilustrativos incluyen: ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácidos alcoxibenzoicos tales como ácido etoxibenzoico o ácido propoxibenzoico, los diversos isómeros del ácido alcoxiftálico tales como ácido etoxiftálico y ácido etoxiisoftálico, los diversos isómeros del ácido alcoxinicotínico tales como ácido etoxinicotínico, y los diversos isómeros del ácido picolínico tales como ácido etoxipicolínico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tales como ácido tioacético, grupos fenoxi sustituidos, tales como hidroxifenoxi, etc.; aminas, tales como aminoetoxi, dietilaminoetoxi, trimetilaminoetoxi, etc.; fosfatos, tales como fosfato etoxi; y sulfonatos, tales como sulfonato etoxi. Los sustituyentes ionizables ligados a ésteres ilustrativos incluyen: ácidos carboxílicos, tales como succinato, citrato, ftalato, tereftalato, isoftalato, trimelítato, y los diversos isómeros del ácido piridinadicarboxílico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tales como tiosuccinato; grupos fenoxi sustituidos, tales como ácido aminosalicílico; aminas, tales como aminoácidos naturales o sintéticos, tales como alanina o fenilalanina; fosfatos, tales como acetil fosfato; y sulfonatos, tales como acetil sulfonato. Para que los polímeros sustituidos con aromáticos tengan también la solubilidad acuosa requerida, también es conveniente que

~~16~~
162

suficientes grupos hidrófilos tales como los grupos funcionales hidroxipropilo o ácido carboxílico estén unidos al polímero para hacer que el polímero sea soluble en agua por lo menos a valores de pH en donde grupos ionizables son ionizados. En algunos casos, el grupo aromático puede ser él mismo ionizable, tal como los sustituyentes ftalato o trimelitato. -----

Los polímeros celulósicos ilustrativos que están por lo menos parcialmente ionizados a pHs fisiológicamente relevantes incluyen: hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, hidroxipropil metil celulosa succinato, hidroxipropil celulosa acetato succinato, hidroxietil metil celulosa succinato, hidroxietil celulosa acetato succinato, hidroxipropil metil celulosa ftalato, hidroxietil metil celulosa acetato succinato, hidroxietil metil celulosa ftalato, carboxietil celulosa, carboximetil celulosa, carboximetil etil celulosa, celulosa acetato ftalato, metil celulosa acetato ftalato, etil celulosa acetato ftalato, hidroxipropil celulosa acetato ftalato, hidroxipropil metil celulosa acetato ftalato, hidroxipropil celulosa acetato ftalato succinato, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato ftalato, hidroxipropil metil celulosa succinato ftalato, celulosa propionato ftalato, hidroxipropil celulosa butirato ftalato, celulosa acetato trimelitato, metil celulosa acetato trimelitato, etil celulosa acetato

trimelitato, hidroxipropil celulosa acetato trimelitato, hidroxipropil metil celulosa acetato trimelitato, hidroxipropil celulosa acetato trimelitato succinato, celulosa propionato trimelitato, celulosa butirato trimelitato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato, celulosa acetato piridinadicarboxilato, ácido salicíclico celulosa acetato, hidroxipropil ácido salicíclico celulosa acetato, ácido etilbenzoico celulosa acetato, hidroxipropil ácido etilbenzoico celulosa acetato, etil ácido ftálico celulosa acetato, etil ácido nicotínico celulosa acetato y etil ácido picolínico celulosa acetato. --

Polímeros celulósicos ilustrativos que cumplen con la definición de anfífilos, que tienen regiones hidrófilas e hidrófobas incluyen polímeros tales como celulosa acetato ftalato y celulosa acetato trimelitato en donde las unidades de repetición celulósicas que tienen uno o más sustituyentes acetato son hidrófobas con respecto a aquellas que no tienen sustituyentes acetato o que tienen uno o más sustituyentes ftalato o trimelitato ionizados. ----

Un subconjunto particularmente conveniente de polímeros ionizables celulósicos son aquellos que poseen un sustituyente aromático funcional de ácido carboxílico y un sustituyente alquilato y por lo tanto son anfífilos. Los polímeros ilustrativos incluyen celulosa acetato ftalato, metil celulosa acetato ftalato, etil celulosa acetato

~~163~~
164

ftalato, hidroxipropil celulosa acetato ftalato, hidroxipropil metil celulosa ftalato, hidroxipropil metil celulosa acetato ftalato, hidroxipropil celulosa acetato ftalato succinato, celulosa propionato ftalato, hidroxipropil celulosa butirato ftalato, celulosa acetato trimelitato, metil celulosa acetato trimelitato, etil celulosa acetato trimelitato, hidroxipropil celulosa acetato trimelitato, hidroxipropil metil celulosa acetato trimelitato, hidroxipropil celulosa acetato trimelitato succinato, celulosa propionato trimelitato, celulosa butirato trimelitato, celulosa acetato tereftalato, celulos acetato isoftalato, celulosa acetato piridinadicarboxilato, ácido salicílico celulosa acetato, hidroxipropil ácido salicílico celulosa acetato, ácido etilbenzoico celulosa acetato, hidroxipropil ácido etilbenzoico celulosa acetato, etil ácido ftálico celulosa acetato, etil ácido nicotínico celulosa acetato y etil ácido picolínico celulosa acetato. --

Otro subconjunto particularmente conveniente de polímeros ionizables celulósicos son aquellos que poseen un sustituyente carboxilato no aromático. Los polímeros ilustrativos incluyen hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, hidroxipropil metil celulosa succinato, hidroxipropil celulosa acetato succinato, hidroxietil metil celulosa acetato succinato, hidroxietil metil celulosa succinato, hidroxietil celulosa acetato succinato y

165

carboximetil etil celulosa. -----

Si bien, como se indicó más arriba, se puede usar un amplio rango de polímeros, los inventores han hallado que polímeros relativamente hidrófobos han mostrado la mejor performance como lo demuestran los altos valores MDC y AUC. En particular, los polímeros celulósicos que son insolubles en agua en su estado no ionizado pero son solubles en agua en su estado ionizado dan una muy buena performance. Un subconjunto particular de tales polímeros son los así llamados polímeros "entéricos", que incluyen, por ejemplo, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (HPMCAS), hidroxipropil metil celulosa ftalato (HPMCP), celulosa acetato ftalato (CAP), celulosa acetato trimelitato (CAT), y carboximetil etil celulosa (CMEC). Además, se espera que grados no entéricos de tales polímeros, así como también polímeros celulósicos estrechamente relacionados, den una buena performance debido a las similitudes en las propiedades físicas. -----

Por lo tanto, los polímeros especialmente preferidos son hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (HPMCAS); hidroxipropil metil celulosa ftalato (HPMCP), celulosa acetato ftalato (CAP), celulosa acetato trimelitato (CAT), metil celulosa acetato ftalato, hidroxipropil metil celulosa acetato ftalato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato y carboximetil etil celulosa.

S
166

Los polímeros celulósicos ionizables que más se prefieren son hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, hidroxipropil metil celulosa ftalato, celulosa acetato ftalato, celulosa acetato trimelitato y carboximetil etil celulosa. -----

Si bien se han comentado polímeros específicos como adecuados para el uso en las composiciones de la presente invención, las mezclas de tales polímeros también pueden ser adecuadas. Así, el término "polímero" pretende incluir mezclas de polímeros además de una sola especie de polímero. En particular, se ha hallado que los polímeros celulósicos ionizables tales como HPMCAS actúan mejor en rangos de pH particulares. Por ejemplo, las propiedades acuosas de los HPMCAS están en función del grado de sustitución de cada uno de los sustituyentes: hidroxipropoxi, metoxi, acetato y succinato, así como también el pH del zona de uso. Por ejemplo, HPMCAS es fabricado por Shin-Etsu, y vendido bajo el nombre comercial AQOAT como tres grados diferentes que difieren en sus niveles de sustituyentes y por lo tanto sus propiedades en función del pH. Así se halló en pruebas *in vitro*, que se prefiere el grado H de HPMCAS para la inhibición de la cristalización en una zona de uso con pH 6,5. El grado H de HPMCAS tiene 22-26% en peso de metoxi, 6-10% en peso de hidroxipropoxi, 10-14% en peso de acetato y 4-8% en peso de

grupos succinato. A valores de pH más bajos, es decir 5 a 6, se prefiere el grado M de HPMCAS. El grado M de HPMCAS tiene 21-25% en peso de metoxi, 5-9% en peso de hidroxipropoxi, 7-11% en peso de acetato y 10-14% en peso de grupos succinato. También se halló que en una zona de uso en donde el pH puede ser variable, tal como en el tracto gastrointestinal de un mamífero, se puede preferir una mezcla de dos o más grados. Específicamente, los inventores han hallado que suministrar una forma de solubilidad mejorada de ziprasidona, tal como la sal cloruro en forma micronizada, junto con un inhibidor de cristalización que comprende una mezcla de grados de HPMCAS, tal como una mezcla 1 a 1 del grado H y del grado M de HPMCAS, al tracto gastrointestinal de un mamífero, da una excelente absorción de ziprasidona.-----

Otra clase de polímeros preferida consiste en polímeros ácidos neutralizados. Por "polímero ácido neutralizado" se entiende cualquier polímero ácido para el cual una fracción significativa de las "partes ácidas" o "sustituyentes ácidos" ha sido "neutralizada"; es decir, existe en su forma desprotonada. Por "polímero ácido" se entiende cualquier polímero que posee un número significativo de partes ácidas. En general, un número significativo de partes ácidas sería mayor que, o igual a, aprox. 0,1 miliequivalentes de partes ácidas por gramo de polímero.

"Partes ácidas" incluye cualquier grupo funcional que sea suficientemente ácido de modo que, en contacto con, o disuelto en, agua, puede dar por lo menos parcialmente un catión de hidrógeno al agua y así aumentar la concentración de iones de hidrógeno. Esta definición incluye cualquier grupo funcional o "sustituyente", como se denomina cuando el grupo funcional esta unido en forma covalente a un polímero, que tiene un pKa de menos de aprox. 10. Clases ilustrativas de grupos funcionales que están incluidas en la descripción realizada más arriba incluyen ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, fosfatos, grupos fenólicos y sulfonatos. Tales grupos funcionales pueden formar la estructura primaria del polímero, tal como para el ácido poliacrílico, pero más generalmente están unidos en forma covalente a la estructura del polímero original y por lo tanto son denominados "sustituyentes". Los polímeros ácidos neutralizados se describen con mayores detalles en la solicitud de patente U.S. en trámite cedida en común No. de serie 10/175.566 titulada "Pharmaceutical Compositions of Drugs and Neutralized Acidic Polymers" presentada el 17 de junio de 2002, cuya revelación pertinente es incorporada como referencia. -----

Además, los polímeros preferidos mencionados más arriba, es decir, polímeros celulósicos anfífilos, tienden a tener mayores propiedades inhibidoras de la precipitación con

8
X
169

respecto a los otros polímeros de la presente invención. Generalmente los polímeros que inhiben la precipitación que tienen sustituyentes ionizables tienden a tener una mejor performance. Las pruebas *in vitro* de las composiciones con tales polímeros tienden a tener mayores valores MDC y AUC que las composiciones con otros polímeros de la invención. -- Varios métodos, tales como una prueba de disolución *in vitro* o una prueba de permeación de membrana pueden ser usados para evaluar los inhibidores de precipitación y el grado de aumento de concentración proporcionado por los inhibidores de precipitación. Se puede realizar una prueba de disolución *in vitro* agregando la forma de solubilidad mejorada de ziprasidona junto con el inhibidor de precipitación a MFD o PBS o una solución tampón intestinal simulada y agitando para promover la disolución. Para evaluar la utilidad de los inhibidores de precipitación en zonas de uso a otros valores de pH, puede ser conveniente usar otros medios de disolución similares que tienen valores de pH ajustados a otros valores. Por ejemplo, un ácido tal como HCl o H_3PO_4 puede ser agregado a PBS o MFD para ajustar el pH de la solución a 6,0 o 5,0 y luego ser usado en las siguientes pruebas de disolución. Una forma de solubilidad mejorada de ziprasidona junto con el inhibidor de precipitación, cuando se prueba en una prueba de disolución *in vitro* cumple con por lo menos una, y

18
170

preferentemente ambas, de las siguientes condiciones. La primera condición es que la forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación proveen una concentración máxima de droga disuelta (MDC) de ziprasidona superior en la prueba de disolución *in vitro* con respecto a una composición de control. La composición de control consiste en la forma de solubilidad mejorada de ziprasidona sola (sin el inhibidor de precipitación). Es decir, una vez que la forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación son introducidos en una zona de uso, la forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación proveen una mayor concentración acuosa de ziprasidona disuelta con respecto a la composición de control. Es importante señalar que la forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación son probadas con respecto a la disolución independientemente de la forma de dosificación de modo que el medio de liberación sostenida no interfiere con la evaluación del grado de mejora de la solubilidad. Preferentemente, la forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación proveen una MDC de ziprasidona en solución acuosa que es por lo menos 1,25 veces la de la composición de control, más preferentemente por lo menos 2 veces, y más preferentemente 3 veces. Por ejemplo, si la MDC proporcionada por la composición de prueba es de 5 µg/ml, y la MDC proporcionada por la

171

composición de control es de 1 µg/ml, la composición de prueba proporciona una MDC que es 5 veces la proporcionada por la composición de control. -----

La segunda condición es que la forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación proporcionen un área de disolución mayor bajo la curva de concentración versus tiempo (AUC) de ziprasidona disuelta en la prueba de disolución *in vitro* con respecto a una composición de control. Más específicamente, en la zona de uso, la forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación proveen una AUC para cualquier período de 90 minutos de desde aprox. 0 a aprox. 270 minutos después de la introducción a la zona de uso, que es por lo menos 1,25 veces el de la composición de control. Preferentemente, la AUC proporcionada por la composición es por lo menos 2 veces, más preferentemente por lo menos 3 veces la de la composición de control. -----

Alternativamente, se puede usar una prueba de permeación de la membrana *in vitro* para evaluar al inhibidor de precipitación. En esta prueba, descrita más arriba, la forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación son colocados en, disueltos en, suspendidos en, o suministrados de otra manera a, la solución acuosa para formar una solución de alimentación. Una prueba de permeación de membrana *in vitro* típica para evaluar a los



inhibidores de precipitación puede ser llevada a cabo (1) administrando una cantidad suficiente de la composición de prueba (es decir, la ziprasidona de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación) a una solución de alimentación, de tal modo que si se disuelve toda la droga, la concentración teórica de la droga excedería la concentración de equilibrio de la droga por un factor de por lo menos 3; (2) en una prueba separada, agregando una cantidad equivalente de composición de control a una cantidad equivalente de medio de prueba; y (3) determinando si el flujo máximo de droga medido proporcionado por la composición de prueba es por lo menos 1,25 veces el proporcionado por la composición de control. La forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación, cuando se dosifican a una zona de uso acuosa, proporcionan un flujo máximo de droga en la prueba indicada más arriba que es por lo menos aprox. 1,25 veces el flujo máximo proporcionado por la composición de control. Preferentemente, el flujo máximo proporcionado por la composición de prueba es por lo menos aprox. 1,5 veces, más preferentemente por lo menos aprox. 2 veces, y aún más preferentemente por lo menos aprox. 3 veces el proporcionado por la composición de control. -----

Las formas de dosificación de liberación sostenida de esta forma de realización comprenden una combinación de una

173

forma de solubilidad mejorada de ziprasidona y un polímero que inhibe la precipitación. "Combinación" como se usa en la presente significa que la forma de solubilidad mejorada y el polímero que inhibe la precipitación pueden estar en contacto físico entre sí o muy cercanos sin que sea necesario que se mezclen físicamente. Por ejemplo, la combinación puede ser en la forma de un comprimido de múltiples capas, como se conoce en la técnica, en donde una o más capas comprenden la forma de solubilidad mejorada y una o más capas diferentes comprenden el polímero que inhibe la precipitación. Otro ejemplo puede estar constituido por un comprimido recubierto en donde o bien la forma de solubilidad mejorada de la droga o el polímero que inhibe la precipitación o ambos pueden estar presentes en el núcleo del comprimido y el recubrimiento puede comprender la forma de solubilidad mejorada o el polímero que inhibe la precipitación o ambos. Alternativamente, la combinación puede ser en forma de una simple mezcla física seca en donde la forma de solubilidad mejorada y el polímero que inhibe la precipitación son mezclados en forma de partículas y en donde las partículas de cada una, independientemente del tamaño, retienen las mismas propiedades físicas individuales que las que presentan a granel. Se puede usar cualquier método convencional usado para mezclar el polímero y la droga juntos tales como

174

mezclado físico y granulación en seco o húmedo. -----

La combinación de la forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación puede ser preparada mezclando en seco o húmedo la droga o la mezcla de drogas con el inhibidor de precipitación para formar la composición. Los procedimientos de mezclado incluyen procesamiento físico así como también granulación en húmedo y procedimientos de recubrimiento. -----

Por ejemplo, los métodos de mezclado incluyen mezclado por convección, mezclado por corte, o mezclado por difusión. El mezclado por convección comprende mover una masa relativamente grande de material desde una parte de un lecho de polvo a otra, por medio de cuchillas o paletas, un tornillo giratorio, o una inversión del lecho de polvo. El mezclado por corte se realiza cuando se forman planos de deslizamiento en el material a ser mezclado. El mezclado por difusión comprende un intercambio de posición por partículas individuales. Estos procedimientos de mezclado pueden ser realizados usando equipos de un modo continuo o de a lotes. Los mezcladores por agitación en tambor (por ej., de doble envuelta) son equipos usados comúnmente para el procesamiento de a lotes. El mezclado continuo puede ser usado para mejorar la uniformidad de la composición. -----

El molido también puede ser empleado para preparar las composiciones de la presente invención. El molido es el

~~175~~
175

procedimiento mecánico para reducir el tamaño de partícula de sólidos (triturado). Debido a que en algunos casos el molido puede alterar la estructura cristalina y provocar cambios químicos en algunos materiales, se eligen generalmente las condiciones de molido que no alteren la forma física de la droga. Los tipos de equipos de molido más comunes son la cuchilla rotativa, el martillo, el rodillo y los molinos de energía fluida. La elección del equipo depende de las características de los ingredientes en la forma de la droga (por ej., blanda, abrasiva, o friable). Las técnicas de molido en húmedo o en seco pueden ser elegidas para varios de estos procedimientos, dependiendo también de las características de los ingredientes (por ej., estabilidad de la droga en solvente). El procedimiento de molido puede servir simultáneamente como un procedimiento de mezclado si los materiales de alimentación son heterogéneos. Los procedimientos de mezclado y molido convencionales adecuados para el uso en la presente invención son comentados con mayores detalles en Lachman y col., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" (3ra. ed., 1986). Los componentes de las composiciones de esta invención también pueden ser combinados por procedimientos de granulación en seco o en húmedo. -----

Además de las mezclas físicas descriptas más arriba, las

composiciones de la presente invención pueden constituir cualquier dispositivo o conjunto de dispositivos que logren el objetivo de suministrar a la zona de uso la droga y el inhibidor de precipitación. Así, en el caso de administración oral a un mamífero, la forma de dosificación puede constituir un comprimido en capas en donde una o más capas comprenden la droga y una o más de otras capas comprenden el polímero. Alternativamente, la forma de dosificación puede ser un comprimido recubierto en donde el núcleo del comprimido comprende la droga y el recubrimiento comprende el polímero. Además, la droga y el polímero pueden estar presentes incluso en formas de dosificación diferentes tales como comprimidos o perlas y pueden ser administrados en forma simultánea o separada siempre que ambos, la droga y el polímero, sean administrados de tal modo que la droga y el polímero puedan entrar en contacto en la zona de uso. Cuando la droga y el polímero son administrados separadamente, es preferible generalmente suministrar el polímero antes que la droga. -

En una forma de realización preferida, la combinación comprende partículas de la forma de solubilidad mejorada de ziprasidona recubiertas con un polímero que inhibe la precipitación. las partículas pueden ser o bien cristales de ziprasidona, o partículas de alguna otra forma de solubilidad mejorada tal como una droga amorfa o un

176
177

complejo de ciclodextrina. Esta forma de realización tiene utilidad particularmente cuando se desea proveer la absorción de ziprasidona en los intestinos, particularmente el colon. Sin desear quedar ligado a la teoría, cuando el polímero y la ziprasidona son liberados en la zona de uso intestinal, el polímero puede comenzar a disolverse y gelificar antes de la disolución de la droga. Así, a medida que la droga se disuelve en la zona de uso intestinal, la droga disuelta encuentra inmediatamente polímero disuelto rodeando a la droga disuelta. Esto tiene la ventaja de evitar la nucleación de la droga, reduciendo así la velocidad de precipitación de la droga. -----

El polímero puede ser recubierto alrededor de los cristales de ziprasidona usando cualquier método convencional. Un método preferido es un procedimiento de secado por rociado. El término secado por rociado se usa convencionalmente y se refiere en general a procedimientos que comprenden la desintegración de mezclas líquidas o suspensiones en pequeñas gotas (atomización) y la remoción rápida del solvente de las gotas en un contenedor en donde hay una gran fuerza de propulsión para la evaporación del solvente. -

Para recubrir los cristales de ziprasidona por secado por rociado, se forma primero una suspensión de cristales de ziprasidona y polímero disuelto en un solvente. Las cantidades relativas de droga suspendidas en el solvente y

127
178

de polímero disuelto en el solvente son elegidas para dar la relación deseada entre droga y polímero en las partículas resultantes. Por ejemplo, si se desea una partícula que tiene una relación entre droga y polímero de 0,33 (25% en peso de droga), entonces la solución de rociado comprende 1 parte de partículas de droga cristalinas y 3 partes de polímero disuelto en el solvente. El contenido de sólidos totales de la solución de rociado es preferentemente suficientemente alto de modo que la solución de rociado da por resultado una producción de partículas eficiente. El contenido de sólidos total se refiere a la cantidad de droga sólida, polímero disuelto y otros excipientes disueltos en el solvente. Por ejemplo, para formar una solución de rociado que tiene un 5% en peso de contenido de sólidos disueltos y que da por resultado una partícula que tiene una carga de droga de 25% en peso, la solución de rociado comprendería 1,25% en peso de la droga, 3,75% en peso del polímero y 95% en peso del solvente. Para lograr un buen rendimiento, la solución de rociado tiene preferentemente un contenido de sólidos de por lo menos 3% en peso, más preferentemente por lo menos 5% en peso, y aún más preferentemente por lo menos 10% en peso. Sin embargo, el contenido de sólidos disueltos no debería ser demasiado alto, de lo contrario la solución de rociado puede ser demasiado viscosa para atomizarse.

