

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 215**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2007 E 07717465 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 1976491**

54 Título: **Sistemas de administración de fármacos que comprenden un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT3 débilmente básico y ácidos orgánicos**

30 Prioridad:

**27.01.2006 US 762750 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.03.2015**

73 Titular/es:

**APTALIS PHARMATECH, INC. (100.0%)  
845 Center Drive  
Vandalia, OH 45377 , US**

72 Inventor/es:

**VENKATESH, GOPI, M.;  
LAI, JIN-WANG y  
VYAS, NEHAL, H.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 531 215 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistemas de administración de fármacos que comprenden un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> débilmente básico y ácidos orgánicos

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. N° 60/762.750 presentada el 27 de enero de 2006.

### Campo técnico

La presente invención se refiere a formas de dosificación de liberación modificada que comprenden poblaciones de perlas de liberación pulsátil controlada que comprenden un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 y una solubilidad no superior a 200 µg/ml a un pH de 6,8, y uno o más ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. La forma de dosificación presenta perfiles de liberación de principio activo y de ácido orgánico comparables tras un retardo predeterminado (tiempo de retardo), siendo la disolución medida mediante la metodología de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) usando un medio de disolución bifásico (2 primeras horas en HCl 0,1 N seguido del ensayo en un tampón a pH 6,8). De acuerdo con otro aspecto de la invención, se desvelan sistemas de administración de fármacos orales a perfiles PK (farmacocinéticos, es decir, concentración en plasma-tiempo) diana adecuados para una pauta de dosificación de una vez al día.

### Antecedentes de la invención

Muchos agentes terapéuticos son más eficaces cuando se vuelven disponibles a velocidades constantes en, o cerca de, los sitios de absorción. La absorción de agentes terapéuticos que se vuelven disponibles de este modo, en general, produce concentraciones en plasma deseadas que conducen a una eficacia máxima y a unos mínimos efectos secundarios tóxicos. Se ha invertido un gran esfuerzo en el desarrollo de sistemas sofisticados de administración de fármacos tales como dispositivos osmóticos para la aplicación oral. Sin embargo, existen casos en los que no se desea mantener un nivel constante en sangre de un fármaco. Por ejemplo, un objetivo importante de la cronoterapia para enfermedades cardiovasculares es administrar el fármaco a concentraciones superiores durante el tiempo en el que más se necesitan, por ejemplo, las primeras horas de la mañana, y a concentraciones inferiores cuando la necesidad es menor, por ejemplo, durante las últimas horas de la tarde y las primeras horas de sueño. Además de un sistema de administración de fármacos diseñado adecuadamente, el momento de la administración es igualmente importante. Se puede calcular el perfil farmacocinético único necesario usando técnicas de simulación y modelización por ordenador basadas en el conocimiento de parámetros farmacocinéticos, de la solubilidad, de la absorción a lo largo del tracto gastrointestinal y de la semivida de eliminación.

Mientras la forma de dosificación farmacéutica administrada por vía oral pasa a través del tracto digestivo humano, el fármaco se debe liberar desde la forma de dosificación y estar disponible en forma de solución en o cerca del sitio para que se produzca la absorción desde el tracto gastrointestinal (GI). La velocidad a la que el fármaco pasa a la solución y se libera de una forma de dosificación es importante para la cinética de absorción del fármaco. La forma de dosificación y, por lo tanto, el principio activo se somete a valores de pH variables durante el tránsito, es decir, a valores de pH que varían de aproximadamente 1,2 (el pH estomacal durante el ayuno, pero que puede variar entre 1,2 y 4,0 tras el consumo de alimentos) a aproximadamente 7,4 (pH biliar: 7,0-7,4 y pH intestinal: 5 a 7). Por otra parte, el tiempo de tránsito de una forma de dosificación en las distintas partes del tracto digestivo puede variar significativamente en función de su tamaño y de las condiciones locales. Otros factores que influyen en la absorción del fármaco incluyen las propiedades fisicoquímicas de la propia sustancia farmacológica, tales como pKa, solubilidad, energía cristalina y superficie específica. Las condiciones locales predominantes que desempeñan un papel importante incluyen las propiedades de contenido luminal (pH, tensión superficial, volumen, agitación y capacidad de tamponamiento) y los cambios posteriores a la ingestión de alimentos. Por consiguiente, suele ser difícil conseguir la liberación del fármaco a velocidades constantes.