26
174

eficientemente en forma de pequeñas gotas. -----

Frecuentemente es conveniente que el tamaño de las partículas de ziprasidona sea relativamente pequeño. Esto promueve un recubrimiento satisfactorio de las partículas de ziprasidona por el polímero. Así, se prefiere generalmente que las partículas de ziprasidona tengan un diámetro de volumen promedio de menos de aprox. 10 μ m y preferentemente menos de aprox. 5 μ m. -----

El solvente es elegido en base a las siguientes características: (1) la droga es insoluble o sólo levemente soluble en el solvente; (2) el polímero es soluble en el solvente, y (3) el solvente es relativamente volátil. Los solventes preferidos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol y butanol; cetonas tales como acetona, metil etil cetona y metil iso-butil cetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y varios otros solventes tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, THF, éteres cíclicos, y 1,1,1-tricloroetano. Un solvente preferido es acetona. También se pueden usar mezclas de solventes, como también mezclas con agua siempre que el polímero sea suficientemente soluble para hacer factible un procedimiento de secado por rociado. En algunos casos se puede desear agregar una pequeña cantidad de agua para ayudar a la solubilidad del polímero en la solución de rociado. -----

120
180

El secado por rociado para formar recubrimientos de polímero alrededor de partículas de droga es bien conocido y se describe, por ejemplo, en la patente U.S. No. 4.767.789, la patente U.S. No. 5.013.537 y la solicitud de patente U.S. publicada 2002/0064108A1, incorporada a la presente como referencia. -----

Alternativamente, el polímero puede ser recubierto alrededor de cristales de la droga usando un atomizador de disco rotativo, como se describe en la patente U.S. No. 4.675.140, incorporada a la presente como referencia. -----

Alternativamente, el polímero que inhibe la precipitación puede ser rociado sobre las partículas de droga en un mezclador de alto corte o un lecho fluidizado. -----

La cantidad de inhibidor de precipitación puede variar ampliamente. En general, la cantidad de inhibidor de precipitación debería ser suficiente para proveer un aumento de concentración de la droga con respecto a una composición de control que consiste en la droga sola como se describió más arriba. La relación de pesos entre la forma de solubilidad mejorada y el inhibidor de precipitación puede oscilar entre 100 y 0,01. En donde el inhibidor de precipitación es un polímero, se logran buenos resultados generalmente en donde la relación entre polímero y droga es de por lo menos 0,33 (por lo menos 25% en peso de polímero), más preferentemente por lo menos 0,66 (por lo

181

menos 40% en peso de polímero) y aún más preferentemente por lo menos 1 (por lo menos 50% en peso de polímero). Sin embargo, como se desea limitar el tamaño de la forma de dosificación, la cantidad de inhibidor de precipitación puede ser menos que la cantidad que provee el mayor grado de aumento de concentración. -----

MEDIOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA -----

Las formas de dosificación orales de la presente invención proveen la liberación sostenida de ziprasidona. Los medios para proveer la liberación sostenida de ziprasidona pueden ser cualquier forma de dosificación o conjunto de formas de dosificación conocidas en la técnica farmacéutica que permiten el suministro de una droga de una manera sostenida. Las formas de dosificación ilustrativas incluyen formas de dosificación de liberación sostenida de matriz erosionable y no erosionable, formas de dosificación de liberación sostenida osmóticas, partículas múltiples y núcleos con recubrimiento entérico. -----

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE MATRIZ ----

En una forma de realización, la ziprasidona es incorporada en una forma de dosificación de liberación sostenida de matriz polimérica erosionable o no erosionable. Por una matriz erosionable se entiende erosionable por agua o expansible por agua o soluble en agua en el sentido de que puede ser erosionada o expandida o disuelta en agua pura o

182

que requiere la presencia de un ácido o base para ionizar la matriz polimérica suficientemente para provocar erosión o disolución. Cuando se pone en contacto con la zona de uso acuosa, la matriz polimérica erosionable se embebe en agua y forma un gel que se expande con agua o "matriz" que atrapa a la ziprasidona. La matriz que se expande con el agua gradualmente se erosiona, expande, desintegra, dispersa o disuelve en la zona de uso, controlando de este modo la liberación de ziprasidona a la zona de uso. Ejemplos de tales formas de dosificación son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, 2000. Ejemplos de tales formas de dosificación también se revelan en la solicitud de patente U.S. en trámite cedida en común No. de serie 09/495.059 presentada el 31 de enero de 2000, que reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisoria No. de serie 60/119.400 presentada el 10 de febrero de 1999, cuya revelación pertinente se incorpora a la presente como referencia. Otros ejemplos se revelan en la patente U.S. No. 4.839.177 y la patente U.S. No. 5.484.608, incorporadas a la presente como referencia. -----

La matriz polimérica erosionable en la cual se incorpora ziprasidona puede ser descripta generalmente como un conjunto de excipientes que se mezclan con ziprasidona, el cual, cuando se pone en contacto con la zona de uso acuosa

se embebe en agua y forma un gel que se expande con agua o "matriz" que atrapa a la droga. La liberación de la droga puede ocurrir por una variedad de mecanismos: la matriz puede desintegrarse o disolverse desde alrededor de las partículas o gránulos de la droga; o la droga puede disolverse en la solución acuosa embebida y difundirse del comprimido, perlas o gránulos de la forma de dosificación. Un ingrediente clave de esta matriz expandida con agua es el polímero expansible en agua, erosionable, o soluble, que puede ser descripto generalmente como un osmopolímero, hidrogel o polímero hidrófilo. Tales polímeros pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Pueden ser homopolímeros o copolímeros. Aunque pueden ser polímeros sintéticos derivados de monómeros de vinilo, acrilato, metacrilato, uretano, ésteres y óxidos, son más preferentemente derivados de polímeros que existen naturalmente tales como polisacáridos o proteínas. Materiales ilustrativos incluyen polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG). Polímeros que existen naturalmente ilustrativos incluyen polisacáridos que existen naturalmente tales como quitina, quitosana, dextrano y pululano; goma agar, goma arábiga, goma karaya, goma de algarroba, goma tragacanto, carrageninas, goma

ghatti, goma guar, goma xantano y escleroglucano; almidones tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos tales como pectina; fosfátidos tales como lecitina; alginatos tales como alginato de amonio, alginato de sodio, potasio o calcio, alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulósicos. Por "celulósicos" se entiende un polímero de celulosa que ha sido modificado por reacción de por lo menos una parte de los grupos hidroxilo en las unidades de repetición de sacáridos con un compuesto para formar un sustituyente ligado a ésteres o un sustituyente ligado a éteres. Por ejemplo, el celulósico etil celulosa tiene un sustituyente etilo ligado a éter unido a la unidad de repetición del sacárido, mientras que el celulósico acetato de celulosa tiene un sustituyente acetato ligado al éster. -----

Una clase de celulósicos preferida para la matriz erosionable comprende celulósicos solubles en agua y erosionables en agua tales como etil celulosa (EC), metiletil celulosa (MEC) carboximetil celulosa (CMC), carboximetil etilcelulosa (CMEC), hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), celulosa acetato (CA), celulosa propionato (CPr), celulosa butirato (CB), celulosa acetato butirato (CAB), celulosa acetato ftalato (CAP), celulosa acetato trimelitato (CAT), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil metil celulosa ftalato

80
125

(HPMCP), hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (HPMCAS), hidroxipropil metil celulosa acetato trimelitato (HPMCAT) y etilhidroxi etilcelulosa (EHEC). Una clase particularmente preferida de tales celulósicos comprende varios grados de HPMC de baja viscosidad (PM menor que, o igual a, 50.000 daltons) y de alta viscosidad (PM mayor que 50.000 daltons). Los polímeros de HPMC de baja viscosidad comercialmente disponibles incluyen las series METHOCEL de Dow E5, E15LV, E50LV y K100LY, mientras que los polímeros HPMC de alta viscosidad incluyen E4MCR, E10MCR, K4M, K15M y K100M; se prefieren especialmente en este grupo las series de METHOCEL (marca comercial) K. Otros tipos de HPMC que se pueden obtener comercialmente incluyen las series METOLOSE 90SH de Shin Etsu. -----

Aunque el papel principal del material de matriz erosionable es controlar la velocidad de liberación de ziprasidona a la zona de uso, los inventores han hallado que la elección del material de matriz puede tener un gran efecto sobre la concentración máxima de la droga alcanzada por la forma de dosificación así como también el mantenimiento de una alta concentración de la droga. En una forma de realización, el material de matriz es un polímero que inhibe la precipitación, como se define en la presente. -
Otros materiales útiles como el material de matriz erosionable incluyen, pero no están limitados a, pululano,

186

polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poliacrilamida, ácido poliacrílico, copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, Nueva Jersey) y otros derivados de ácido acrílico tales como los homopolímeros y copolímeros de butilmetacrilato, metilmetacrilato, etilmetacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, y (trimetilaminoetil)metacrilato cloruro. -----

El polímero de la matriz erosionable puede contener también una amplia variedad de aditivos y excipientes conocidos en la técnica farmacéutica, incluyendo osmopolímeros, osmoagentes, agentes que retardan o aumentan la solubilidad y excipientes que promueven la estabilidad o el procesamiento de la forma de dosificación. -----

Alternativamente, el medio de liberación sostenida puede ser una forma de dosificación de matriz no erosionable. En tales formas de dosificación, la ziprasidona en una forma de solubilidad mejorada es distribuida en una matriz inerte. La droga es liberada por difusión a través de la matriz inerte. Ejemplos de materiales adecuados para la matriz inerte incluyen plásticos insolubles, tales como copolímeros de etileno y acetato de vinilo, copolímeros de metil acrilato-metil metacrilato, cloruro de polivinilo y polietileno; polímeros hidrófilos, tales como etil.

46
187

celulosa, acetato de celulosa, y polivinilpirrolidona reticulada (también conocida como crospovidona); y compuestos grasos, tales como cera carnauba, cera microcristalina y triglicéridos. Tales formas de dosificación se describen además en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición (2000). -----

Las formas de dosificación de liberación sostenida de la matriz pueden ser preparadas mezclando ziprasidona y otros excipientes entre sí, y luego dando a la mezcla la forma de comprimidos, caplets, píldoras u otras formas de dosificaciones formadas por fuerzas compresivas. Tales formas de dosificación comprimidas pueden ser formadas usando cualquiera de una amplia variedad de prensas usadas en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas. Ejemplos incluyen prensas de punzonado simple, prensas rotativas para comprimidos, y prensas comprimidos rotativas para comprimidos multicapa, todas bien conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición (2000). La forma de dosificación en comprimidos puede tener cualquier forma, incluyendo redonda, ovalada, oblonga, cilíndrica o triangular. Las superficies superiores e inferiores de la forma de dosificación en comprimidos puede ser plana, redondeada, cóncava o convexa. -----

Cuando se forma por compresión, la forma de dosificación

tiene preferentemente una "resistencia" de por lo menos 5 Kiloponds (kp)/cm², y más preferentemente por lo menos 7 kp/cm². Aquí "resistencia" es la fuerza de fractura, también conocida como la "dureza" del comprimido, requerida para fracturar un comprimido formado con los materiales, dividido por el área transversal máxima del comprimido normal para esa fuerza. La fuerza de fractura puede ser medida usando un probador de dureza de comprimidos Schleuniger, Modelo 6D. La fuerza de compresión requerida para alcanzar esta resistencia dependerá del tamaño del comprimido, pero generalmente será mayor de aprox. 5 kp. La friabilidad es una medida bien conocida de una resistencia de una forma de dosificación a la abrasión superficial que mide la pérdida de peso en porcentaje después de someter la forma de dosificación a un procedimiento de agitación estandarizado. Los valores de friabilidad de desde 0,8 a 1,0% son considerados como constituyendo el límite superior de aceptabilidad. Las formas de dosificación que tienen una resistencia de más de aprox. 5 kp/cm² son generalmente muy robustas, teniendo una friabilidad de menos de aprox. 0,5%. -

Otros métodos para formar las formas de dosificación de liberación sostenida de la matriz son bien conocidos en la técnica farmacéutica. Ver, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición (2000). -----

FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA OSMÓTICAS - -

188
189

Alternativamente, ziprasidona puede ser incorporada a una forma de liberación sostenida osmótica. Tales formas de dosificación tienen por lo menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene un agente osmótico y ziprasidona: y (b) un recubrimiento permeable al agua, que no se disuelve y no se erosiona que rodea al núcleo, controlando este recubrimiento el flujo de agua hacia el núcleo desde una zona de uso acuosa de modo de provocar la liberación de la droga por extrusión de una parte o de todo el núcleo a la zona de uso. El agente osmótico contenido en el núcleo de esta forma de dosificación puede ser un polímero hidrófilo que se expande con el agua o puede ser un osmógeno, también conocido como un osmoagente. El recubrimiento es preferentemente polimérico, permeable al agua, y tiene por lo menos una abertura de suministro que está pre-formada o es formada *in situ*. Ejemplos de tales formas de dosificación son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición (2000). Ejemplos de tales formas de dosificación también se revelan en la patente U.S. No. 6.706.283, cuya revelación pertinente se incorpora a la presente como referencia. -----

Además de ziprasidona, el núcleo de la forma de dosificación osmótica incluye opcionalmente un "agente osmótico". Por "agente osmótico" se entiende cualquier

agente que crea una fuerza impulsora para transportar agua desde la zona de uso al núcleo de la forma de dosificación. Agentes osmóticos ilustrativos son polímeros hidrófilos que se expanden con el agua y osmógenos (osmoagentes). Así el núcleo puede incluir polímeros hidrófilos que se expanden con el agua, tanto iónicos como no iónicos, denominados frecuentemente "osmopolímeros" e "hidrogeles". La cantidad de polímeros hidrófilos que se expanden con el agua presentes en el núcleo puede oscilar entre aprox. 5 y aprox. 80% en peso, preferentemente 10 a 50%. Materiales ilustrativos incluyen polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(2-hidroxietil metacrilato), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP) y PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP y copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metil metacrilato, vinil acetato y similares, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa sódica, carragenina, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa (CMC) y carboxietil celulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma xantano y glicolato de almidón sódico. Otros

191

materiales incluyen hidrogeles que comprenden redes interpenetrantes de polímeros que pueden ser formadas por polimerización por adición o por condensación, cuyos componentes pueden comprender monómeros hidrófilos e hidrófobos tales como los recién mencionados. Los polímeros preferidos para usar como polímeros hidrófilos que se expanden con el agua incluyen PEO, PEG, PVP, croscarmelosa sódica, HPMC, glicolato de almidón sódico, ácido poliacrílico y versiones reticuladas o mezclas de los mismos. -----

El núcleo también puede incluir un osmógeno (u osmoagente). La cantidad de osmógeno presente en el núcleo puede oscilar entre aprox. 2 y aprox. 70% en peso, preferentemente 10 a 50% en peso. Clases típicas de osmógenos adecuados son ácidos orgánicos, sales y azúcares solubles en agua que son capaces de absorber agua para realizar así un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos útiles típicos incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, manitol, xilitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico y mezclas de los mismos. Los osmógenos

192

particularmente preferidos son glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, xilitol y cloruro de sodio. -----

El núcleo puede incluir una amplia variedad de aditivos y excipientes que aumentan la performance de la forma de dosificación o que promueven la estabilidad, la formación de comprimidos o el procesamiento. Tales aditivos y excipientes incluyen auxiliares de formación de comprimidos, tensioactivos, polímeros solubles en agua, modificadores del pH, cargas, ligantes, pigmentos, desintegrantes, antioxidantes, lubricantes y saborizantes. Ilustrativos de tales componentes son celulosa microcristalina; sales metálicas de ácidos tales como estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de sodio y estearato de zinc; agentes de control del pH tales como tampones, ácidos orgánicos y sales de ácidos orgánicos y bases orgánicas e inorgánicas; ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos tales como ácido esteárico, ácido palmítico, parafina líquida, alcohol estearílico y palmitol; ésteres de ácidos grasos tales como (mono- y di-) estearatos de glicerilo, triglicéridos, éster (palmítico esteárico) de glicerilo, ésteres de sorbitán, tales como monoestearato de sorbitán, monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa y estearil fumarato de sodio; ésteres de sorbitán polioxietileno; tensioactivos, tales como alquil sulfatos, tales como lauril sulfato de

193

sodio y lauril sulfato de magnesio; polímeros tales como polietilenglicoles, polioxietilenglicoles, éteres de polioxietileno y polioxipropileno y sus copolímeros, y politetrafluoroetileno; y materiales inorgánicos tales como talco y fosfato de calcio dibásico; ciclodextrinas, azúcares tales como lactosa y xilitol; y glicolato de almidón sódico. Ejemplos de desintegrantes son glicolato de almidón sódico (por ej., Explotab[™]), celulosa microcristalina (por ej., Avicel[™]), celulosa silicificada microcristalina (por ej., ProSolv[™]), croscarmelosa sódica (por ej., Ac-Di-Sol[™]). -----

Una forma de realización de una forma de dosificación osmótica consiste en una o más capas de droga que contienen ziprasidona, y una capa de un agente de expansión que comprende un polímero hidrófilo, con un recubrimiento que rodea la capa de droga y la capa de agente de expansión. Cada capa puede contener otros excipientes tales como auxiliares de formación de comprimidos, osmoagentes, tensioactivos, polímeros solubles en agua y polímeros hidrófilos. -----

Tales formas de dosificación de liberación osmótica pueden ser fabricadas en diversas geometrías, incluyendo de dos capas, en donde el núcleo comprende una capa de droga y una capa de un agente expansible adyacentes entre sí; en donde el núcleo comprende un agente de expansión situado "como en

~~194~~
194

un sandwich" entremedio de dos capas de droga; y concéntrica, en donde el núcleo comprende una composición de un agente de expansión central rodeada por la capa de droga. -----

El recubrimiento de un comprimido de este tipo comprende una membrana permeable al agua pero sustancialmente impermeable a la droga y a los excipientes contenidos dentro del mismo. El recubrimiento contiene uno o más pasajes o aberturas de salida en comunicación con la o las capas que contienen droga para liberar la composición de la droga. La o las capas que contienen droga del núcleo contienen la composición de la droga (incluyen osmoagentes opcionales y polímeros solubles en agua hidrófilos); mientras que la capa de agente de expansión consiste en un hidrogel expansible con o sin agentes osmóticos adicionales. -----

Cuando se coloca en un medio acuoso, el comprimido se embebe en agua a través de la membrana haciendo que la composición forme una composición acuosa dispensable, y haciendo que la capa de hidrogel se expanda y empuje contra la composición que contiene la droga, empujando a la composición fuera del pasaje de salida. La composición puede expandirse, ayudando a empujar a la droga fuera del pasaje. La droga puede ser suministrada desde este tipo de sistema de suministro o disuelta o dispersada en la

195

composición que se expulsa del pasaje de salida. -----

La velocidad de liberación de la droga es controlada por factores tales como la permeabilidad y el espesor del recubrimiento, la presión osmótica de la capa que contiene la droga, el grado de hidrofiliicidad de la capa de hidrogel y el área de superficie de la forma de dosificación. Los expertos en la técnica apreciarán que el aumento del espesor del recubrimiento reducirá la velocidad de liberación, mientras que cualquiera de los siguientes aumentará la velocidad de liberación: aumentar la permeabilidad del recubrimiento; aumentar la hidrofiliicidad de la capa de hidrogel; aumentar la presión osmótica de la capa que contiene droga; o aumentar el área de superficie de la forma de dosificación. -----

Materiales ilustrativos útiles para formar la composición que contiene la droga, además de ziprasidona, incluyen HPMC, PEO y PVP y otros vehículos farmacéuticamente aceptables. Además, se pueden agregar osmoagentes tales como azúcares o sales, especialmente sacarosa, lactosa, xilitol, manitol, o cloruro de sodio. Materiales que son útiles para formar la capa de hidrogel incluyen CMC sódica, PEO, poli(acrílico ácido), (poliacrilato de) sodio, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, PVP, PVP reticulada, y otros materiales hidrófilos de alto peso molecular. Son particularmente útiles los polímeros de PEO

~~105~~
196

que tienen un peso molecular promedio de aprox. 5.000.000 a aprox. 7.500.000 daltons. -----

En el caso de una geometría de dos capas, la o las aberturas de liberación o pasajes de salida pueden estar ubicados en el lado del comprimido que contiene la composición de la droga o pueden estar en ambos lados del comprimido o aún en el borde del comprimido de tal modo de conectar la capa de la droga y la capa de agente de expansión con el exterior de la forma de dosificación. El o los pasajes de salida pueden ser producidos por medios mecánicos o por perforación con láser o creando una región difícil de recubrir sobre el comprimido usando una herramienta especial durante la compresión del comprimido o por otros medios. -----

La forma de dosificación osmótica también puede ser preparada con un núcleo homogéneo rodeado por un recubrimiento de membrana semipermeable, como en la patente U.S. 3.845.770. La ziprasidona puede ser incorporada a un núcleo de comprimido y se puede aplicar un recubrimiento de membrana semipermeable por medio de técnicas de recubrimiento de comprimidos convencionales tales como usando una revestidora de cubetas. Luego se puede formar un pasaje de liberación de la droga en este recubrimiento perforando un agujero en el recubrimiento, o bien por medio del uso de un láser o por medios mecánicos.