Los fármacos básicos y ácidos presentan perfiles de solubilidad dependientes del pH que varían en más de 2 órdenes de magnitud en el intervalo de pH fisiológico. Los candidatos más difíciles con los que trabajar son los principios farmacéuticamente activos débilmente básicos, que son prácticamente insolubles a un pH > 6 y requieren dosis altas para ser terapéuticamente eficaces. Al entrar en la región intestinal, parte del fármaco liberado de la forma de dosificación puede precipitar en el entorno de pH hostil, a menos que la velocidad de absorción sea mayor que la velocidad de liberación del fármaco. Como alternativa, el fármaco puede permanecer en estado de solución sobresaturada facilitado por la presencia de sales biliares y lecitina en el intestino. En la técnica anterior, se ha hecho evidente una sobresaturación de más de un orden de magnitud superior a la solubilidad acuosa. En el caso de la precipitación, hay pruebas de redisolución para la absorción a una fase más lenta. El documento US 2005/0238717 describe una forma de dosificación de liberación prolongada de ondansetrón que comprende un aminoácido como solubilizador del fármaco. El comprimido muestra un perfil de liberación lineal durante un período prolongado de tiempo.

Se han aplicado, con un éxito limitado, membranas poliméricas funcionales que comprenden combinaciones adecuadas de polímeros sintéticos tales como polímeros hidrosolubles (por ejemplo, povidona), insolubles en agua (por ejemplo, etilcelulosa insoluble a valores de pH fisiológicos), gastrosolubles (por ejemplo, Eudragit EPO) o enterosolubles (por ejemplo, ftalato de hipromelosa con resistencia gástrica), en núcleos de comprimidos o 5 microgránulos que comprenden el principio activo y uno o más solubilizantes para lograr la liberación del fármaco a velocidades constantes. Se ha descrito el desarrollo de composiciones farmacéuticas de principios activos altamente hidrosolubles a valores de pH ácidos o básicos usando ácidos tamponadores farmacéuticamente aceptables, sales de ácido tampón y mezclas de los mismos, para proporcionar la liberación del fármaco a velocidades 10 sustancialmente constantes. Se han usado ácidos orgánicos para mejorar la biodisponibilidad, para reducir la variabilidad entre sujetos y en un sujeto, y para minimizar el efecto de los alimentos en los principios activos farmacéuticos débilmente básicos. También se han descrito en la literatura formas de dosificación multiparticuladas que comprenden fármacos débilmente básicos para proporcionar perfiles de liberación prolongada. Por lo general, dichas formas de dosificación se obtienen mediante granulación o formación de capas del fármaco con uno o más ácidos orgánicos y recubrimiento con una combinación de polímeros insolubles en agua, hidrosolubles o entéricos. 15

Aunque la liberación del fármaco en dichas divulgaciones se pudo prolongar moderadamente, estas tienen dos desventajas, que son la incapacidad para mantener un perfil en plasma adecuado para realizar una pauta de dosificación de una vez al día y una formación *in situ* de la forma salina de parcial a completa, creando así una nueva entidad química. Incluso recubriendo los núcleos que contenían ácidos orgánicos con una membrana 20 polimérica de liberación sostenida, el sistema de administración no pudo prolongar la liberación de ácido para la disolución continua y la absorción resultantes del principio activo para proporcionar niveles en plasma adecuados a las 24 horas después de la ingestión oral. Además, se sabe que muchos fármacos débilmente básicos forman sales en presencia de ácidos orgánicos, especialmente cuando se disuelven en disolventes comunes para la estratificación del fármaco o durante la granulación. Incluso en formas de dosificación en las que el ácido orgánico y las capas de fármaco están separados por una membrana de liberación sostenida (LS), la formulación de capas de fármaco contiene un ácido orgánico. Por consiguiente, el principio activo en la dosis final existe en forma de sal 25 parcial o totalmente neutralizada. Esto no es una situación aceptable desde el punto de vista regulador. Los organismos reguladores pueden considerar a estos principios activos nuevas entidades farmacológicas. Así pues, existe la necesidad no cubierta desarrollar sistemas de administración de fármacos que comprendan fármacos débilmente básicos con un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 y que requieran altas dosis y ácidos orgánicos en una forma invariable para liberar los principios activos con el fin de mantener las concentraciones en plasma diana de  $C_{máx}$  y  $C_{mín}$  para que sean aptas para pautas de dosificación de una vez al día. Tras amplias investigaciones, se descubrió, sorprendentemente, que esta necesidad no cubierta se puede satisfacer evitando que el ácido orgánico y el agente activo débilmente básico entren en contacto entre sí para formar una sal durante el 30 procesamiento y/o en la forma de dosificación durante el almacenamiento, antes de verterlos en un medio de disolución *in vitro* o antes de su administración oral. Esto se podría conseguir mediante la aplicación de una membrana de LS que controle la velocidad de disolución entre la capa de ácido situada sobre los núcleos inertes y la capa de fármaco aplicada sobre los núcleos que contienen ácido para aislar estos dos componentes, y así como una membrana de LS y/o LPC (de recubrimiento de tiempo de retardo) sobre las perlas de LI con el fin de sincronizar la liberación del ácido con la del fármaco. 40

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y métodos para la creación de sistemas de administración pulsátil que consisten en evitar que un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico, que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 y una solubilidad no superior a 200 µg/ml a un pH de 6,8, y un ácido orgánico farmacéuticamente aceptables entren en 45 contacto para formar un compuesto de adición de ácidos. Además, las formas de dosificación descritas en el presente documento proporcionan perfiles de liberación de fármaco diana mediante la solubilización del fármaco antes de su liberación en el medio intestinal hostil en el que el fármaco es prácticamente insoluble, mejorando así la probabilidad de alcanzar una concentración en plasma aceptable 24 horas después de la dosificación para que sea adecuada para una pauta de dosificación de una vez al día. La invención es particularmente útil, como se describe en la solicitud de patente provisional N<sup>o</sup> de serie 60/762.766, para proporcionar formas de dosificación para una 50 pauta de dosificación de una o dos veces al día de agentes terapéuticos que contienen nitrógeno (N) débilmente básicos que tienen un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 (normalmente solubles a valores de pH ácidos, pero poco solubles a prácticamente insolubles a valores de pH neutros y alcalinos) y una semivida de eliminación de aproximadamente 2 horas o superior, mediante la administración del principio activo en forma de solución en todo el tracto gastrointestinal. 55

Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica multiparticulada que contiene una o más poblaciones de perlas recubiertas que comprenden un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico con una solubilidad no superior a aproximadamente 200 µg/ml, más particularmente no superior a 100 µg/ml a pH 6,8 y una proporción de la dosis óptima más alta con respecto a la solubilidad a pH 6,8 de al menos aproximadamente 100. Por ejemplo, la pauta de dosificación para el ondansetrón, el principio activo de Zofran<sup>®</sup> (comprimido de LI) con una solubilidad de aproximadamente 0,05 mg/ml a pH 6,8, 60 normalmente, es de 8 mg dos veces o tres veces al día, y la dosis óptima más alta es de 16 o 24 mg, siendo la 65

proporción de la dosis óptima más alta (mg) con respecto a la solubilidad (mg/ml) a pH 6,8 de 320. La composición multiparticulada preparada de acuerdo con un aspecto de la presente invención comprenderá núcleos que contienen ácidos orgánicos recubiertos con una membrana de LS (de liberación sostenida o de barrera), en los que un agente terapéutico débilmente básico con un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 se estratifica y se recubre además con una membrana de LS y/o una membrana de tiempo de retardo de manera que tanto el ácido orgánico como el agente terapéutico débilmente básico presentan perfiles de liberación de fármaco comparables.