197

Alternativamente, el pasaje puede ser formado rompiendo una parte del recubrimiento o creando una región en el comprimido que es difícil de recubrir, como se describió más arriba. -

Una forma de realización particularmente útil de una forma de dosificación osmótica comprende: (a) un núcleo comprimido de una sola capa que comprende: (i) ziprasidona, (ii) una hidroxietilcelulosa, y (iii) un osmoagente, en donde la hidroxietilcelulosa está presente en el núcleo desde aprox. 2,0% a aprox. 35% en peso y el osmoagente está presente desde aprox. 15% a aprox. 70% en peso; (b) una capa permeable al agua e impermeable a la droga que rodea al núcleo; y (c) por lo menos un pasaje dentro de la capa (b) para suministrar la droga a un ambiente fluido que rodea al comprimido. En una forma de realización preferida, la forma de dosificación es conformada de tal modo que la relación entre área de superficie y volumen (de un comprimido expandido con agua) es mayor de $0,6 \text{ mm}^{-1}$; más preferentemente mayor de $1,0 \text{ mm}^{-1}$. Se prefiere que el pasaje que conecta al núcleo con el ambiente fluido esté situado a lo largo del área de banda del comprimido. Una forma particularmente preferida es una forma oblonga en donde la relación entre los ejes de la herramienta que forma el comprimido, es decir los ejes mayor y menor que definen la forma del comprimido, se encuentran entre 1,3 y

192
198

3; más preferentemente entre 1,5 y 2,5. En una forma de realización, la combinación de ziprasidona y el osmoagente tiene una ductilidad promedio de aprox. 100 a aprox. 200 MPa, una resistencia a la tracción promedio de aprox. 0,8 a aprox. 2,0 MPa, y un índice de fractura frágil promedio menor de aprox. 0,2. El núcleo de una sola capa puede incluir opcionalmente un desintegrante, un aditivo que aumenta la biodisponibilidad y/o un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Tales formas de dosificación se revelan con mayores detalles en la solicitud de patente U.S. en trámite de propiedad en común No. de serie 10/352.283, titulada "Sistema de liberación osmótica", cuya revelación se incorpora a la presente como referencia. -----

El arrastre de partículas de ziprasidona en el fluido extruido durante la operación de tal forma de dosificación osmótica es altamente deseable. Para que las partículas sean bien arrastradas, la forma de droga es preferentemente bien dispersada en el fluido antes de que las partículas tengan la oportunidad de asentarse en el núcleo del comprimido. Un medio para lograr esto es agregando un desintegrante que sirve para desintegrar el núcleo comprimido en sus componentes en partículas. Ejemplos de desintegrantes estándar incluyen materiales tales como glicolato de almidón sódico (por ej., Explotab™ CLV),

~~100~~
199

celulosa microcristalina (por ej., Avicel[™]), celulosa silicificada microcristalina (por ej., ProSolv[™]) y croscarmelosa sódica (por ej., Ac-Di-Sol[™]), y otros desintegrantes conocidos por los expertos en la técnica. Dependiendo de la formulación particular, algunos desintegrantes actúan mejor que otros. Varios desintegrantes tienden a formar geles a medida que se expanden con el agua, evitando así la liberación de droga de la forma de dosificación. Desintegrantes no gelificantes, no expansibles proveen una dispersión más rápida de las partículas de droga dentro del núcleo a medida que el agua entra en el núcleo. Desintegrantes no gelificantes, no expansibles preferidos son resinas, preferentemente resinas de intercambio de iones. Una resina preferida es Amberlite[™] IRP 88 (que se puede obtener de Rohm and Haas, Filadelfia, PA). Cuando se usa, el desintegrante está presente en cantidades que oscilan entre aprox. 1-25% de la composición del núcleo. -----

Polímeros solubles en agua son agregados para mantener a las partículas de la droga suspendidas dentro de la forma de dosificación antes de que puedan ser liberadas a través del o de los pasajes (por ej., un orificio). Polímeros de alta viscosidad son útiles para evitar la sedimentación. Sin embargo, el polímero en combinación con la droga es extruido a través del o de los pasajes bajo presiones

100
200

relativamente bajas. A una presión de extrusión dada, la velocidad de extrusión disminuye típicamente con la viscosidad creciente. Algunos polímeros en combinación con partículas de la droga forman soluciones de alta viscosidad con agua pero aún son capaces de ser extruidos de los comprimidos con una fuerza relativamente baja. Por contraste, los polímeros que tienen un peso molecular promedio en peso bajo (< aprox. 300.000) no forman soluciones suficientemente viscosas dentro del núcleo de comprimidos para permitir una liberación completa debido a la sedimentación de las partículas. La sedimentación de las partículas es un problema cuando tales formas de dosificación son preparadas sin agregado de polímero, lo que lleva a una liberación de droga pobre a menos que el comprimido sea agitado constantemente para evitar que las partículas se asienten dentro del núcleo. La sedimentación también es problemática cuando las partículas son grandes y/o de alta densidad de tal modo que la velocidad de sedimentación aumenta. -----

Los polímeros solubles en agua preferidos para tales formas de dosificación osmóticas no interactúan con la droga. Se prefieren los polímeros no iónicos. Un ejemplo de un polímero no iónico que forma soluciones que tienen alta viscosidad pero aún son extrudables a bajas presiones es Natrosol™ 250H (hidroxietilcelulosa de alto peso molecular,

201

que se puede obtener de Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE; PM igual a aprox. 1 millón de daltons y un grado de polimerización igual a aprox. 3.700). Natrosol™ 250H provee un suministro de droga efectivo a concentraciones tan bajas como aprox. 3% en peso del núcleo cuando se combina con un osmoagente. Natrosol™ 250H NF es un éter de celulosa no iónico de grado de alta viscosidad que es soluble en agua caliente o fría. La viscosidad de una solución al 1% de Natrosol™ 250H usando un Brookfield LVT (30 rpm) a 25°C se encuentra entre aprox. 1.500 y aprox. 2.500 cps. -----

Polímeros de hidroxietilcelulosa preferidos para usar en estos comprimidos osmóticos de una sola capa tiene un peso molecular promedio en peso de aprox. 300.000 a aprox. 1,5 millones. El polímero de hidroxietilcelulosa está presente típicamente en el núcleo en una cantidad de aprox. 2,0% a aprox. 35% en peso. -----

Otro ejemplo de una forma de dosificación osmótica es una cápsula osmótica. La cáscara de la cápsula o parte de la cáscara de la cápsula puede ser semipermeable. La cápsula puede ser llenada o bien con un polvo o un líquido que consiste en ziprasidona, excipientes que se embeben en agua para proveer potencial osmótico y/o un polímero que se expande con el agua, u opcionalmente excipientes solubilizantes. El núcleo de la cápsula también puede ser

~~201~~
202

elaborado de tal modo que tenga una composición de dos capas o capas múltiples análoga a las geometrías de dos capas, de tres capas o concéntricas descritas más arriba. -- Otra clase de forma de dosificación osmótica útil en esta invención comprende comprimidos expansibles recubiertos, como se describe en la EP 378.404, incorporada a la presente como referencia. Los comprimidos expansibles recubiertos comprenden un núcleo de comprimido que comprende la forma de solubilidad mejorada de la droga y un material de expansión, preferentemente un polímero hidrófilo, recubierto con una membrana, que contiene agujeros, o poros a través de los cuales, en la zona de uso acuosa, el polímero hidrófilo puede extruir y liberar la composición de la droga. Alternativamente, la membrana puede contener "porosígenos" poliméricos o solubles en agua de bajo peso molecular. Los porosígenos se disuelven en la zona de uso acuosa, proporcionando poros a través de los cuales se puede extruir el polímero hidrófilo y la droga. Ejemplos de porosígenos son polímeros solubles en agua tales como HPMC, PEG y compuestos de bajo peso molecular tales como glicerol, sacarosa, glucosa, y cloruro de sodio. Además, se pueden formar poros en el recubrimiento perforando agujeros en el recubrimiento usando un láser, un medio mecánico, u otros. En esta clase de formas de dosificación osmóticas, el material de membrana puede

comprender cualquier polímero formador de película, incluyendo polímeros que son permeables o impermeables al agua, siempre que la membrana depositada en el núcleo del comprimido sea porosa o contenga porosígenos solubles en agua o posea un agujero macroscópico para el ingreso del agua y la liberación de la droga. Formas de realización de esta clase de formas de dosificación de liberación sostenida también pueden ser capas múltiples, como se describe en la EP 378404A2.- -----

Las formas de dosificación de liberación sostenida osmóticas de la presente invención también comprenden un recubrimiento. Las restricciones esenciales para el recubrimiento para una forma de dosificación osmótica son que sea permeable al agua, que tenga por lo menos una abertura para la liberación de la droga, y que no se disuelva y no se erosione durante la liberación de la formulación de la droga, de tal modo que la droga sea sustancialmente completamente liberada a través de la o las aberturas de liberación o poros como opuesto a la liberación principalmente por medio de permeación a través del material de recubrimiento propiamente dicho. Por "abertura de liberación" se entiende cualquier pasaje, abertura o poro ya sea hecho mecánicamente, por perforación con láser, por formación de poros o bien durante el procedimiento de recubrimiento o in situ durante el uso o

por ruptura durante el uso. El recubrimiento debería estar presente en una cantidad que oscila entre aprox. 5 y 30% en peso, preferentemente 10 y 20% en peso con respecto al peso del núcleo. -----

Una forma de recubrimiento preferida es una membrana polimérica semipermeable que tiene la o las aberturas formadas en la misma o bien antes o durante el uso. El espesor de una membrana polimérica de este tipo puede variar entre aprox. 20 y 800 μm , y se encuentra preferentemente en el rango de 100 a 500 μm . La o las aberturas de liberación deberían oscilar generalmente en tamaño de 0,1 a 3000 μm o más, preferentemente en el orden de 50 a 3000 μm de diámetro. Tal o tales aberturas pueden formarse post-recubrimiento por perforación mecánica o con láser o pueden ser formadas *in situ* por ruptura de los recubrimientos; tal ruptura puede ser controlada incorporando intencionalmente una parte débil relativamente pequeña en el recubrimiento. También se pueden formar aberturas de liberación *in situ* por erosión de un tapón de material soluble en agua o por ruptura de una parte más delgada del recubrimiento sobre una indentación en el núcleo. Además, se pueden formar aberturas de liberación durante el recubrimiento, como en el caso de recubrimientos de membrana asimétricos del tipo revelado en las patentes U.S. Nos. 5.612.059 y 5.698.220, cuyas revelaciones se

204
205

incorporan como referencia. -----

Cuando se forma la abertura de liberación *in situ* por ruptura del recubrimiento, una forma de realización particularmente preferida es una colección de perlas que pueden tener una composición esencialmente idéntica o variable. La droga es liberada primariamente de tales perlas después de la ruptura del recubrimiento y, después de la ruptura, tal liberación puede ser gradual o relativamente repentina. Cuando la colección de perlas tiene una composición variable, la composición puede ser elegida de tal modo que las perlas se rompen en varios momentos después de la administración, dando por resultado la liberación total sostenida de la droga durante un período de tiempo deseado. -----

Los recubrimientos pueden ser densos, microporosos o "asimétricos", teniendo una región densa soportada por una región porosa gruesa tal como la revelada en las patentes U.S. Nos. 5.612.059 y 5.698.220. Cuando el recubrimiento es denso, el recubrimiento está compuesto por un material permeable al agua. Cuando el recubrimiento es poroso, puede estar compuesto por o bien un material permeable al agua o un material impermeable al agua. cuando el recubrimiento está compuesto por un material impermeable al agua, poroso, el agua penetra a través de los poros del recubrimiento ya sea como un líquido o un vapor. -----

705
206

Ejemplos de formas de dosificación osmóticas que utilizan recubrimientos densos incluyen las patentes U.S. Nos. 3.995.631 y 3.845.770, cuyas revelaciones correspondientes a recubrimientos densos son incorporadas a la presente como referencia. Tales recubrimientos densos son permeables al fluido externo tal como agua y pueden estar compuestos por cualquiera de los materiales mencionados en estas patentes así como también otros polímeros permeables al agua conocidos en la técnica. -----

Las membranas también pueden ser porosas como se revela en las patentes U.S. Nos. 5.654.005 y 5.458.887 o incluso pueden estar formadas por polímeros resistentes al agua. La patente U.S. No. 5.120.548 describe otro procedimiento adecuado para formar recubrimientos a partir de una mezcla de un polímero insoluble en agua y un aditivo soluble en agua lixiviable, cuyas revelaciones pertinentes se incorporan a la presente como referencia. Las membranas porosas también pueden estar formadas por la adición de formadores de poros como se revela en la patente U.S. No. 4.612.008, cuyas revelaciones pertinentes se incorporan a la presente como referencia. -----

Además, los recubrimientos permeables al vapor también pueden ser formados a partir de materiales extremadamente hidrófobos tales como difluoruro de polivinilideno o polietileno, los que cuando son densos, son esencialmente

706
207

impermeables al agua, siempre que tales recubrimientos sean porosos. -----

Materiales útiles para formar el recubrimiento incluyen varios grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables al agua e insolubles al agua a pHs fisiológicamente relevantes, o son susceptibles de ser transformados en insolubles en agua por alteración química tal como por reticulación. -----

Ejemplos específicos de polímeros adecuados (o versiones reticuladas) útiles para formar el recubrimiento incluyen celulosa acetato (CA) no plastificado y reforzado, celulosa diacetato, celulosa triacetato, CA propionato, celulosa nitrato, celulosa acetato butirato (CAB), CA etil carbamato, CAP, CA metil carbamato, CA succinato, celulosa acetato trimelitato (CAT), CA dimetilaminoacetato, CA etil carbonato, CA cloroacetato, CA etil oxalato, CA metil sulfonato, CA butil sulfonato, CA p-tolueno sulfonato, agar acetato, amilosa triacetato, beta glucano acetato, beta glucano triacetato, acetaldehído dimetil acetato, triacetato de goma de algarroba, vinilacetato-etileno hidroxilado y etil celulosa, PEG, PPG, copolímeros PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ésteres y ácidos poli(acrílicos) y ésteres y ácidos poli-(metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón,

208

dextrano, dextrina, quitosana, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, éteres y ésteres polivinílicos, ceras naturales y ceras sintéticas. -----

Una composición de recubrimiento preferida comprende un polímero celulósico, en particular éteres de celulosa, ésteres de celulosa y éteres-ésteres de celulosa, es decir, derivados celulósicos que tienen una mezcla de sustituyentes éster y éter. -----

Otra clase preferida de materiales de recubrimiento son ésteres y ácidos poli(acrílicos), ésteres y ácidos poli(metacrílicos) y copolímeros de los mismos. -----

Una composición de recubrimiento que se prefiere más comprende celulosa acetato. Un recubrimiento que se prefiere más aún comprende un polímero celulósico y PEG. Un recubrimiento más preferido comprende celulosa acetato y PEG.

El recubrimiento es realizado de manera convencional, típicamente disolviendo o suspendiendo el material de recubrimiento en un solvente y luego recubriendo por inmersión, recubrimiento por rociado o preferentemente por recubrimiento en cubetas. Una solución de recubrimiento preferida contiene 5 a 15% en peso de polímero. Solventes típicos útiles con los polímeros celulósicos mencionados más arriba incluyen acetona, acetato de metilo, acetato de

208
209

etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, monoetil éter de etilenglicol, monoetil acetato de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglima, agua y mezclas de los mismos. También se pueden agregar formadores de poros y no solventes (tales como agua, glicerol y etanol) o plastificantes (tales como ftalato de dietilo) en cualquier cantidad siempre que el polímero permanezca soluble a la temperatura de rociado. Los formadores de poros y su uso en la preparación de recubrimientos se describen en la patente U.S. No. 5.612.059, cuyas revelaciones pertinentes se incorporan a la presente como referencia. -----

Los recubrimientos también pueden ser capas microporosas hidrófobas en donde los poros están sustancialmente llenos con un gas y no son humedecidos por el medio acuoso pero son permeables al vapor de agua, como se revela en la patente U.S. No. 5.798.119, cuyas revelaciones pertinentes se incorporan a la presente como referencia. Tales recubrimientos hidrófobos pero permeables al vapor de agua están compuestos típicamente por polímeros hidrófobos tales como polialquenos, derivados del ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, éteres y ésteres de polivinilo,

209
210

ceras naturales y ceras sintéticas. Materiales de recubrimiento microporosos hidrófobos especialmente preferidos incluyen poliestireno, polisulfonas, poliétersulfonas, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilideno y politetrafluoroetileno. Tales recubrimientos hidrófobos pueden ser preparados mediante métodos de inversión de fases conocidos usando cualquiera de los siguientes: enfriamiento rápido con vapor, enfriamiento rápido con líquido, procedimientos térmicos, lixiviando material soluble del recubrimiento o sinterizando partículas de recubrimiento. En procedimientos térmicos, una solución de polímero en un solvente latente se lleva a una separación de fases líquido-líquido en un paso de enfriamiento. Cuando no se evita la evaporación del solvente, la membrana resultante será típicamente porosa. Tales procedimientos de recubrimiento pueden ser llevados a cabo mediante los procedimientos revelados en las patentes U.S. Nos. 4.247.498; 4.490.431 y 4.744.906, cuyas revelaciones se incorporan a la presente como referencia. -----

Las formas de dosificación de liberación sostenida osmóticas pueden ser preparadas usando procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica. Ver, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, 2000. -----

20
21
211PARTÍCULAS MÚLTIPLES -----

Las formas de dosificación de la presente invención también pueden proveer liberación sostenida de ziprasidona mediante el uso de partículas múltiples. Partículas múltiples se refiere generalmente a formas de dosificación que comprenden una multiplicidad de partículas o gránulos cuyo tamaño puede oscilar desde aprox. 10 μ m a 2 mm, más típicamente aprox. 50 μ m a 1 mm de diámetro. Tales partículas múltiples pueden ser encapsuladas, por ej., en una cápsula tal como una cápsula de gelatina o una cápsula formada por un polímero soluble en agua tal como HPMCAS, HPMC almidón; dosificadas como una suspensión o lechada en un líquido; o pueden ser conformadas como un comprimido, caplet, o píldora por compresión u otros procedimientos conocidos en la técnica. -----

Tales partículas múltiples pueden ser preparadas por cualquier procedimiento conocido, tales como los procedimientos de granulación en seco y en húmedo, extrusión/esferonización, compactación con rodillos, fusión/congelamiento o por secado por rociado de núcleos germen. Por ejemplo, en los procedimientos de granulación en seco y en húmedo, la composición que comprende ziprasidona y excipientes opcionales puede ser granulada para formar partículas múltiples del tamaño deseado. Otros excipientes, tales como un ligante (por ej., celulosa

212

microcristalina) pueden ser mezclados con la composición para ayudar a procesar y formar las partículas múltiples. En el caso de granulación en húmedo, se puede incluir un ligante tal como celulosa microcristalina en el fluido de granulación para ayudar a formar partículas múltiples adecuadas. Ver, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, 2000. -----

En todo caso, las partículas resultantes pueden constituir ellas mismas la forma de dosificación de partículas múltiples o pueden ser recubiertas con varios materiales formadores de película tales como polímeros entéricos o polímeros solubles en agua o que se expanden en el agua, o pueden ser combinados con otros excipientes o vehículos para ayudar en la dosificación a los pacientes. -----

NÚCLEOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO -----

Los medios de liberación sostenida pueden comprender un núcleo recubierto con un recubrimiento entérico de tal modo que el núcleo no se disuelve en el estómago. El núcleo puede ser o bien un núcleo de liberación sostenida, tal como un comprimido de matriz o un comprimido osmótico, o alternativamente puede ser un núcleo de liberación inmediata que provee un estallido retardado. Por "recubrimiento entérico" se entiende un recubrimiento resistente al ácido que permanece intacto y que no se disuelve a pH de menos de aprox. 4. El recubrimiento

272
213

entérico rodea al núcleo de tal modo que el núcleo no se disuelve en el estómago. El recubrimiento entérico puede incluir un polímero de recubrimiento entérico. Los polímeros de recubrimiento entérico son generalmente poliácidos que tienen un pK_a de aprox. 3 a 5. Ejemplos de polímeros de recubrimiento entérico incluyen: derivados de celulosa, tales como celulosa acetato ftalato, celulosa acetato trimelitato, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, celulosa acetato succinato, carboxi metil etil celulosa, metilcelulosa ftalato y etilhidroxi celulosa ftalato; polímeros vinílicos, tales como polivinil acetato ftalato, polivinilbutirato acetato, copolímero de vinil acetato-anhídrido maleico; poliacrilatos; y polimetacrilatos tales como copolímero de metil acrilato-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-octil acrilato; y copolímero de estireno-monoéster maleico. Estos pueden ser usados o bien solos o en combinación, o junto con otros polímeros distintos de los mencionados más arriba. -----

Una clase de materiales de recubrimiento preferidos son los copolímeros de ácido metacrílico farmacéuticamente aceptables, que son copolímeros de carácter aniónico, basados en ácido metacrílico y metil metacrilato, que tienen, por ejemplo, una relación entre grupos carboxilo libres : grupos carboxilo metil-esterificados de 1:>3, por

213
214

ej., aprox. 1:1 o 1:2, y con un peso molecular promedio de 135000. Algunos de estos polímeros son conocidos y vendidos como polímeros entéricos, por ejemplo, que tienen una solubilidad en medio acuoso a pH 5,5 y mayor, tal como los polímeros entéricos EUDRAGIT que se pueden obtener comercialmente, tales como Eudragit L 30, un polímero catiónico sintetizado a partir de dimetilaminoetil metacrilato, Eudragit S y Eudragit NE. -

El recubrimiento puede incluir plastificantes convencionales, incluyendo ftalato de dibutilo; sebacato de dibutilo; ftalato de dietilo; ftalato de dimetilo; citrato de trietilo; benzoato de bencilo; ésteres butílicos y glicólicos de ácidos grasos; aceite mineral; ácido oleico; ácido esteárico; alcohol cetílico; alcohol estearílico; aceite de ricino; aceite de maíz, aceite de coco; y aceite de alcanfor; y otros excipientes tales como agentes anti-adhesivos, deslizantes, etc. Para plastificantes se prefieren particularmente citrato de trietilo, aceite de coco y sebacato de dibutilo. Típicamente el recubrimiento puede incluir desde aprox. 0,1 a aprox. 25% en peso de plastificante y desde aprox. 0,1 a aprox. 10% en peso de un agente anti-adhesivo. -----

El recubrimiento entérico también puede incluir materiales insolubles, tales como derivados de alquil celulosa tales como etil celulosa, polímeros reticulados tales como

7/11
2/5

copolímero de estireno-divinilbenceno, polisacáridos que tienen grupos hidroxilo tales como dextrano, derivados de celulosa que son tratados con agentes reticulantes bifuncionales tales como epiclorohidrina, diclorohidrina, 1,2-, 3,4-diepoxibutano, etc. El recubrimiento entérico también puede incluir almidón y/o dextrina. -----

El recubrimiento entérico puede ser aplicado al núcleo disolviendo o suspendiendo los materiales de recubrimiento entéricos en un solvente adecuado. Ejemplos de solventes adecuados para usar en la aplicación de un recubrimiento incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, isómeros de propanol e isómeros de butanol; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona; hidrocarburos, tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano y octano; éteres, tales como metil tert-butil éter, etil éter y monoetil éter de etilenglicol; clorocarbonos, tales como cloroformo, dicloruro de metileno y dicloruro de etileno; tetrahidrofurano; dimetilsulfóxido; N-metil pirrolidinona; acetonitrilo; agua; y mezclas de los mismos. -----

El recubrimiento puede ser realizado por técnicas convencionales, tales como por revestidoras de cubetas, granuladores rotativos y revestidoras de lecho fluidizado tales como rociado superior, rociado tangencial o rociado inferior (recubrimiento de Würster), más preferentemente

713
216

este último. -----

Una solución de recubrimiento preferida consiste en aprox. 40% en peso de Eudragit L30-D55 y 2,5% en peso de trietilcitrate en aprox. 57,5% de agua. Esta solución de recubrimiento entérico puede ser recubierta sobre el núcleo usando una revestidora de cubetas. -----

LIBERACIÓN INMEDIATA -----

Si bien las formas de dosificación oral de liberación sostenida liberan por lo menos una parte de la ziprasidona después de 2 horas después de la administración a la zona de uso, la dosificación de liberación sostenida también puede tener una parte de liberación inmediata. Por "parte de liberación inmediata" se entiende en general que una parte de la ziprasidona separada del medio de liberación sostenida es liberada dentro de las dos horas o menos después de la administración a una zona de uso gástrico. "Administración" a una zona de uso significa, en donde la zona de uso *in vivo* es el tracto gastrointestinal, el suministro por ingestión o deglución u otro medio similar para suministrar la forma de dosificación. En donde la zona de uso es *in vitro*, "administración" se refiere a la colocación o el suministro de la forma de dosificación en el medio de prueba *in vitro*. La forma de dosificación puede liberar por lo menos 70% en peso de la ziprasidona inicialmente presente en la parte de liberación inmediata

216
217

de la forma de dosificación dentro de las dos horas o menos después de la introducción a una zona de uso gástrico. Preferentemente, la forma de dosificación libera por lo menos 80% en peso durante las primeras dos horas, y más preferentemente, por lo menos 90% en peso de la droga inicialmente en la parte de liberación inmediata de la forma de dosificación durante las primeras dos horas después de administrar la forma de dosificación a una zona de uso gástrica. La liberación inmediata de la droga puede ser lograda por cualquier medio conocido en la técnica farmacéutica, incluyendo recubrimientos de liberación inmediata, capas de liberación inmediata, y partículas múltiples o gránulos de liberación inmediata. -----

Se puede usar prácticamente cualquier medio conocido en la técnica farmacéutica para proporcionar una liberación inmediata de una droga con la forma de dosificación de la presente invención. En una forma de realización, la ziprasidona en la parte de liberación inmediata se encuentra en la forma de un recubrimiento de liberación inmediata que rodea al medio de liberación sostenida. La droga en la parte de liberación inmediata puede ser combinada con un polímero dispersable en agua o soluble en agua, tal como HPC, HPMC, HEC, PVP y similares. El recubrimiento puede ser formado usando procedimientos de recubrimiento basados en solvente, procedimientos de

217
218

recubrimiento con polvo, y procedimientos de recubrimiento con masa fundida caliente, todos bien conocidos en la técnica. En procedimientos basados en solventes, el recubrimiento se realiza formando primero una solución o suspensión que comprende el solvente, la droga, el polímero de recubrimiento y aditivos de recubrimiento opcionales. Preferentemente, la droga es suspendida en el solvente de recubrimiento. Los materiales de recubrimiento pueden ser disueltos completamente en el solvente de recubrimiento, o sólo dispersados en el solvente como una emulsión o suspensión o cualquiera entremedio. Dispersiones de látex, incluyendo dispersiones acuosas de látex, son un ejemplo específico de una emulsión o suspensión que puede ser útil como una solución de recubrimiento. El solvente usado para la solución debería ser inerte en el sentido de que no reacciona con, o degrada a, la droga, y es farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, el solvente es un líquido a temperatura ambiente. Preferentemente, el solvente es un solvente volátil. Por "solvente volátil" se entiende que el material tiene un punto de ebullición de menos de aprox. 150°C a presión ambiente, aunque se pueden usar pequeñas cantidades de solventes con puntos de ebullición más altos y aún obtener resultados aceptables. --- Ejemplos de solventes adecuados para usar en la aplicación de un recubrimiento a un núcleo de liberación sostenida con

~~218~~
219

recubrimiento entérico incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, isómeros de propanol e isómeros de butanol; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona; hidrocarburos, tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, octano y aceite mineral; éteres, tales como metil tert-butil éter, etil éter y monoetil éter de etilenglicol; clorocarbonos, tales como cloroformo, dicloruro de metileno y dicloruro de etileno; tetrahidrofurano; dimetilsulfóxido; N-metil pirrolidinona; acetonitrilo; agua; y mezclas de los mismos. - La formulación de recubrimiento también puede incluir aditivos para promover las características de liberación inmediata deseadas o para facilitar la aplicación o mejorar la durabilidad o estabilidad del recubrimiento. Los tipos de aditivos incluyen plastificantes, formadores de poros y deslizantes. Ejemplos de aditivos de recubrimiento adecuados para usar en las composiciones de la presente invención incluyen plastificantes, tales como aceites minerales, vaselina, alcoholes de lanolina, polietilenglicol, polipropilenglicol, citrato de trietilo, sorbitol, trietanolamina, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, aceite de ricino, triacetina y otros conocidos en la técnica; emulsionantes, tales como polisorbato 80; formadores de poros, tales como polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, hidroxietil

7/24
720

celulosa e hidroxipropil-metil celulosa; y deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal, talco y almidón de maíz. En una forma de realización, la droga es suspendida en una formulación de recubrimiento que se puede obtener comercialmente, tal como Opadry® clear (que se puede obtener de Colorcon Inc., West Point, PA). El recubrimiento se realiza de manera convencional, típicamente por inmersión, recubrimiento en lecho fluido, recubrimiento por rociado o recubrimiento en cubetas. -----

El recubrimiento de liberación inmediata también puede ser aplicado usando técnicas de recubrimiento con polvo bien conocidos en la técnica. En estas técnicas, la droga es mezclada con aditivos y excipientes de recubrimiento opcionales para formar una composición de recubrimiento de liberación inmediata. La composición puede ser aplicada luego usando fuerzas de compresión, tal como en una prensa para comprimidos. -----

El recubrimiento puede ser aplicado también usando una técnica de recubrimiento de masa fundida caliente. En este método se forma una mezcla fundida que comprende la droga y aditivos y excipientes de recubrimiento opcionales, y luego se rocía sobre el núcleo de liberación sostenida con recubrimiento entérico. Típicamente, el recubrimiento con masa fundida caliente se aplica en un lecho fluidizado equipado con dispositivo de rociado superior. -----

A 20
221

En otra forma de realización, la parte de liberación inmediata es formada primero como una composición de liberación inmediata, en partículas múltiples o gránulos que son combinados con el medio de liberación sostenida. La composición de liberación inmediata, las partículas múltiples o los gránulos pueden ser combinados con el medio de liberación sostenida en una cápsula. En un aspecto, la composición de liberación inmediata consiste esencialmente en la droga. En otro aspecto la composición de liberación inmediata comprende ziprasidona y excipientes opcionales, tales como ligantes, agentes estabilizantes, diluyentes, desintegrantes y tensioactivos. Tales composiciones de liberación inmediata pueden ser formadas por cualquier método convencional para combinar la droga y excipientes. Los métodos ilustrativos incluyen granulación en húmedo y en seco. En otra forma de realización, las partículas múltiples de liberación inmediata son llenadas en la misma cápsula de gelatina que las partículas múltiples de liberación sostenida, o, las partículas múltiples de liberación inmediata son mezcladas con las partículas múltiples de liberación sostenida junto con otros excipientes y se comprimen en forma de comprimidos. -----

Además de la droga, la parte de liberación inmediata puede incluir otros excipientes para ayudar a formular la parte de liberación inmediata. Ver, por ejemplo, "Remington: The

99
222

Science and Practice of Pharmacy" (20^a ed., 2000). Ejemplos de otros excipientes incluyen desintegrantes, porosígenos, materiales de matriz, cargas, diluyentes, lubricantes, deslizantes y similares, tales como los descriptos previamente. -----

La cantidad relativa de ziprasidona en la parte de liberación inmediata y la parte de liberación sostenida puede ser como se desee para obtener los niveles de droga en sangre deseados. La parte de liberación inmediata puede contener por lo menos 10% en peso, por lo menos 20% en peso, o incluso por lo menos 30% en peso de la ziprasidona en la forma de dosificación. En formas de realización ilustrativas, la parte de liberación inmediata puede contener desde aprox. 10 a 50% en peso de la ziprasidona, mientras que el medio de liberación sostenida puede contener desde aprox. 90% en peso a aprox. 50% en peso de la ziprasidona. -----

EXCIPIENTES DE LA FORMA DE DOSIFICACIÓN -----

La forma de dosificación de liberación sostenida puede contener otros excipientes para mejorar la performance, la manipulación o el procesamiento. Generalmente, los excipientes tales como tensioactivos, modificadores del pH, cargas, materiales de matriz, agentes complejantes, solubilizantes, pigmentos, lubricantes, deslizantes, saborizantes, etc., pueden ser usados para propósitos

usuales y en cantidades típicas sin afectar adversamente las propiedades de la forma de dosificación de liberación sostenida. Ver, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (18ª ed., 1990). -----

Una clase muy útil de excipientes son los tensioactivos, presentes preferentemente de 0 a 10% en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ácidos grasos y alquil sulfonatos; tensioactivos comerciales tales como cloruro de benzalconio (HYAMINE® 1622, que se puede obtener de Lonza, Inc., Fairlawn, Nueva Jersey); dioctil sulfosuccinato sódico (DOCUSATE SODIUM, que se puede obtener de Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri); ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno (TWEEN®, que se puede obtener de ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware; LIPOSORB® O-20, que se puede obtener de Lipochem Inc., Patterson, Nueva Jersey; CAPMUL® POE-0, que se puede obtener de Abitec Corp., Janesville, Wisconsin); y tensioactivos naturales tales como ácido taurocólico sódico, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, lecitina, y otros fosfolípidos y mono- y diglicéridos. Tales materiales pueden ser empleados ventajosamente para aumentar la velocidad de disolución, por ejemplo, facilitando la humectación, o aumentando de otro modo la velocidad de liberación de la droga desde la forma de dosificación. -----

224

La adición de modificadores del pH tales como ácidos, bases, o tampones puede ser beneficiosa, retardando la disolución de ziprasidona (por ej., bases tales como acetato de sodio o aminas), o, alternativamente, aumentando la velocidad de disolución de ziprasidona (por ej., ácidos tales como ácido cítrico o ácido succínico). -----

Materiales de matriz convencionales, agentes complejantes, solubilizantes, cargas, agentes de desintegración (desintegrantes) o ligantes también pueden comprender hasta 90% en peso de la forma de dosificación. -----

Ejemplos de cargas, o diluyentes, incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico (anhidro y dihidrato) y almidón. -----

Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón sódico, alginato de sodio, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa y croscarmelosa sódica, y formas reticuladas de polivinilpirrolidona tales como las vendidas bajo el nombre comercial CROSPVIDONA (que se puede obtener de BASF Corporation). -----

Ejemplos de ligantes incluyen metil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, y gomas tales como goma guar y tragacanto. -----

Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. -----

Ejemplos de conservantes incluyen sulfitos (un

224
225

antioxidante), cloruro de benzalconio, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y benzoato de sodio. -----

Ejemplos de agentes de suspensión o espesantes incluyen goma xantano, almidón, goma guar, alginato de sodio, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, ácido poliacrílico, gel de sílice, silicato de aluminio, silicato de magnesio y dióxido de titanio. -----

Ejemplos de agentes anti-aglutinantes o cargas incluyen óxido de silicio y lactosa. -----

Ejemplos de solubilizantes incluyen etanol, propilenglicol o polietilenglicol. -----

Otros excipientes convencionales pueden ser empleados en las formas de dosificación de liberación sostenida de esta invención, incluyendo aquellos bien conocidos en la técnica. Generalmente, los excipientes tales como pigmentos, lubricantes, saborizantes, etc., pueden ser usados para propósitos usuales y en cantidades típicas sin afectar adversamente las propiedades de las composiciones. --

Intervalo de dosificación -----

Las formas de dosificación de liberación sostenida pueden ser administradas con cualquier frecuencia conveniente. En una forma de realización, las formas de dosificación de liberación sostenida son administradas por lo menos dos veces por día. En una forma de realización, las formas de

dosificación son administradas dos veces por día. Cuando se dosifica dos veces por día, el período entre dosificación es preferentemente de 8 a 16 horas. Las formas de dosificación son administradas preferentemente con la comida. Por ejemplo, cuando las formas de dosificación son administradas dos veces por día, una forma de dosificación puede ser administrada a la mañana con una comida, y otra forma de dosificación de la misma composición puede ser administrada nuevamente a la tarde con una comida. -----

En una forma de realización, el medio de liberación sostenida provee un período de liberación relativamente corto que puede ser adecuado para la administración dos veces por día. El período de liberación para tales formas de dosificación puede ser de 4 a 8 horas. Por "período de liberación" se entiende el tiempo requerido para que la forma de dosificación libere 80% en peso de la ziprasidona en la forma de dosificación. la cantidad de droga en la forma de dosificación puede ser de 20 mgA, 30 mgA, 40 mgA, 60 mgA, 80 mgA, o más. En una forma de realización preferida, la ziprasidona en una forma de dosificación de liberación tan corta es preferentemente una forma de sal de alta solubilidad de ziprasidona. La forma de dosificación es administrada preferentemente dos veces por día en el estado alimentado. -----

En otra forma de realización, la forma de dosificación de

296
227

liberación sostenida es administrada sólo una vez por día. Las formas de dosificación son administradas preferentemente con la comida. Por consiguiente, cuando una forma de dosificación es administrada una vez por día, la forma de dosificación puede ser administrada una vez a la mañana con una comida, o puede ser administrada una vez a la tarde con una comida. -----

En otra forma de realización, el medio de liberación sostenida provee un período de liberación relativamente largo que puede ser adecuado para la administración dos veces por día. El período de liberación para tales formas de dosificación puede ser de 8 a 24 horas. Por "período de liberación" se entiende el tiempo requerido para que la forma de dosificación libere 80% en peso de la ziprasidona en la forma de dosificación. La cantidad de droga en la forma de dosificación puede ser de 20 mgA, 30 mgA, 40 mgA, 60 mgA, 80 mgA, o más. En una forma de realización preferida, la ziprasidona en esa forma de dosificación de liberación corta se encuentra en una forma de solubilidad mejorada de ziprasidona y contiene un polímero que inhibe la precipitación. La forma de dosificación es administrada preferentemente una vez por día en el estado alimentado.- Las formas de dosificación de liberación sostenida pueden ser usadas para tratar cualquier condición para la cual puede ser efectiva la ziprasidona. -----

228

Otras características y formas de realización de la invención resultarán evidentes de los siguientes ejemplos que se dan para ilustración de la invención y no como limitación del alcance previsto. -----

EJEMPLOS -----

Formas de ziprasidona de solubilidad mejorada -----

Formas de sales de alta solubilidad -----

Las pruebas de disolución en microcentrifugadora fueron realizadas para evaluar las formas de sales cristalinas de mesilato y clorhidrato para verificar que eran formas de solubilidad mejorada de ziprasidona. Para esta prueba se agregó una cantidad suficiente de clorhidrato de ziprasidona monohidrato o mesilato de ziprasidona trihidrato a un tubo de ensayo de microcentrifugadora de modo que la concentración de ziprasidona hubiera sido de 200 µgA/ml, si se hubiera disuelto toda la ziprasidona. Las pruebas se realizaron por duplicado. Los tubos fueron colocados en una cámara de temperatura controlada a 37°C, y se agregaron 1,8 ml de solución MFD a pH 6,5 y 290 mOsm/kg a cada tubo respectivo. Las muestras fueron mezcladas rápidamente usando un mezclador de vórtice durante aprox. 60 segundos. Las muestras fueron centrifugadas a 13.000 G a 37°C durante 1 minuto antes de recoger la muestra. La solución de sobrenadante resultante fue muestreada luego y diluida 1:5 (en volumen) con metanol. Se analizaron las

~~228~~
229

muestras por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) a una absorbancia UV de 315 nm usando una columna Reliance RxC8 Zorbax y una fase móvil que consistía en 55% (50 mM de dihidrógeno fosfato de potasio, pH 6,5)/45% de acetonitrilo. La concentración de la droga se calculó comparando la absorbancia UV de muestras con la absorbancia de estándares de drogas. El contenido de cada tubo se mezcló en el mezclador de vórtice y se dejó descansar a 37°C hasta que se tomó la siguiente muestra. Las muestras fueron recogidas 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos después de la administración a la solución MFD. Los resultados se muestran en la Tabla 1. -----

Una prueba similar se realizó con la base libre de ziprasidona cristalina como un control y se agregó una cantidad suficiente de material de modo que la concentración del compuesto hubiera sido de 200 µgA/ml, si se hubiera disuelto toda la ziprasidona. -----

Tabla 1 -----

Forma de sal	Tiempo (min)	Concentración de ziprasidona disuelta (:gA/ml)	AUC (min:gA/ml)
Ziprasidona base libre	0	0	0
	4	1	3
	10	1	11
	20	1	23

228
230

Forma de sal	Tiempo (min)	Concentración de ziprasidona disuelta (:gA/ml)	AUC (min:gA/ml)
	40	2	51
	90	1	120
	1200	2	2000
Clorhidrato de ziprasidona monohidrato	0	0	0
	4	14	30
	10	15	110
	20	20	280
	40	22	700
	90	18	1.700
	1200	9	16.400
Mesilato de ziprasidona trihidrato	0	0	0
	4	55	110
	10	33	380
	20	20	640
	40	13	970
	90	11	1.600
	1200	6	11.200

Las concentraciones de ziprasidona obtenidas en estas pruebas se usaron para determinar la concentración máxima disuelta de ziprasidona ("MDC₉₀") y el área bajo la curva

230
231

concentración versus tiempo ("AUC₉₀") durante los nóventa minutos iniciales. Los resultados se muestran en la Tabla 2. -----

Tabla 2 -----

Forma de sal	MDC ₉₀ (:gA/ml)	AUC ₉₀ (min*:gA/ml)
Ziprasidona base libre	2	120
Clorhidrato de ziprasidona monohidrato	22	1.700
Mesilato de ziprasidona trihidrato	55	1.600

Estos resultados muestran que el clorhidrato de ziprasidona monohidrato proporcionó una MDC₉₀ que era 11 veces la proporcionada por la base libre y una AUC₉₀ que era 14 veces la provista por la base libre. El mesilato de ziprasidona trihidrato proporcionó una MDC₉₀ que era 27 veces la proporcionada por la base libre y una AUC₉₀ que era 13 veces la provista por la base libre. Por lo tanto, las dos formas de sales, el clorhidrato y el mesilato, son formas de solubilidad mejorada de ziprasidona. -----

Cristales de ziprasidona recubiertos con polímeros que inhiben la precipitación -----

Los cristales recubiertos con ziprasidona que comprenden

35% de clorhidrato de ziprasidona monohidrato activo recubierto con el polímero que inhibe la precipitación HPMCAS, fueron preparados como sigue. Se formó primero una suspensión de rociado disolviendo HPMCAS-H (AQOAT grado H, que se puede obtener de Shin Etsu, Tokio, Japón) en acetona en un contenedor equipado con un mezclador montado en la parte superior. Luego se agregaron a la solución de polímero las partículas cristalinas de clorhidrato de ziprasidona monohidrato, que tienen un tamaño de partícula promedio de aprox. 10 μ m y el mezclado continuó con un mezclador montado en la parte superior. La composición consistía en 3,97% en peso de partículas de clorhidrato de ziprasidona monohidrato cristalinas suspendidas en 6,03% en peso de HPMCAS-HG y 90% en peso de acetona. A continuación se usó una bomba de recirculación (bomba de diafragma accionada por aire Yamada modelo NDP-5FST) para transferir la suspensión a un mezclador en línea de alto corte (mezclador en línea de corte múltiple Bematek modelo LZ-150-6-PB) en donde una serie de cabezales de corte del rotor/estator desintegraron cualquier aglomeración de cristal de droga remanente. El mezclador de alto corte fue operado con un ajuste de 3500 ± 500 rpm, durante 45-60 minutos por 20 kg de solución. La presión de la bomba de recirculación era de 35 ± 10 psig. -----
La suspensión fue bombeada luego usando una bomba de alta

presión a un secador de atomización (un secador de atomización portátil XP tipo Niro con un recipiente de procesamiento de alimentación líquida ("PSD-1")), equipado con una tobera de presión (Cuerpo y tobera de presión de sistemas de rociado - SK 74-20). El PSD-1 fue equipado con una extensión de cámara de 1,75 m. La extensión de la cámara fue agregada al secador de atomización para aumentar la longitud vertical del secador. La longitud agregada aumentó el tiempo de permanencia dentro del secador, lo que permitió que el producto se secara antes de alcanzar la sección de ángulo del secador de atomización. El secador de atomización también fue equipado con una placa difusora circular de acero inoxidable 316 con agujeros perforados de 1,58 mm, que tenían un área abierta de 1%. Esta área abierta pequeña dirigía el flujo del gas de secado para minimizar la recirculación del producto dentro del secador de atomización. La tobera estaba alineada con la placa difusora durante la operación. La suspensión fue suministrada a la tobera a aprox. 285 g/min a una presión de aprox. 300 psig. El sistema de bombeo incluía un amortiguador de pulsación para minimizar la pulsación en la tobera. El gas de secado (por ej., nitrógeno) se hizo circular a través de la placa difusora a un caudal de 1850 g/min, y una temperatura de entrada de 140°C. El solvente evaporado y el gas de secado húmedo salieron del secador de

233
234

atomización a una temperatura de 40°C. Los cristales recubiertos formados por este procedimiento fueron recogidos en un ciclón, luego secados posteriormente usando un secador de bandeja de convección de paso simple Gruenberg que operaba a 40°C durante 4 horas. Las propiedades de los cristales recubiertos después del secado eran como sigue: -----

Parámetro	Valor
Morfología	Esferas Irregulares con evidencia de partículas cristalinas
Cristalinidad (% de droga)	90%±10%
Diámetro de partícula promedio (µm)	42
*Dv ₁₀ , Dv ₅₀ , Dv ₉₀ (µm)	13, 38, 76
Separación (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀	1,6
Volumen específico a granel (cc/g)	3,3
Volumen específico de derivaciones (cc/g)	2,2
Relación de Hausner	1,5
Temperatura de transición del vidrio a 5% HA (°C)	120 (la misma que la Tg para HPMCAS-HG)
Temperatura de cristalización (°C)	no se observó desde 0°C hasta 250°C
* 10% en vol. de las partículas tienen un diámetro que es menor de D ₁₀ ; 50% en vol. de las partículas tienen un diámetro que es menor de D ₅₀ ; y 90% en vol. de las partículas tienen un diámetro que es menor de D ₉₀ .	

Los cristales recubiertos de ziprasidona fueron evaluados

234
235

in vitro usando una prueba de permeación de membrana. Se obtuvo una membrana de polipropileno microporosa Accurel PO 1E de Membrana GmbH (Wuppertal, Alemania). La membrana se lavó en alcohol isopropílico y se enjuagó en metanol en un baño de sonicación durante 1 minuto a temperatura ambiente, y luego se dejó secar al aire a temperatura ambiente. El lado de alimentación de la membrana fue tratado luego con plasma para hacerlo hidrófilo colocando una muestra de la membrana en una cámara de plasma. La atmósfera de la cámara de plasma fue saturada con vapor de agua a una presión de 550 mtorr. Se generó luego un plasma usando energía de radiofrecuencia (RF) acoplada inductivamente a la cámara a través de electrodos anulares a una energía fijada de 50 watts durante 45 segundos. El ángulo de contacto de una gota de agua colocada en la superficie de la membrana tratada con plasma fue de aprox. 40°. El ángulo de contacto de una gota de agua colocada en el lado del permeato de la misma membrana era mayor de aprox. 110°. -----

Se formó un depósito de permeato pegando una muestra de la membrana tratada con plasma a un tubo de vidrio que tenía un diámetro interior de aprox. 1 pulgada (2,54 cm) usando un pegamento basado en epoxi (LOCTITE® E-30CL HYSOL® de Henkel Loctite Corp., Rocky Hill, Connecticut). El lado de alimentación de la membrana estaba orientado de tal modo

QSS
236

que se encontraba en el lado exterior del depósito de permeato, mientras que el lado de permeato de la membrana estaba orientado de tal modo que se encontraba en el interior del depósito. El área de membrana efectiva de la membrana en el depósito de permeato era de aprox. 4,9 cm². El depósito de permeato fue colocado en un depósito de alimentación de vidrio. El depósito de alimentación fue equipado con una barra de agitación magnética y el depósito fue colocado en una placa de agitación y la velocidad de agitación fue fijada en 100 rpm durante la prueba. El aparato fue colocado en una cámara mantenida a 37°C durante toda la prueba. Mayores detalles del aparato de prueba y los protocolos se presentan en la solicitud de patente U.S. en trámite No. de serie 60/557.897, titulada "Método y dispositivo para la evaluación de composiciones farmacéuticas", presentada el 30 de marzo de 2004 (expediente No. PC25698), incorporada a la presente como referencia. -----

Para formar la solución de alimentación, se colocó una muestra de 1,39 mg de los cristales recubiertos en el depósito de alimentación. A esto se agregaron 5 ml de solución MFD previamente descrita, que consistía en una solución PBS que contenía 7,3 mM de ácido taurocólico sódico y 1,4 mM de 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina (0,5% de NaTC/POPC). La concentración de

286
237

ziprasidona en la solución de alimentación hubiera sido de 100 µgA/ml si se hubiera disuelto toda la ziprasidona. La solución de alimentación se mezcló usando un mezclador de vórtice durante 1 minuto. Antes de que la membrana se pusiera en contacto con la solución alimentada, se colocaron 5 ml de 60% en peso de decanol en decano en el depósito de permeato. El tiempo cero en la prueba era cuando la membrana se ponía en contacto con la solución de alimentación. Se recogió una alícuota de 50 ml de la solución de permeato en los momentos indicados. Las muestras fueron diluidas luego en 250 ml de IPA y analizadas usando HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 3. -----

Como un control, la prueba de membrana se repitió usando una muestra de 0,5 mg de ziprasidona cristalina sola, de modo que la concentración de droga hubiera sido de 100 µg/ml si se hubiera disuelto toda la droga. Estos resultados también se dan en la Tabla 3. -----

Tabla 3 -----

Formulación	Tiempo (min)	Concentración (µgA/ml)
Cristales recubiertos con ziprasidona	0	0,0
	20	3,4
	40	13,2

927
238

Formulación	Tiempo (min)	Concentración (:gA/ml)
	60	17,5
	90	25,2
	120	33,3
	180	47,9
	240	48,4
	360	52,4
HCl de ziprasidona cristalina	0	0,0
	20	5,2
	40	8,1
	60	10,0
	90	11,4
	120	12,9
	180	18,1
	245	20,9
	360	22,6

El flujo máximo de droga a través de la membrana (en unidades de $\text{mgA}/\text{cm}^2\text{-min}$) fue determinado realizado un ajuste de cuadrados mínimos a los datos en la Tabla 3 de 0 a 60 minutos para obtener la pendiente, multiplicando la pendiente por el volumen de permeato (5 ml), y dividiendo

228
239

por el área de membrana (4,9 cm²). Los resultados de este análisis se resumen en la Tabla 4, y muestran que los cristales recubiertos de ziprasidona proporcionaron un flujo máximo a través de la membrana que era 2 veces el proporcionado por la base libre de ziprasidona cristalina sola. -----

Tabla 4 -----

Formulación	Flujo máximo de ziprasidona (mgA/cm ² -min)
Cristales recubiertos con ziprasidona	0,32
HCl de ziprasidona cristalina	0,16

Preparación de formas de dosificación de liberación sostenida

Forma de dosificación DF-1 -----

Se preparó una forma de dosificación que contenía clorhidrato de ziprasidona monohidrato que proporcionó liberación sostenida de ziprasidona. La forma de dosificación tenía la forma de un comprimido osmótico de dos capas. El comprimido osmótico de dos capas consistía en una composición que contenía la droga, una composición que se expande con el agua y un recubrimiento alrededor de las dos capas. El comprimido de dos capas se preparó como sigue. -----

239
240Preparación de la composición que contiene la droga -----

Para formar la composición que contiene la droga, se mezclaron los siguientes materiales: 10,0% en peso de clorhidrato de ziprasidona monohidrato, 84,0% en peso de óxido de polietileno (PEO) (Polyox WSR N80) que tenía un peso molecular promedio de 200.000, 5,0% en peso de hidroxipropil celulosa y 1,0% en peso de estearato de magnesio. Los ingredientes de la composición que contiene la droga se combinaron primero sin estearato de magnesio y se granularon en húmedo usando IPA/agua (85/15) en un granulador mezclador de alto corte SP1 Niro. La granulación se tamizó húmeda y luego se secó en un horno de convección a 40°C durante 16 horas. La granulación secada fue molida luego usando un molino Fitzpatrick M5A. Finalmente, se agregó el estearato de magnesio a la composición que contenía la droga en un mezclador de doble envuelta, y los ingredientes se mezclaron durante 5 minutos adicionales. ----

Preparación de la composición que se expande con el agua ----

Para formar la composición que se expande con el agua, se mezclaron los siguientes materiales: 64,9% en peso de óxido de polietileno (Polyox WSR coagulante) que tenía un peso molecular promedio de 5.000.000, 34,5% en peso de cloruro de sodio, 0,5% en peso de estearato de magnesio, y 0,1% en peso de Blue Lake #2. Primero se combinaron el PEO y el cloruro de sodio y se mezclaron en un mezclador de doble

241

envuelta durante 10 minutos, luego se molieron usando un molino Fitzpatrick M5A. Se tamizó el Blue Lake #2 con un tamiz de malla 40, y se agregó a una parte del PEO y el cloruro de sodio. Los ingredientes se mezclaron usando un mezclador Turbula durante 5 minutos, luego se agregó al PEO y cloruro de sodio restante y se mezcló en un mezclador de doble envuelta durante 10 minutos. Se agregó el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló nuevamente durante 5 minutos.

Preparación de los núcleos de los comprimidos -----

Los núcleos de los comprimidos de dos capas fueron fabricados usando una prensa de tres capas de Elizabeth-Hata combinando 454,5 mg de la composición que contenía la droga y 150,5 mg de la composición que se expande con el agua con una herramienta de caras lisas cóncava redonda estándar (SRC) de 11,11 mm. Los núcleos de los comprimidos fueron comprimidos a una dureza de aprox. 12,6 kiloponds (kp). El núcleo del comprimido de dos capas resultante tenía un peso total de 605 mg y contenía un total de 40 mg de ziprasidona activa. -----

Aplicación del recubrimiento -----

Se aplicaron recubrimientos para los núcleos de los comprimidos en una revestidora de cubetas Vector LDCS-30. La solución de recubrimiento para DF-1 contenía celulosa acetato (CA 398-10 de Eastman Fine Chemical, Kingsport,

242

Tennessee), polietilenglicol (PEG 350, Union Carbide), agua, y acetona en una relación de pesos de 7/3/5/85 (% en peso). Se usó una bomba Masterflex para suministrar 20 g de solución por minuto. El caudal de gas de secado calentado a la entrada de la revestidora de cubetas fue ajustado a 1,13 m³/min con la temperatura de salida fijada en 28°C. Se usó aire a 22 psi para atomizar la solución de recubrimiento de la tobera de rociado, con una distancia entre tobera y lecho de 66,6 mm. La rotación de las cubetas se fijó en 14 rpm. Los comprimidos así recubiertos fueron secados durante 16 horas a 40°C en un secador de bandeja. El peso de recubrimiento en seco final fue de aprox. 10% en peso del núcleo del comprimido. Se realizó un agujero con láser de 900 μ m de diámetro en el recubrimiento en el lado de la composición que contenía la droga de cada uno de los comprimidos de DF-1 para proporcionar una abertura de suministro para el comprimido.

Forma de dosificación DF-2 -----

La forma de dosificación DF-2 fue preparada usando el mismo procedimiento que el indicado para DF-1, excepto que para DF-2, la solución de recubrimiento contenía CA 398-10, PEG 3350, agua y acetona en una relación de pesos de 8/2/5/85 (% en peso). -----

Forma de dosificación DF-3 -----

Se preparó una forma de dosificación osmótica de dos capas

242
243

que contenía clorhidrato de ziprasidona monohidrato usando los siguientes procedimientos. -----

Preparación de la composición que contiene la droga -----

Para formar la composición que contiene la droga, se mezclaron los siguientes materiales: 10,0% en peso de clorhidrato de ziprasidona monohidrato, 84,0% en peso de PEO (Polyox WSR N80), y 1,0% en peso de estearato de magnesio. Los ingredientes de la composición que contenía la droga fueron combinados primero sin estearato de magnesio, mezclados durante 20 minutos en un mezclador Turbula, pasados a través de un tamiz de malla 20, y mezclados nuevamente durante 20 minutos. Una mitad del estearato de magnesio se agregó luego a la mezcla y la mezcla se mezcló durante 4 minutos adicionales. A continuación se compactaron con rodillos los ingredientes usando un compactador de rodillos mini Vector TF (presión de los rodillos 1 ton, velocidad de los rodillos 2 rpm, velocidad de tornillo 1,0 rpm), luego se molieron usando un molino Fitzpatrick M5A equipado con una tamiz de rallado a 1500 rpm. Finalmente, se agregó el estearato de magnesio remanente y los ingredientes se mezclaron nuevamente durante 4 minutos. -----

Preparación de la composición que se expande con el agua ----

Para formar la composición que se expande con el agua, se mezclaron los siguientes materiales: 65,0% en peso de PEO

243
244

(Polyox WSR coagulante), 34,3% en peso de cloruro de sodio, 0,5% en peso de estearato de magnesio, y 0,2% en peso de Blue Lake #2. Todos los ingredientes excepto estearato de magnesio y Blue Lake #2 fueron combinados y mezclados durante 20 minutos, pasados a través de un tamiz de malla 20 y mezclados nuevamente durante 20 minutos. Luego se agregaron el estearato de magnesio y el Blue Lake #2, y la mezcla se mezcló durante 4 minutos. -----

Preparación de los núcleos de los comprimidos -----

Se prepararon núcleos de comprimidos de dos capas usando una prensa F combinando 444 mg de la composición que contenía la droga y 222 mg de la composición que se expande con el agua con una herramienta de caras lisas cóncava redonda estándar (SRC) de 11,90 mm. Los núcleos de los comprimidos fueron comprimidos a una dureza de aprox. 9,1 kp. El núcleo del comprimido de dos capas resultante tenía un peso total de 666 mg y contenía un total de 40 mg de ziprasidona activa. -----

Aplicación del recubrimiento -----

Se aplicaron los recubrimientos para los núcleos de los comprimidos en una revestidora de cubetas Vector LDCS-20. La solución de recubrimiento contenía CA 398-10, PEG 3350, agua, y acetona en una relación de pesos de 3,5/1,5/3/92 (% en peso). El caudal del gas de secado calentado a la entrada de la revestidora de cubetas fue fijado en 1,13

9-11-84
21-5

m³/min con la temperatura de salida fijada en 25°C. Se usó nitrógeno a 20 psi para atomizar la solución de recubrimiento de la tobera de rociado, con una distancia entre tobera y lecho de 50,8 mm. La rotación de las cubetas se fijó en 20 rpm. Los comprimidos así recubiertos fueron secados durante 16 horas a 40°C en un secador de bandeja. El peso de recubrimiento en seco final fue de aprox. 16,4% en peso del núcleo del comprimido. Se realizó un agujero con láser de 900 μ m de diámetro en el recubrimiento en el lado de la composición que contenía la droga de cada uno de los comprimidos para proporcionar una abertura de suministro para el comprimido. -----

Forma de dosificación DF-4 -----

La forma de dosificación DF-4 fue preparada usando el mismo procedimiento indicado para DF-1 con las siguientes excepciones. La composición que contenía la droga consistía en 11,96% en peso de mesilato de ziprasidona trihidrato; 82,04% en peso de PEO (Polyox WSR N80), 5% en peso de hidroxipropil celulosa y 1% en peso de estearato de magnesio. La composición que se expande con el agua consistía en 65,0% en peso de PEO (Polyox WSR Coagulante), 34,45% en peso de cloruro de sodio, 0,5% en peso de estearato de magnesio y 0,05% en peso de Blue Lake #2. La solución de recubrimiento contenía CA 398-10, PEG 3350, agua y acetona en una relación de pesos de 8/2/5/85 (% en

985
446

peso) y equivalía a 10,4% en peso del peso del núcleo. Cada comprimido de DF-4 contenía 40 mgA de ziprasidona. -----

Forma de dosificación DF-5 -----

La forma de dosificación DF-4 fue preparada usando el mismo procedimiento indicado para DF-1 con las siguientes excepciones. La composición que contenía la droga consistía en 7,7% en peso de mesilato de ziprasidona trihidrato, 31% en peso de beta-ciclodextrina, 59,9% en peso de PEO (Polyox WSR N80), 0,4% en peso de hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (HPMCAS; el grado MF de Shin Etsu) y 1% en peso de estearato de magnesio. La composición que se expande con el agua consistía en 65,0% en peso de PEO (Polyox WSR Coagulante), 34,4% en peso de cloruro de sodio, 0,5% en peso de estearato de magnesio y 0,1% en peso de Blue Lake #2. Los núcleos de los comprimidos fueron preparados usando una herramienta de caras lisas cóncava redonda estándar (SRC) de 10,31 mm. La solución de recubrimiento contenía CA 398-10, PEG 3350, agua y acetona en una relación de pesos de 8/2/5/85 (% en peso) y equivalía a 11,9% en peso del peso del núcleo. Cada comprimido de DF-5 contenía 20 mgA de ziprasidona. -----

Forma de dosificación DF-6 -----

La forma de dosificación DF-6 fue preparada usando un coliófilo de mesilato de ziprasidona y sulfobutiléter ciclodextrina (SBECD) en la composición que contenía la

9/18/86
24/86

droga. El co-liófilo fue preparado liofilizando una solución acuosa que contenía SBECD y mesilato de ziprasidona en una relación de 14,7:1 (p/p) y removiendo el agua del estado sólido bajo vacío. La torta liofilizada sólida resultante fue molida usando un molino Fitzpatrick M5A equipado con una placa de rallado de 0,8 mm y un impulsor de barras. -----

La forma de dosificación DF-6 fue preparada usando el mismo procedimiento indicado para DF-1 con las siguientes excepciones. La composición que contenía la droga consistía en 38,4% en peso del co-liófilo descrito más arriba, 60,2% en peso de PEO (Polyox WSR N80), 0,4% en peso de hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (grado MF de Shin Etsu) y 1% en peso de estearato de magnesio. La composición que se expande con el agua consistía en 65,0% en peso de PEO (Polyox WSR Coagulante), 34,4% en peso de cloruro de sodio, 0,5% en peso de estearato de magnesio y 0,1% en peso de Blue Lake #2. Los núcleos de los comprimidos fueron preparados usando una herramienta de caras lisas cóncava redonda estándar (SRC) de 11,11 mm. La solución de recubrimiento contenía CA 398-10, PEG 3350, agua y acetona en una relación de pesos de 7/3/5/85 (% en peso) y equivalía a 19,5% en peso del peso del núcleo. Cada comprimido de DF-6 contenía 20 mgA de ziprasidona. -----

Forma de dosificación DF-7 -----

~~248~~
248

Se preparó la forma de dosificación DF-7 usando el mismo procedimiento que el indicado para DF-3 con las siguientes excepciones. La composición que contenía la droga consistía en 10,0% en peso de clorhidrato de ziprasidona monohidrato, 15,0% en peso de HPMCAS (grado HF de Shin Etsu), 74,0% en peso de PEO (Polyox WSR N80), y 1,0% en peso de estearato de magnesio. La composición que contenía la droga se preparó mezclando la ziprasidona, HPMCAS y PEO en un mezclador Turbula durante 20 minutos, pasando la mezcla a través de un tamiz de malla 20, y mezclando durante 20 minutos adicionales, agregando el estearato de magnesio y mezclando durante 4 minutos adicionales. La composición que se expande con el agua consistía en 65,0% en peso de PEO (Polyox WSR Coagulante), 34,3% en peso de cloruro de sodio, 0,5% en peso de estearato de magnesio y 0,1% en peso de Blue Lake #2 y fue preparada como se indicó para DF-3. Los núcleos de los comprimidos fueron preparados usando una herramienta SRC de 11,90 mm. La solución de recubrimiento contenía CA 398-10, PEG 3350, agua y acetona en una relación de pesos de 3,5/1,5/3/92 (% en peso) y equivalía a 18,4% en peso del peso del núcleo. Se realizó un agujero de 900 μ m de diámetro con láser en el recubrimiento en el lado de la composición que contenía la droga de cada uno de los comprimidos. Los comprimidos de dos capas resultantes contenían un total de 40 mg de ziprasidona activa. -----

249

Forma de dosificación DF-8 -----

La forma de dosificación DF-8 fue preparada usando cristales de clorhidrato de ziprasidona monohidrato que habían sido recubiertos con el grado "H" de HPMCAS (HPMCAS-HF, Shin Etsu (en donde "F" indica fino), como se describió previamente. Los cristales recubiertos contenían 35% en peso de ziprasidona activa (% en peso A). La forma de dosificación DF-8 se preparó usando el mismo procedimiento indicado para DF-1 con las siguientes excepciones. La composición que contenía la droga consistía en 25% en peso de cristales recubiertos, 74% en peso de PEO (Polyox WSR N80) y 1% en peso de estearato de magnesio. La composición que se expande con el agua consistía en 65,0% en peso de PEO (Polyox WSR Coagulante), 34,3% en peso de cloruro de sodio, 0,5% en peso de estearato de magnesio y 0,2% en peso de Blue Lake #2. Los núcleos de los comprimidos fueron preparados usando una herramienta de caras lisas cóncava redonda estándar (SRC) de 11,11 mm. La solución de recubrimiento contenía CA 398-10, PEG 3350, agua y acetona en una relación de pesos de 6,8/1,2/4/88 (% en peso) y equivalía a 8,1% en peso del peso del núcleo. Cada comprimido de DF-8 contenía 40 mgA de ziprasidona. -----

Forma de dosificación DF-9 -----

La forma de dosificación DF-9 fue preparada usando el mismo procedimiento que el indicado para DF-8, excepto que el

2/14
250

recubrimiento equivalía a 10% en peso del peso del núcleo.
Cada comprimido de DF-9 contenía 40 mgA de ziprasidona. -----

Forma de dosificación DF-10 -----

La forma de dosificación DF-10 consistía en un comprimido osmótico de dos capas que contenía cristales de clorhidrato de ziprasidona monohidrato que fueron molidos por chorros antes del recubrimiento para reducir el tamaño de las partículas. la forma de dosificación DF-10 fue preparada usando los siguientes procedimientos. -----

Preparación de cristales recubiertos por secado por rociado -

Los cristales recubiertos de ziprasidona molidos por chorros fueron formados por secado por rociado, como se describió previamente, excepto que el clorhidrato de ziprasidona fue molido por chorros primero para reducir el tamaño de las partículas. La ziprasidona molida por chorros fue preparada vertiendo lentamente el polvo seco de ziprasidona en un molino de chorros de Glen Mills Laboratory, con dos líneas de nitrógeno ajustadas a aprox. 100 psi. El material molido fue recogido en un frasco receptor, con un tamaño de partícula promedio de aprox. 2 μ m. Los cristales de ziprasidona molidos por chorros fueron recubiertos con HPMCAS-HG y las propiedades de los cristales recubiertos después del secado secundario eran como sigue: -----

251.

Parámetro	Valor
Morfología	Partículas arrugadas y esféricas
Diámetro de partícula promedio (:m)	44
*Dv ₁₀ , Dv ₅₀ , Dv ₉₀ (:m)	13, 40, 81
Separación (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀	1,7
Volumen específico a granel (cc/g)	4,14
Volumen específico de derivaciones (cc/g)	2,85
Relación de Hausner	1,56
* 10% en vol. de las partículas tienen un diámetro que es menor de D ₁₀ ; 50% en vol. de las partículas tienen un diámetro que es menor de D ₅₀ ; y 90% en vol. de las partículas tienen un diámetro que es menor de D ₉₀ .	

Preparación de los núcleos de los comprimidos -----

La composición que contenía la droga fue preparada usando los procedimientos indicados para DF-7 y consistía en 25,0% en peso de cristales recubiertos de ziprasidona, 74,0% en peso de PEO (Polyox WSR N80) y 1,0% en peso de estearato de magnesio. La composición que se expande con el agua consistía en 65,0% en peso de PEO (Polyox WSR Coagulante), 34,3% en peso de cloruro de sodio, 0,5% en peso de estearato de magnesio y 0,2% en peso de Blue Lake #2. Los núcleos de los comprimidos fueron preparados usando una

754
252

herramienta SRC de 11,11 mm. La solución de recubrimiento contenía CA 398-10, PEG 3350, agua y acetona en una relación de pesos de 4,25/0,75/2,5/92,5 (% en peso) y equivalía a 7,8% en peso del peso del núcleo. Se realizó un agujero de 900 μ m de diámetro con láser en el recubrimiento en el lado de la composición que contenía la droga de cada uno de los comprimidos. Cada comprimido de DF-8 contenía 40 mgA de ziprasidona. -----

Forma de dosificación DF-11 -----

Se preparó la forma de dosificación DF-11 usando el mismo procedimiento que el indicado para DF-10, excepto que el recubrimiento equivalía a 10,2% en peso del peso del núcleo. Cada comprimido de DF-11 contenía 40 mgA de ziprasidona. -----

Forma de dosificación DF-12 -----

La forma de dosificación DF-12 consistía en un comprimido de liberación sostenida de matriz usando cristales recubiertos de clorhidrato de ziprasidona. Los cristales recubiertos fueron preparados usando el procedimiento descrito previamente y contenían 35% en peso de ziprasidona activa recubierta con HPMCAS-HF. Los comprimidos de matriz consistían en 42% en peso de cristales recubiertos, 42% en peso de sorbitol, 15% en peso de HPMC (K100LV) y 1% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos fueron preparados mezclando primero los



cristales recubiertos, sorbitol y HPMC en un mezclador de doble envuelta durante 20 minutos, moliendo usando un molino Fitzpatric M5A y luego mezclando en el mezclador de doble envuelta durante 20 minutos adicionales. Luego se agregó el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló nuevamente durante 5 minutos. Los comprimidos se elaboraron utilizando una prensa F, usando 555,5 mg de la mezcla usando una herramienta de caras lisas SRC de 11 mm. Los núcleos de los comprimidos fueron comprimidos a una dureza de aprox. 11 kp. El comprimido de matriz de liberación sostenida resultante contenía un total de 80 mg de ziprasidona activa. -----

Forma de dosificación DF-13 -----

La forma de dosificación DF-13 consistía en un comprimido de liberación sostenida de matriz preparado usando una mezcla de clorhidrato de ziprasidona y HPMCAS (grado HF, Shin Etsu) que había sido granulado en húmedo. Para formar la granulación en húmedo, se mezclaron el clorhidrato de ziprasidona y HPMCAS en un mezclador Turbula durante 4 minutos. La mezcla física resultante contenía 34% en peso A de ziprasidona. Luego se preparó una solución de ligante que consistía en 10% en peso de HPMCAS (grado HF, Shin Etsu) disuelta en una mezcla 85/15 (p/p) de alcohol isopropílico/agua. Luego se combinaron na muestra de 10 g de la mezcla física y una muestra de 4 g de la solución



ligante en un mortero con mano y se granularon en húmedo manualmente. Los gránulos resultantes se secaron luego en un horno a 40°C durante la noche. La granulación en húmedo resultante contenía 36% en peso A de ziprasidona. -----
Los comprimidos de matriz consistían en 40% en peso de la mezcla granulada en húmedo de clorhidrato de ziprasidona y HPMCAS, 44% en peso de sorbitol, 15% en peso de HPMC (K100LV) y 1% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos fueron preparados mezclando primero la mezcla granulada, sorbitol y HPMC en un mezclador de doble envuelta durante 20 minutos, moliendo usando un molino Fitzpatrick M5A y luego mezclando en el mezclador de doble envuelta durante 20 minutos adicionales. Se agregó el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló nuevamente durante 5 minutos. Los comprimidos fueron elaborados utilizando una prensa F usando 555,5 mg de la mezcla usando una herramienta de caras lisas SRC de 11 mm. Los núcleos de los comprimidos fueron comprimidos a una dureza de aprox. 8 kp. El comprimido de matriz de liberación sostenida resultante contenía un total de 80 mg de ziprasidona activa. -----

Forma de dosificación DF-14 -----

La forma de dosificación DF-14 consistía en un comprimido de liberación sostenida de matriz preparado usando cristales recubiertos de clorhidrato de ziprasidona. Los

701
255

cristales recubiertos fueron preparados usando el procedimiento descrito previamente y contenían 35% en peso de ziprasidona activa recubierta con HPMCAS (grado HF). Los comprimidos de matriz consistían en 30% en peso de cristales recubiertos, 29% en peso de lactosa secada por rociado, 40% en peso de PEO (Polyox WSRN-10) (100.000 daltons) y 1% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos fueron preparados mezclando primero los cristales recubiertos, la lactosa y el PEO en un mezclador de doble envuelta durante 20 minutos, moliendo usando un molino Fitzpatric M5A y luego mezclando en el mezclador de doble envuelta durante 20 minutos adicionales. Luego se agregó el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló nuevamente durante 5 minutos. Los comprimidos se elaboraron utilizando una prensa F usando 381 mg de la mezcla usando una herramienta en forma de caplet con dimensiones de 7,62 mm por 15,24 mm. Los núcleos de los comprimidos fueron comprimidos a una dureza de aprox. 13 kp. El comprimido de matriz de liberación sostenida resultante contenía un total de 40 mg de ziprasidona activa. -----

Forma de dosificación DF-15 -----

La forma de dosificación DF-15 consistía en la forma de dosificación DF-14 que había sido recubierta con un recubrimiento entérico. La solución de recubrimiento consistía en 41,7% en peso de Eudragit L30-D55 y 2,5% en

peso de trietilcitrato en 5,8% en peso de agua. Los recubrimientos se aplicaron en una revestidora de cubetas LDCS-20. El peso de recubrimiento era de 10% en peso del peso del núcleo no recubierto. El comprimido de matriz de liberación sostenida resultante contenía un total de 40 mg de ziprasidona activa.

Forma de dosificación DF-16 -----

La forma de dosificación DF-16 consistía en un comprimido osmótico de dos capas preparado usando los procedimientos indicados para DF-3 con las siguientes excepciones. La capa de droga contenía cristales de la forma de sal tosilato de ziprasidona recubiertos con HPMCAS (grado H) usando los procedimientos indicados para recubrir cristales de la sal clorhidrato de ziprasidona. Los cristales recubiertos contenían 35% en peso de ziprasidona activa. La composición de la capa de droga consistía en 25% en peso de los cristales recubiertos de tosilato de ziprasidona, 74% en peso de PEO (Polyox WSR N80) y 1% en peso de estearato de magnesio. La composición que se expande con el agua consistía en 65,0% en peso de PEO (Polyox WSR Coagulante), 34,3% en peso de cloruro de sodio, 0,5% en peso de estearato de magnesio y 0,2% en peso de Blue Lake #2. Los núcleos de los comprimidos fueron preparados usando una herramienta de caras lisas cóncava redonda estándar (SRC) de 11,11 mm en una relación de pesos de 4,25/0,75/2,5/92,5

257

(% en peso) y que equivalía a 10,4% en peso del peso del núcleo. Cada comprimido de DF-16 contenía 40 mgA de ziprasidona. -----

Forma de dosificación DF-17 -----

La forma de dosificación DF-17 consistía en un comprimido osmótico de una sola capa que proporcionó ziprasidona de liberación sostenida. La forma de dosificación contenía cristales de clorhidrato de ziprasidona monohidrato recubiertos con HPMCAS (grado H) como se describió previamente. El núcleo del comprimido consistía en 26,5% en peso de los cristales recubiertos de ziprasidona, 60,0% en peso de sorbitol, 8,0% en peso de hidroxí etil celulosa (Natrosol 250HX), 1,5% en peso de lauril sulfato de sodio (SLS), 3,0% en peso de hidroxipropil celulosa (Klucel EXF) y 1,0% en peso de estearato de magnesio. Para formar el núcleo del comprimido se mezclaron todos los ingredientes excepto el estearato de magnesio en un mezclador de doble envuelta durante 15 minutos. La mezcla se pasó luego a través de un Fitzmill M5A equipado con un tamiz de rallado Conidur de 0,78 mm a 200 rpm. La mezcla se devolvió luego al mezclador de doble envuelta y se mezcló 15 minutos adicionales. Una mitad del estearato de magnesio se agregó luego a la mezcla y la mezcla se mezcló durante 3 minutos adicionales. La mezcla seca se compactó con rodillos luego usando un compactador de rodillos Vector Feund TF Mini con

258
258

rodillos "S", usando una presión de rodillos de 390 a 400 psi, una velocidad de rodillos de 3-4 rpm y una velocidad de tornillo de 4-6 rpm. Las cintas compactadas con los rodillos fueron molidas luego usando el Fitzmill M5A. El material molido se devolvió luego a un mezclador de doble envuelta y se mezcló durante 10 minutos, momento en el que se agregó el estearato de magnesio restante y la mezcla se mezcló durante 3 minutos adicionales. Los núcleos del comprimido se formaron luego usando una prensa para comprimidos Killian T100 usando una herramienta ovalada modificada de 7,88 mm por 14,42 mm. Se aplicó un recubrimiento al núcleo del comprimido usando los procedimientos indicados para DF-1, excepto que la solución de recubrimiento contenía CA 398-10, PEG 3350, agua, y acetona en una relación de pesos de 4,5/1,5/5/89 (% en peso) y representaba 7,5% en peso del peso del núcleo. Cada comprimido de DF-17 contenía 40 mgA de ziprasidona. -----

Forma de dosificación DF-18 -----

La forma de dosificación DF-18 consistía en partículas múltiples de liberación sostenida preparadas usando el siguiente procedimiento. Las partículas múltiples consistían en 40% en peso de clorhidrato de ziprasidona monohidrato, 50% en peso de COMPRITOL 888 ATO (una mezcla de 13 a 21% en peso de monobehenato de glicerilo, 40 a 60% en peso de dibehenato de glicerilo y 21 a 35% en peso de

758
259

tribehenato de glicerilo de Gattefossé Corporation of Paramus, Nueva Jersey) y 10% en peso de poloxamer 407 (vendido como LUTROL F127 por BASF Corporation de Mt. Olive, Nueva Jersey) y fueron preparados usando el siguiente procedimiento de fusión-congelado. Primero se fundieron el COMPRIOL 888 ATO y el LUTROL F127 a 90°C en un cilindro de jeringa calentado. Luego se agregó ziprasidona y la suspensión de la droga en los componentes fundidos se agitó durante 5 minutos a 700 rpm. -----

Usando una bomba de jeringa se bombeó luego la suspensión de alimentación a una velocidad de 75 g/min al centro de un atomizador de disco rotativo. El atomizador de disco rotativo que fue hecho a medida consistía en un disco de acero inoxidable con forma de bol de 10,1 cm (4 pulgadas) de diámetro. La superficie del atomizador de disco rotativo se mantuvo a 100°C usando un calentador de película delgado debajo de la superficie del disco y el disco se hizo girar a 10.000 rpm. Las partículas múltiples formadas por el atomizador de disco rotativo fueron congeladas a aire ambiente y se recogieron un total de 25 g de partículas múltiples. El diámetro promedio de las múltiples partículas esféricas, lisas, fue de aprox. 110 μ m, como se determinó por microscopía electrónica de exploración (SEM). -----

Forma de dosificación DF-19 -----

La forma de dosificación DF-19 se preparó como sigue.

260

Primero, se preparó un núcleo de liberación sostenida con recubrimiento entérico que comprendía un núcleo de liberación sostenida de matriz que contenía cristales de clorhidrato de ziprasidona recubiertos con polímero. Los cristales recubiertos fueron preparados usando el procedimiento descrito previamente, y contenían 35% en peso de ziprasidona activa recubierta con HPMCAS (grado H). Los comprimidos de matriz consistían en 30% en peso de los cristales recubiertos, 29% en peso de lactosa secada por rociado, 40% en peso de PEO (Polyox WSRN-10) (100.000 daltons) y 1% de estearato de magnesio. Los comprimidos fueron preparados mezclando primero los cristales recubiertos, lactosa y PEO en un mezclador de doble envuelta durante 20 minutos, moliendo usando un molino Fitzpatrick M5A y luego mezclando en el mezclador de doble envuelta durante 20 minutos adicionales. Luego se agregó el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló nuevamente durante 5 minutos. Los comprimidos fueron elaborados utilizando una prensa F usando 381 mg de la mezcla usando una herramienta con forma de caplet con dimensiones de 7,62 mm por 15,24 mm. Los núcleos de los comprimidos fueron comprimidos a una dureza de aprox. 12-14 kp. El comprimido de matriz de liberación sostenida resultante contenía un total de 40 mg de ziprasidona activa y tenía una masa total de aprox. 380 mg. -----

261

La DF-19 fue recubierta luego con un recubrimiento entérico. La solución de recubrimiento consistía en 41,7% en peso de Eudragit L30-D55 y 2,5% en peso de trietilcitrato en 55,8% en peso de agua. Los recubrimientos fueron aplicados en una revestidora de cubetas LDCS-20. El peso del recubrimiento fue de 10% en peso del peso del núcleo no recubierto. El comprimido de matriz de liberación sostenida con recubrimiento entérico resultante tenía una masa total de aprox. 419 mg. -----

A continuación se aplicó un recubrimiento de liberación inmediata al núcleo de liberación sostenida entérica. Se formó una suspensión de recubrimiento en acetona que contenía ziprasidona molida por chorros e hidroxipropil metil celulosa. La droga y el polímero son colectivamente 2 a 15% en peso de la suspensión. La suspensión se agitó durante una hora y se filtró a través de un tamiz de 250 μ m antes del uso para remover cualquier partícula de polímero que podría taponar potencialmente la tobera de rociado. Los núcleos de liberación sostenida con recubrimiento entérico son recubiertos en una revestidora de cubetas. Al finalizar el rociado, las formas de dosificación recubiertas son secadas en un secador de bandejas durante una hora a 40°C. --

Forma de dosificación DF-20 -----

La forma de dosificación DF-20 se prepara usando el mismo procedimiento indicado para DF-6 con las siguientes

excepciones. La composición que contiene la droga consiste en 38,4% en peso del co-liófilo descrito más arriba, 56,1% en peso de PEO (Polyox WSR N80), 4,5% en peso de hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (grado HF de Shin Etsu) y 1% en peso de estearato de magnesio). -----

Forma de dosificación DF-21 -----

La forma de dosificación DF-21 se prepara usando el mismo procedimiento indicado para DF-6 con las siguientes excepciones. La composición que contiene la droga consiste en 38,4% en peso del co-liófilo descrito más arriba, 56,1% en peso de PEO (Polyox WSR N80), 2,25% en peso de hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (grado HF de Shin Etsu), 2,25% en peso de hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (grado MF de Shin Etsu), y 1% en peso de estearato de magnesio. -----

Forma de dosificación DF-22 -----

La forma de dosificación DF-22 se prepara usando el mismo procedimiento indicado para DF-6 con las siguientes excepciones. La composición que contiene la droga consiste en 38,4% en peso del co-liófilo descrito más arriba, 58,4% en peso de PEO (Polyox WSR N80), 1,15% en peso de hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (grado HF de Shin Etsu), 1,1% en peso de hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato (grado MF de Shin Etsu) y 1% en peso de estearato de magnesio. -----

Forma de dosificación DF-23 -----

La forma de dosificación DF-23 se prepara usando el mismo procedimiento indicado para DF-14 con las siguientes excepciones. Los cristales recubiertos son preparados usando el procedimiento descrito previamente, y contenían 35% en peso de ziprasidona activa recubierta con una mezcla 1:1 de HPMCAS (grado H) y HPMCAS (grado M). -----

Forma de dosificación DF-24 -----

La forma de dosificación DF-24 consiste en la forma de dosificación DF-23 que está recubierta con un recubrimiento entérico como se aplica en DF-15. Los cristales recubiertos son preparados usando el procedimiento descrito previamente, y contenían 35% en peso de ziprasidona activa recubierta con una mezcla 1:1 de HPMCAS (grado H) y HPMCAS (grado M). -----

Forma de dosificación DF-25 -----

La forma de dosificación DF-25 se prepara usando el mismo procedimiento indicado para DF-14 con las siguientes excepciones. El comprimido de matriz consiste en 26,9% en peso del co-liófilo, 1,65% en peso de HPMCAS (grado H, Shin Etsu), 1,65% en peso de HPMCAS (grado M de Shin Etsu), 29% en peso de lactosa secada por rociado, 40% en peso de PEO (Polyox WSRN-10) (100.000 daltons) y 1% en peso de estearato de magnesio. El comprimido de matriz de liberación sostenida resultante contiene un total de 20 mg

264

de ziprasidona activa.

Forma de dosificación de control C1 -----

La forma de dosificación de control C1 consistía en una cápsula de GEODON™ comercial que contenía 40 mgA de ziprasidona. La cápsula contenía clorhidrato de ziprasidona monohidrato, lactosa, almidón pregelatinizado, y estereato de magnesio. -----

Forma de dosificación de control C2 -----

La forma de dosificación de control C2 consistía en 22,65% en peso de mesilato de ziprasidona trihidrato, 66,10% en peso de lactosa, 10% en peso de almidón pregelatinizado y 1,25% en peso de estereato de magnesio en una cápsula de liberación inmediata. Cada cápsula contenía 20 mgA de ziprasidona. -----

Forma de dosificación de control C3 -----

La forma de dosificación de control C3 consistía en una cápsula de GEODON™ comercial que contenía 20 mgA de ziprasidona. La cápsula contenía clorhidrato de ziprasidona monohidrato, lactosa, almidón pregelatinizado, y estereato de magnesio. -----

Forma de dosificación de control C4 -----

La forma de dosificación de control C4 consistía en comprimidos de liberación inmediata que contenían 20 mgA de clorhidrato de ziprasidona monohidrato. Para formar los comprimidos se mezclaron inicialmente 20,61% en peso de



clorhidrato de ziprasidona monohidrato, 51,14% en peso de lactosa anhidra, 20,0% en peso de celulosa microcristalina y 5,0% en peso de hidroxipropil celulosa, durante 30 minutos usando un mezclador V. Luego se agregó 0,75% en peso de magnesio y se mezcló durante 3 minutos. La mezcla se compactó con rodillos en forma de cintas usando un compactador de rodillos Freund TF Mini con rodillos "DPS", a una velocidad de rodillos de 5 rpm, una fuerza de compactación de 30 kg/cm² y una velocidad de tornillo de 18 rpm. Las cintas resultantes fueron granuladas usando un Comil (197S) equipado con un impulsor 2A-1601-173. y un tamiz 2A-040G03122329 operado a 500 rpm. La granulación tenía volúmenes no derivados y derivados específicos de 1,66 y 1,12 cm³/g, respectivamente.-----

El material granulado se agregó a un mezclador de doble envuelta y la mezcla se mezcló durante 10 minutos. Se agregó la cantidad final de estearato de magnesio (0,5% en peso) y la granulación se mezcló durante 3 minutos adicionales. Se usó una prensa para comprimidos Killian T-100 rotativa con una herramienta cóncava redonda estándar (SRC) de 5,55 mm para preparar comprimidos de 100 mg con una dureza objetivo de 6-8 kiloponds (kP). Se aplicaron a los comprimidos un recubrimiento de película White Opadry II (4% en peso del peso del comprimido) y un recubrimiento superior Clear Opadry (0,5% en peso del peso del



comprimido) en una revestidora de cubetas Vector/Freund HCT-30. -----

Pruebas de liberación in vitro -----

Las pruebas de liberación in vitro de DF-1 a DF-18 fueron realizadas usando análisis de droga directo como sigue. Se colocó primero una forma de dosificación en un matraz Dissoette tipo 2 de USP agitado que contenía 900 ml de un medio de disolución de una solución tampón intestinal simulada. Para DF-1 a DF-9 el tampón intestinal simulado consistía en 50 mM de NaH_2PO_4 y 2% en peso de lauril sulfato de sodio ajustado a pH 7,5. Para DF-10 a DF-13, y DF-16 a DF-18, el tampón intestinal simulado consistía en 50 mM de NaH_2PO_4 y 2% en peso de lauril sulfato de sodio, ajustado a pH 6,5. Para DF-14 y DF-15, el tampón intestinal simulado consistía en 6 mM de NaH_2PO_4 , 150 mM de NaCl y 2% en peso de lauril sulfato de sodio, ajustado a pH 6,5. En los matraces, la forma de dosificación fue colocada en un soporte de alambre para mantener la forma de dosificación separada del fondo del matraz, de tal modo que todas las superficies estaban expuestas a la solución tampón que se movía y las soluciones se agitaron usando paletas a una velocidad de 50 o 75 rpm. Se tomaron muestras del medio de disolución a intervalos periódicos usando un Disoette de automuestreo VanKel VK8000 con reemplazo de solución del receptor automático. La concentración de droga

966
267

disuelta en el medio de disolución se determinó luego por HPLC a una absorbancia de UV de 315 nm usando una columna Reliance RxC8 Zorbax y una fase móvil que consistía en 55% (50 mM de dihidrógeno fosfato de potasio, pH 6,5)/45% de acetonitrilo. La concentración de la droga se calculó comparando la absorbancia UV de muestras con la absorbancia de estándares de drogas. La masa de droga disuelta en el medio de disolución se calculó luego de la concentración de la droga en el medio y el volumen del medio, y se expresó como un porcentaje de la masa de droga originalmente presente en la forma de dosificación. Los resultados se muestran en la Tabla 6. -----

Tabla 6 -----

Tiempo (hs)	Ziprasidona liberada (% en peso)								
	DF-1	DF-2	DF-3	DF-4	DF-5	DF-6	DF-7	DF-8	DF-9
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	-	-	0	0	5	-	0	-	-
2	16	4	16	-	20	6	12	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	9	7
4	43	19	44	-	52	26	40	-	-
5	-	-	-	16	-	-	-	-	-
6	-	-	72	-	-	-	68	27	20

49
268

Tiempo (hs)	Ziprasidona liberada (% en peso)								
	DF-1	DF-2	DF-3	DF-4	DF-5	DF-6	DF-7	DF-8	DF-9
8	75	47	-	45	72	65	-	-	-
9	-	-	99	-	-	-	98	-	-
10	86	65	-	61	-	-	-	-	
12	89	77	99	75	88	90	99	71	59
14	91	87	100	-	-	-	99	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	
16	92	92	99	88	94	98	99	92	81
18	-	-	99	-	-	-	98	-	-
20	-	-	98	-	-	-	98	-	-
24	91	94	-	91	98	96	-	96	91

Tabla 6 (continuación)

Tiempo (hs)	Ziprasidona liberada (% en peso)								
	DF-10	DF-11	DF-12	DF-13	DF-14	DF-15	DF-16	DF-17	C1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	7	9	17	4	0	1	95
2	4	1	-	-	38	22	1	-	98

269

Tiempo (hs)	Ziprasidona liberada (% en peso)								
	DF-10	DF-11	DF-12	DF-13	DF-14	DF-15	DF-16	DF-17	C1
3	-	-	27	29	60	43	-	13	
4	21	13	-	-	79	65	14	-	
5	-	-	47	54	95	83	-	-	
6	37	27	-	-	100	96	29	42	
8	-	-	-	-	100	100	-	57	
9	66	49	-	-	-	-	53	-	
10	-	-	88	90	100	100	-	-	
12	92	72	-	-	-	-	76	73	
14	97	85	-	-	-	-	89	-	
15	-	-	100	101	-	-	-	-	
16	97	96	-	-	-	-	96	82	
18	99	101	-	-	-	-	96	-	
20	99	100	100	100	-	-	96	86	
24	-	-	-	-	-	-	-	88	

Los resultados para la cápsula GEODON[™] comercial de liberación inmediata (IR) mostraron que más de 95% en peso

269
270

de la ziprasidona había sido liberada durante las primeras 2 horas después de la introducción al medio de prueba *in vitro*. -----

Las pruebas *in vitro* de la forma de dosificación DF-18 en partículas múltiples se realizaron usando el método de análisis de droga directo descrito más arriba con las siguientes excepciones. La forma de dosificación de partículas múltiples fue colocada en una pequeña cubeta y pre-humectada con una muestra del medio de disolución. Las partículas múltiples pre-humectadas fueron agregadas luego al medio de disolución en el momento cero. El medio de disolución se agitó usando paletas a una velocidad de 50 rpm. Se agregó una cantidad suficiente de las partículas múltiples al medio de disolución de modo que la concentración de ziprasidona, una vez que se liberó toda la ziprasidona, era de 90 µgA/ml. Las concentraciones de la droga se determinaron usando HPLC como se describió más arriba. Los resultados se encuentran en la Tabla 7. -----

Tabla 7 -----

Tiempo (hs)	DF-18 Ziprasidona liberada (% en peso)
0	0
0,5	17
1	29
2	-

920
271

3	60
4	-
5	78
6	-
8	-
10	-
15	-

De los datos en las Tablas 6 y 7, se calcularon los tiempos para liberar 80% en peso y 90% en peso de la ziprasidona originalmente presente en las formas de dosificación y se presentan en la Tabla 8. -----

Tabla 8 -----

Forma de dosificación	Tiempo aproximado para liberar 80% en peso de la ziprasidona (hs)	Tiempo aproximado para liberar 90% en peso de la ziprasidona (hs)
DF-1	9	13
DF-2	13	15
DF-3	7	8
DF-4	14	20
DF-5	10	14
DF-6	10	12

271
272

DF-7	7	8
DF-8	14	16
DF-9	16	24
DF-10	11	12
DF-11	13	15
DF-12	8	11
DF-13	8	10
DF-14	4	5
DF-15	5	6
DF-16	13	14
DF-17	15	>24
DF-18	5	>5
C1	<1	<1

Ejemplo 1 -----

Las formas de dosificación de liberación sostenida DF-1 y DF-2 y la forma de dosificación de control C1 fueron probadas en pruebas *in vivo* en seres humanos en un estudio Fase 1, abierto, aleatorizado, cruzado, de una sola dosis en sujetos sanos. Voluntarios humanos sanos recibieron las formas de dosificación en el estado alimentado, cada forma

273
273

de dosificación contenía 40 mgA de ziprasidona. -----
Se recogieron muestras de plasma en diversos tiempos post-
dosis y se determinaron las concentraciones de ziprasidona.
La Tabla 9 muestra C_{max} (ng/ml), AUC_{0-12} (ng-h/ml) y T_{max} (h)
obtenidos para estas pruebas. Los resultados presentados en
la Tabla 9 son después de la dosis inicial y no son valores
en estado estable. -----

Tabla 9 -----

Forma de dosificación	C_{max} (ng/ml)	AUC_{0-12} (ng-hs/ml)	T_{max} (hs)	C_{12} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{max}/C_{24}
DF-1	99 (30)	887 (286)	6	44	8	12,0
DF-2	52 (16)	701 (337)	9	38	12	3,8
C1 (cápsula IR comercial de 40 mgA)	117 (45)	1008 (290)	6	39	7	15,1

Los datos en la Tabla 9 muestran que las formas de dosificación de liberación sostenida DF-1 y DF-2 proporcionaron valores C_{max} que eran menores que los del control de liberación inmediata, proporcionando valores C_{max} que eran 85% y 44% de los proporcionados por C1, respectivamente. Además, las relaciones entre C_{max}/C_{24} para DF-1 y DF-2 son menores que las proporcionados por C1. -----

273
274Ejemplo 2 -----

Las formas de dosificación de liberación sostenida DF-4 y DF-5 fueron probadas en pruebas *in vivo* en seres humanos usando los procedimientos indicados en el Ejemplo 1. Voluntarios humanos sanos recibieron las formas de dosificación en el estado alimentado. Cada sujeto recibió dos comprimidos de DF-5 de modo que se administraron 40 mgA de ziprasidona. -----

Se recogieron muestras de plasma en diversos tiempos post-dosis y se determinaron las concentraciones de ziprasidona. La Tabla 10 muestra C_{max} (ng/ml), AUC_{0-inf} (ng-h/ml) y T_{max} (h) obtenidos para estas pruebas, sí como también los valores C_{12} y C_{24} . Los resultados presentados en la Tabla 10 son después de la dosis inicial y no son valores en estado estable. En la Tabla 10 se incluyen también los resultados para el C1 de control de liberación inmediata, previamente descripto. -----

224
275

Tabla 10

Forma de dosificación	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₁₂ (ng-ha/ml)	T _{max} (h)	C ₁₂ (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	C _{max} /C ₂₄
DF-4	36,6±14,4	439±176	8,3±2,9	26,9±21,3	5,3±2,6	7,3
DF-5 (2 comprimidos)	39,0±10,1	458±138	7,6±1,8	25,8±13,1	5,7±1,9	6,6
C1 (cápsula IR comercial de 40 mgA)	108	1009	6	39	7	15,1

Los datos en la Tabla 10 muestran que las formas de dosificación de liberación sostenida DF-4 y DF-5 proporcionaron valores C_{max} que eran menores que los del control C1, proporcionando valores C_{max} que eran 37% de los proporcionados por C1, respectivamente. Además, las relaciones entre C_{max}/C₂₄ para DF-4 y DF-5 eran menores que las proporcionados por C1.

Ejemplo 3

Las formas de dosificación de liberación sostenida DF-3, DF-7, DF-8, DF-9, DF-10, DF-11, DF-15 y la forma de dosificación de control C1 fueron probadas en pruebas in vivo usando perros beagle en el estado alimentado. Los perros recibieron una lata de dieta líquida canina Clinicare el día antes del estudio. A los perros se les permitió el acceso a agua ad libitum. En la mañana del

276

estudio se administró a los perros 50 g de alimento seco y se les dejó comer durante 15 minutos. Después que los perros terminaron de comer se les administró la forma de dosificación especificada con 50 ml de agua por medio de gavaje inmediatamente después de la administración de la dosis. Luego se colocaron los perros en jaulas de metabolismo o caniles individuales para el resto del estudio. Se les permitió acceso libre al agua y se les dieron raciones normales de comida 8 horas después de la administración de la dosis. -----

Se recogieron muestras de 6 ml de sangre de la vena yugular o cefálica usando un tubo separador de suero plasmático que contenía heparina sódica con una aguja de calibre 20 a las 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación. Las muestras fueron centrifugadas en una centrifugadora refrigerada (5°C) a 2500 rpm durante 15 minutos. Las muestras plasmáticas resultantes fueron vertidas en tubos plásticos criogénicos de 2 ml y almacenados en un freezer (-20°C) dentro de los 30 minutos después de la toma de muestras. Las muestras fueron analizadas luego usando HPLC. La Tabla 11 resume los resultados de estas pruebas. Los resultados presentados en la Tabla 11 son después de la dosis inicial y no son valores en estado estable. -----

276
277

Tabla 11

Forma de dosificación	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₁₂ (ng-hs/ml)	T _{max} (hs)	C ₁₂ (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	C _{max} /C ₂₄
DF-3 (40 mgA)	112±26	877±202	8	46,1±19,5	3,0±0,6	37,3
DF-7 (40 mgA)	105±28	824±254	5,3	27,4±8,9	3,7±2,4	26,4
DF-8 (40 mgA)	107,5±50,0	798±311	8	38,6±12,5	4,9±3,2	21,9
DF-9 (40 mgA)	50,9±26,4	381±118	7,3	19,3±8,8	4,3±2,7	11,8
DF-10 (40 mgA)	87±24	643±153	8	32,1±8,4	4,8±2,9	18,1
DF-11 (40 mgA)	47±32	342±189	7,3	16,4±10,1	3,3±1,2	14,2
DF-16 (40 mgA)	110±48	510±210	10	50,3±19,7	7,4±9,2	14,9
C1 control (cápsula IR de 40 mgA)	282±122	1890±452	3,1	51,5±20,8	<3	>94

Los datos en la Tabla 11 muestran que las formas de dosificación sostenida proporcionaron una C_{max} menor que el C1 de control de liberación inmediata, con valores C_{max} que eran 17% a 40% de los obtenidos con C1. Las formas de dosificación de liberación sostenida también proporcionaron relaciones de C_{max}/C₂₄ que eran significativamente menores

27
278

que las proporcionadas por el (C1) de control de liberación inmediata, con valores que oscilaban entre menos de 13% y menos de 40% de C1. -----

Ejemplo 4 -----

Se realizaron estudios en el hombre de las dos formas de dosificación de ziprasidona, de liberación inmediata y de liberación sostenida, y se usaron los resultados como la base para un estudio modelo para determinar las formas de dosificación apropiadas para lograr concentraciones en estado estable deseadas de ziprasidona en sangre. Los resultados del modelo pueden ser usados para preparar formas de dosificación que proporcionen relaciones C_{max} (sangre), C_{min} (sangre) y C_{max}/C_{min} preferidos. -----

Los datos de la concentración en sangre versus tiempo fueron recogidos de los resultados del estudio conducido en el Ejemplo 1 para la forma de dosificación de liberación sostenida DF-2 y la cápsula oral de liberación inmediata C1. Además, se recogieron los datos de concentración en sangre versus tiempo de un estudio separado para el comprimido de liberación inmediata C4. Los datos fueron ajustados usando un modelo farmacocinético de un compartimiento con absorción de primer orden y eliminación. Los parámetros farmacocinéticos derivados promedio del modelo se informan en la Tabla 12: -----

298
279

Tabla 12

Formulación	CL/F (l/h)	V (l)	K _a (1/h)	T _{retardo} (h)	AUC (ng-h/ml)
C1	43,8	282	0,44	0,95	913 (1016)*
DF-2	58,1	250	0,14	2,8	690 (639)*
C4	38,4	143,4	0,37	0,46	550 (558)*
*AUC promedio de análisis NCA previos					

(CL/F = Depuración/Biodisponibilidad oral; V = volumen de distribución; K_a = constante de velocidad de absorción; T_{retardo} = retardo de tiempo; y AUC = concentración de ziprasidona en el área de sangre bajo la curva).

Los resultados del modelo fueron usados luego para calcular varias concentraciones de sangre en estado estable de ziprasidona (plasma) para varias formas de dosificación modelo a diferentes intervalos de dosis. Las concentraciones de ziprasidona en sangre (plasma) en estado estable calculados y los parámetros farmacocinéticos se muestran en la Tabla 13.

[Handwritten signature]
280

Tabla 13

Formu- lación	Canti- dad de droga (mgA)	Intervalo de dosifica-ción	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	Rela- ción C _{max} /C _{min}
C1	30	BID	4	77,8	29,5	681	2,63
C1	40	BID	4	103	39,4	908	2,61
C1	60	BID	4	155	59	1360	2,63
C1	120	QD	4,61	4,61	16,6	2750	15,1
DF-2	30	BID	6,79	52,1	30,6	526	1,70
DF-2	40	BID	6,79	69,4	40,8	702	1,70
DF-2	60	BID	6,79	104	61,2	1050	1,70
DF-2	90	BID	6,79	156	91,8	1580	1,70
DF-2	120	BID	6,79	208	122	2110	1,70
DF-2	120	QD	8	148	25,1	2110	5,90
C4	20	BID	3,39	69,6	17,2	549	4,05
C4	30	BID	3,39	104	25,8	824	4,03

Handwritten signature and number 281

Formu- lación	Canti- dad de droga (mgA)	Intervalo de dosifica- ción	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	C _{mín} (ng/ml)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	Rela- ción C _{máx} /C _{mín}
C4	45	BID	3,39	157	38,6	1240	4,07
C4	60	BID	3,39	209	51,5	1650	4,08
C4	60	QD	3,84	185	3,01	1650	61,5

(BID = dosificación dos veces por día; QD = dosificación una vez por día; T_{máx} es tiempo en horas a C_{máx}).

Los resultados muestran que se espera que cada una de las formas de dosificación de liberación sostenida alcance una performance mejorada con respecto a la cápsula oral de liberación inmediata (IR) y el comprimido de liberación inmediata (IR). Por ejemplo, comparando la cápsula oral de liberación inmediata de 60 mgA con la forma de dosificación de liberación sostenida de 60 mgA, la forma de dosificación de liberación sostenida disminuye significativamente la C_{max}, mientras que provee aproximadamente la misma C_{mín}. Se espera que la C_{max} para la cápsula oral de liberación inmediata de 60 mgA sea de 155 ng/ml, mientras que la C_{max} para la forma de dosificación de liberación sostenida se cree que será de 104 ng/ml. -----

El modelo indica además que dosis más altas de ziprasidona

282

pueden ser administradas en una forma de liberación sostenida sin aumentar la C_{max} con respecto a una forma de dosificación de liberación inmediata (IR) que contiene la misma cantidad de ziprasidona. Por ejemplo, el modelo predice que una forma de dosificación de liberación sostenida de 90 mgA proporcionará una C_{max} de 156 ng/ml y una C_{min} de 91,8 ng/ml. Por contraste, una cápsula oral de liberación inmediata proporcionaría una C_{max} de 155 ng/ml, pero una C_{min} de sólo 59 ng/ml. Por lo tanto, el modelo predice que una forma de dosificación de liberación sostenida que tiene 50% más de ziprasidona no aumentará significativamente la C_{max} pero si aumentará significativamente la C_{min} en comparación con una cápsula oral de liberación inmediata. -----

Además, la forma de dosificación de liberación sostenida provee concentraciones de ziprasidona en sangre (plasma) en estado estable calculadas que podrían permitir una administración una vez por día para algunas dosis de ziprasidona. La forma de dosificación de liberación sostenida que contiene 120 mgA de ziprasidona cuando se administra una vez por día provee una C_{min} de 25,1 ng/ml y una C_{max} de 148 ng/ml, estando ambas dentro del alcance de las concentraciones en sangre en estado estable deseadas para ziprasidona. Por contraste, se predice que una cápsula oral IR que contiene 120 mgA de ziprasidona proporciona

282
283

una C_{min} de 16,6 ng/ml, que es menos que la concentración de ziprasidona en sangre mínima deseada de 20 ng/ml. ----- Finalmente, los resultados del modelo fueron combinados luego para predecir la performance de formas de dosificación que tienen tanto partes de liberación inmediata (IR) como partes de liberación sostenida (SR). Los resultados del modelo para DF-2 fueron combinados con los resultados del modelo de C4 suponiendo que la respuesta de la dosis era simplemente lineal. Por ejemplo, la formulación "SR30+IR30" se corresponde con una forma de dosificación que tiene una parte de liberación sostenida de 30 mgA y una parte de liberación inmediata de 30 mgA, en donde la parte de liberación sostenida se comporta como DF-2 y la parte de liberación inmediata se comporta como C4. Los resultados del modelo se muestran en la Tabla 15, mostrándose los resultados calculados para una cápsula oral de liberación inmediata (C1) de 60 mgA para comparación: ----

Tabla 15 -----

Formulación SRmgA+IRmgA	Intervalo de dosificación	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)	AUC_{0-24} (h*ng/ml)	Relación C_{max}/C_{min}
SR30+IR30	BID	4,24	146	63,7	1340	2,29
SR30+IR45	BID	3,88	198	78,2	1750	2,57
SR30+IR60	BID	3,78	248	88,9	2180	2,78
SR40+IR30	BID	4,61	181	78,8	1520	2,1

243
1289

Formulación	Intervalo de dosificación	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	Relación C _{max} /C _{min}
SR40+IR45	BID	4,24	211	88,9	1930	2,37
SR40+IR60	BID	3,88	262	102	2340	2,57
SR60+IR30	BID	4,85	193	102	1870	1,89
SR60+IR45	BID	4,36	242	115	2280	2,1
SR60+IR60	BID	4,24	292	128	2690	2,28
SR90+IR30	BID	5,21	242	141	2400	1,72
SR90+IR45	BID	4,85	289	153	2810	1,89
SR120+IR30	BID	5,21	292	179	2930	1,63
C1(60 mgA)	BID	4	155	59	1360	2,63

(SR se corresponde con los parámetros derivados de DF-2 mientras que IR se corresponde con los parámetros derivados de C4).

Los resultados muestran que se predice que las formas de dosificación que tienen partes de liberación inmediata y partes de liberación sostenida lograrán una buena performance. Se predice que todas las formas de dosificación alcanzarán una C_{min} en estado estable de más de 50 ng/ml y una C_{max} de menos de 330 ng/ml. Se predice que varias de las formas de dosificación proporcionarán una C_{min} en estado estable mayor que 50 ng/ml y una C_{max} en estado



estable menor que 200 ng/ml: SR30+IR30; SR30+IR45; SR40+IR30; y SR60+IR30.

La Fig. 1 muestra concentraciones en sangre de ziprasidona calculadas del modelo de la forma de dosificación SR30+IR30. La línea entera muestra la concentración en sangre (plasma) de ziprasidona calculada después de la dosis inicial, mientras que la línea de rayas muestra la concentración en sangre (plasma) de ziprasidona en estado estable. La Fig. 2 muestra los resultados calculados para la forma de dosificación SR60+IR30. En ambos casos, se predice que las formas de dosificación alcanzarán una C_{min} en estado estable de más de 50 ng/ml y una C_{max} en estado estable de menos de 200 ng/ml. -----

Los términos y expresiones que se emplearon en la memoria que antecede se usan aquí como términos descriptivos y no limitativos, y no existe la intención, en el uso de tales términos y expresiones, de excluir equivalentes de las características mostradas y descriptas o partes de las mismas, reconociéndose que el alcance de la invención es definido y limitado solamente por las reivindicaciones siguientes. -----

REIVINDICACIONES -----

1. Una forma de dosificación oral de liberación sostenida que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de



ziprasidona y un medio de liberación sostenida para liberar por lo menos una parte de dicha ziprasidona, en donde después de la administración para alcanzar un estado estable, dicha forma de dosificación proporciona una concentración de ziprasidona en sangre mínima (C_{min}) en estado estable de por lo menos 20 ng/ml y una concentración de ziprasidona en sangre máxima (C_{max}) en estado estable de menos de 330 ng/ml.

2. ----Una forma de dosificación oral de liberación sostenida que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de ziprasidona, liberando dicha forma de dosificación no más de 90% en peso de dicha ziprasidona de dicha forma de dosificación durante las primeras 2 horas después de la administración a una zona de uso *in vitro*, en donde dicha forma de dosificación comprende por lo menos 30 mgA de ziprasidona y dicha zona de uso *in vitro* es 900 ml de un medio de disolución de una solución tampón intestinal simulada. -----

3. ----Una forma de dosificación oral de liberación sostenida que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de ziprasidona y un medio de liberación sostenida para liberar por lo menos una parte de dicha ziprasidona, en donde dicha

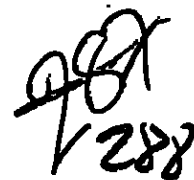


por lo menos una parte de dicha ziprasidona en dicho medio de liberación sostenida es por lo menos una de ziprasidona cristalina y ziprasidona combinada con una ciclodextrina.-

4. -La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en donde dicha forma de dosificación libera no más de 90% en peso de dicha ziprasidona de dicha forma de dosificación durante las primeras 2 horas después de la administración a una zona de uso *in vitro*, en donde dicha forma de dosificación comprende por lo menos 30 mgA de ziprasidona, y dicha zona de uso *in vitro* es 900 ml de un medio de disolución de una solución tampón intestinal simulada que consiste en 50 mM de NaH_2PO_4 con 2% en peso de lauril sulfato de sodio a pH 7,5 y 37°C. -----

5. -La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha forma de dosificación libera no más de 80% en peso de dicha ziprasidona durante las primeras 2 horas después de la administración a dicha zona de uso. -----

6. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha forma de dosificación libera no más de 70% en peso de dicha ziprasidona durante las primeras 2 horas después de la administración a dicha zona de uso. -----



7. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha forma de dosificación libera no más de 80% en peso de dicha ziprasidona durante las primeras 2 horas después de la administración a dicha zona de uso. -----
8. -La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tiempo para liberar por lo menos aprox. 80% en peso de dicha ziprasidona en dicha forma de dosificación es de por lo menos 4 horas.- ----
9. -La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tiempo para liberar por lo menos aprox. 80% en peso de dicha ziprasidona en dicha forma de dosificación es de por lo menos 6 horas.- ----
10. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde no más de 70% en peso de dicha ziprasidona es liberada en dicha zona de uso durante las primeras 2 horas después de la administración. -----
11. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde después de la administración a un paciente dos veces por día, dicha forma de dosificación proporciona una relación de estado estable entre dicha C_{max} y dicha C_{min} que es menor que 2,6. -----
12. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación

- 11, en donde dicha relación de estado estable entre dicha C_{max} y dicha C_{min} es menor que 2,4. -----
13. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicha relación de estado estable entre dicha C_{max} y dicha C_{min} es menor que 2,2. -----
14. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde después de la administración a un paciente una vez por día, dicha forma de dosificación proporciona una relación de estado estable entre dicha C_{max} y dicha C_{min} que es menor que 12. -----
15. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha relación de estado estable entre dicha C_{max} y dicha C_{min} es menor que 10. -----
16. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicha relación de estado estable entre dicha C_{max} y dicha C_{min} es menor que 8. -----
17. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde después de la administración a un paciente en el estado alimentado, dicha forma de dosificación proporciona una concentración de ziprasidona en sangre mínima (C_{min}) en estado estable de por lo menos 20 ng/ml. ----
18. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación



- 1 o 17, en donde dicha C_{min} es de por lo menos 35 ng/ml. -----
19. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicha C_{min} es de por lo menos 50 ng/ml. -----
20. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde después de la administración a un paciente en el estado alimentado, dicha forma de dosificación proporciona una concentración de ziprasidona en sangre máxima (C_{min}) en estado estable de menos de 330 ng/ml. -----
21. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 o 20, en donde dicha C_{max} es menor que 265 ng/ml. -----
22. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha C_{max} es menor que 200 ng/ml. -----
23. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha forma de dosificación proporciona un área de estado estable bajo la curva de concentración de ziprasidona en sangre versus tiempo durante doce horas después de la administración en el estado alimentado que es de por lo menos 240 ng-h/ml cuando se administra dos veces por día. -----
24. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una relación entre dicha C_{max} y dicha C_{min} es menor que la relación entre la concentración de ziprasidona



en sangre máxima en estado estable y la concentración de ziprasidona en sangre mínima en estado estable proporcionada por una cápsula oral de liberación inmediata de control administrada a la misma frecuencia de dosificación, consistiendo dicha cápsula oral de liberación inmediata de control esencialmente en clorhidrato de ziprasidona monohidrato, lactosa, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio, y conteniendo dicha cápsula oral de liberación inmediata de control la misma cantidad de ziprasidona que dicha forma de dosificación. -----

25. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación

2 o 3, en donde dicha forma de dosificación proporciona una relación entre una concentración de ziprasidona en sangre máxima (C_{max}) en estado estable y una concentración de ziprasidona en sangre mínima (C_{min}) en estado estable que es no mayor que la relación entre la concentración de ziprasidona en sangre máxima en estado estable y la concentración de ziprasidona en sangre mínima en estado estable proporcionada por una cápsula oral de liberación inmediata de control administrada a la misma frecuencia de dosificación, consistiendo dicha cápsula de liberación inmediata de control esencialmente en clorhidrato de

gdt
1292

ziprasidona monohidrato, lactosa, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio, y conteniendo dicha cápsula oral de liberación inmediata de control la misma cantidad de ziprasidona que dicha forma de dosificación. -----

26. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde dicha forma de dosificación proporciona una biodisponibilidad relativa de por lo menos 50% con respecto a una cápsula oral de liberación inmediata de control, consistiendo dicha cápsula oral de liberación inmediata de control esencialmente en una cantidad equivalente de ziprasidona activa en forma de clorhidrato de ziprasidona monohidrato, lactosa, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio. -----

27. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha ziprasidona es cristalina. -----

28. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 27, en donde un diámetro de partículas promedio de volumen ponderado de dicha ziprasidona cristalina es menor que aprox. 10 μ m. -----

29. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha ziprasidona es

- una forma de solubilidad mejorada. -----
30. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 29, en donde dicha ziprasidona es una forma de sal de alta solubilidad. -----
31. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 29, que comprende además una ciclodextrina.-
32. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un agente solubilizante. -----
33. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho agente solubilizante es una ciclodextrina. -----
34. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un inhibidor de precipitación. -----
35. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 34, en donde dicho inhibidor de precipitación es un polímero. -----
36. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 35, en donde dicho inhibidor de precipitación es seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, celulosa acetato ftalato,



celulosa acetato trimelitato, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa ftalato, y carboxi metil etil celulosa. -----

37. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 36, en donde dicho inhibidor de precipitación es hidroxipropilmetil celulosa acetato succinato. -----

38. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 35, en donde dicho inhibidor de precipitación está presente como un recubrimiento en dicha ziprasidona. -----

39. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende por lo menos una parte de dicha ziprasidona en una forma de solubilidad mejorada y un inhibidor de precipitación. -----

40. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, que comprende por lo menos 30 mgA de dicha ziprasidona. -----

41. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde por lo menos 5% en peso de dicha forma de dosificación es ziprasidona. -----

42. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde por lo menos 10% en peso de dicha ziprasidona es liberada dentro de la primera

994
1.295

- hora después de la administración a dicha zona de uso. -----
43. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 42, que comprende además una parte de liberación inmediata. -
44. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha forma de dosificación es un comprimido osmótico. -----
45. La forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha forma de dosificación es un comprimido de matriz. -----
46. -----Un método para tratar a un paciente que requiere ziprasidona, que comprende administrar la forma de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3. -----
47. --El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicha forma de dosificación es administrada sólo una vez por día. -----
48. --El método de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicha forma de dosificación es administrada por lo menos dos veces por día. -----
49. --El método de acuerdo con la reivindicación 48, en donde dicha forma de dosificación es administrada dos veces por día. -----

995
296

50. --El método de acuerdo con la reivindicación 49, en donde la dosis diaria es de por lo menos 40 mgA de ziprasidona.-

51. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 37, en donde dicho hidroxipropilmetil celulosa acetato succinato comprende el grado H y el grado M de dicho hidroxipropilmetil celulosa acetato succinato. -----

gab
247**RESUMEN** -----

Se provee una forma de dosificación oral sólida de liberación sostenida para el tratamiento de un trastorno psicótico, por ejemplo, esquizofrenia, en un mamífero, forma de dosificación oral que comprende ziprasidona en una cantidad efectiva para tratar a dicho trastorno psicótico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. -----

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2005 (10.03.2005)

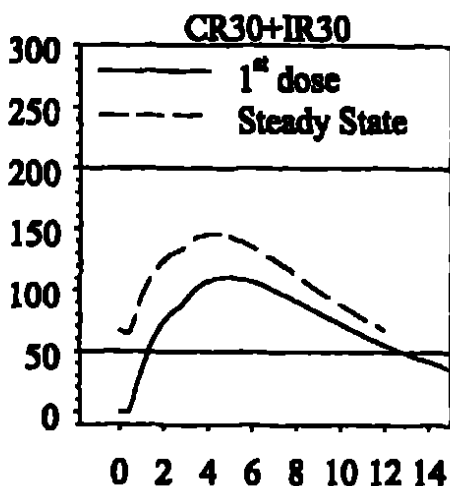
PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/020929 A3

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/20, 9/22, 9/28
- (21) International Application Number: PCT/US2004/028304
- (22) International Filing Date: 31 August 2004 (31.08.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Date: 60/499,484 2 September 2003 (02.09.2003) US
- (71) Applicants and
(72) Inventors: AHMED, Imran [US/US]; 32 Cardinal Road, East Lyme, CT 06333 (US). APPEL, Leah, Elizabeth [US/US]; 4051 Northcliff Drive, Bend, OR 97701 (US). BABCOCK, Walter, Christian [US/US]; 20050 Tumalo Road, Bend, OR 97701 (US). FRIESEN, Dwayne, Thomas [US/US]; 60779 Currant Way, Bend, OR 97702 (US). HERBIG, Scott, Max [US/US]; 39 Heritage Road, East Lyme, CT 06333 (US). LYON, David, Keith [US/US]; 20448 Klahani Drive, Bend, OR 97702 (US). SHAMBLIN, Sheri, L. [US/US]; 141 Hungman Hill Road, North Stonington, CT 06359 (US). SHANKER, Ravi, Mysore [US/US]; 600 Meridian Street Extension #816, Groton, CT 06340 (US). SMITHEY, Daniel, Tod [US/US]; 19009 Innes Market Road, Bend, OR 97701 (US). SUTTON, Steven, C. [US/US]; 14 Mitchell Drive, Niantic, CT 06357 (US). THOMBRE, Avinash, Govind [US/US]; 15 Mackinnon Place, East Lyme, CT 06340 (US). WATERMAN, Kenneth, C. [US/US]; 147 Great Neck Road, Waterford, CT 06385 (US).
- (74) Agents: GROLZ, Edward, W. et al.; Scully, Scott, Murphy & Prosser, 400 Garden City Plaza, Garden City, NY 11530 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,

[Continued on next page]

(54) Title: SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORMS OF ZIPRASIDONE



(57) Abstract: A sustained release solid oral dosage form for treatment of a psychotic disorder, for example schizophrenia, in a mammal is provided, which oral dosage form comprises ziprasidone in an amount effective in treating said psychotic disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

WO 2005/020929 A3



249

TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(B4) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
25 August 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/28304

2954
300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 9/20, 9/22, 9/28

US CL : 424/464, 465, 468, 469, 470, 471, 472, 474, 489

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/464, 465, 468, 469, 470, 471, 472, 474, 489

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,046,177 A (STELLA et al.) 04 April 2000 (04.04.2000), see abstract; column 9, lines 49-64; column 13, lines 32-36; column 17; column 19-20; and column 23, lines 52-53.	1-26, 31-33, 37-50
Y	EP 0 965 343 A2 (Pfizer Products Inc.) 22 December 1999 (22.12.1999), see abstract, pages 3 and 5.	27-30
Y	US 2002/0009494 A1 (CURATOLO et al.) 24 January 2002 (24.01.2002), see abstract, paragraphs 0017, 0032, 0060, and 0072.	34-36, 51



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents	"T"
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

26 April 2005 (26.04.2005)

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Communications of Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

Date of mailing of the international search report

11 JUL 2005

Authorized Officer

S. Ryan

Telephone No. (703) 308-1235

301

300



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION () MODELO DE UTILIDAD ()	(/)	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(/)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(/)	()
-Descripción de la invención.	(/)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(/)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(/)	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 06018322 00000000 Folios: 299
Fecha (MM): 2006-02-23 18:03:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 176 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

302
304

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

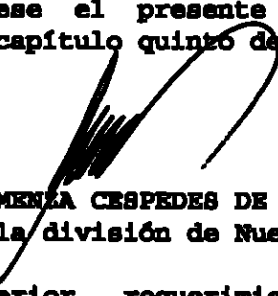
REFERENCIA Radicación No. 6 18322
Solicitud internacional US2004/028304
Fecha inicio fase nacional 02/04/2006
Trámite 11
Evento 378
Actuación 430
Oficio No. 4319

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 ABR. 2006
jramos