Las composiciones multiparticuladas preparadas de acuerdo con un aspecto de la presente invención comprenden una o más poblaciones de perlas recubiertas que presentan perfiles de liberación del material compuesto tanto del ácido orgánico como del agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico similares cuando se ensaya la disolución usando el Aparato 1 (cestas a 100 rpm) o el Aparato 2 (paletas a 50 rpm) de la Farmacopea de Estados Unidos y una metodología de disolución bifásica (ensayos en 700 ml de HCl 0,1 N (ácido clorhídrico) durante las 2 primeras horas y, posteriormente, en 900 ml a pH 6,8 obtenidos mediante la adición de 200 ml de un modificador de pH). Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica multiparticulada que comprende una o más poblaciones de perlas recubiertas que presentan el perfil de liberación de ácido que es, más particularmente, más lento que el del principio activo débilmente básico con el fin de evitar que quede principio activo sin disolver en el interior de las perlas recubiertas.

Una composición farmacéutica multiparticulada de acuerdo con un aspecto de la invención comprende poblaciones de perlas recubiertas de un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico con un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14, que comprende:

a) una partícula de núcleo que contiene ácido (cristal, microgránulo, perla y similares de ácido orgánico);

b) una barrera o una membrana de liberación sostenida sobre la partícula de núcleo que contiene un ácido que comprende un polímero insoluble en agua o un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero hidrosoluble o entérico;

c) un fármaco débilmente básico estratificado sobre la partícula de núcleo que contiene ácido recubierta con la barrera y, opcionalmente, provisto de una capa de sellado protectora para formar una perla de liberación inmediata (de LI);

d) si se proporcionan perlas de LS, una membrana de recubrimiento de LS sobre la perla de LI que comprende un polímero insoluble en agua o un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero hidrosoluble que forma una perla de LS; y/o

e) si se proporcionan perlas de LPC, una membrana de recubrimiento de tiempo de retardo sobre la perla recubierta de LS que comprende una combinación de un polímero insoluble en agua y entérico para formar una perla de liberación pulsátil controlada (LPC).

Por lo general, las composiciones de acuerdo con aspectos particulares de la invención presentan perfiles de liberación diana o deseados tanto del principio activo como del ácido orgánico tras un tiempo de retardo predeterminado de al menos 2 horas cuando se ensaya la liberación de fármaco y/o de ácido orgánico usando la metodología de disolución bifásica descrita anteriormente.

Una composición farmacéutica de un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico con una solubilidad no superior a aproximadamente 200 µg/ml a pH 6,8 y una proporción de la dosis óptima más alta con respecto a la solubilidad a pH 6,8 no inferior a aproximadamente 100, tal como la del clorhidrato de ondansetrón dihidratado, se puede preparar usando las poblaciones de perlas correspondientes para rellenar una cápsula de gelatina dura o formar un comprimido convencional o un CBD (comprimido bucodispersable) de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención .

Una composición farmacéutica de un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico en forma de CBD preparada de acuerdo con otra realización de la presente invención se desintegra en contacto con la saliva de la cavidad bucal en aproximadamente 60 segundos formando una suspensión suave y fácil de tragar (sin regusto arenoso ni calcáreo). La composición farmacéutica de un principio activo farmacéutico débilmente básico en forma de CBD puede comprender una o más poblaciones de perlas recubiertas con un tamaño medio de partícula no superior a aproximadamente 400 µm, tales como microcápsulas de sabor enmascarado que comprenden núcleos que contienen fármaco (cristales, granulados, microgránulos, perlas y similares), perlas de LS y poblaciones de perlas de liberación pulsátil controlada (LPC) que comprenden núcleos que contienen ácido recubiertos de LS. El enmascaramiento del sabor se puede lograr mediante cualquiera de las divulgaciones de la técnica anterior bien conocidas.

El CBD también puede incluir microgránulos de rápida dispersión con un tamaño medio de partícula no superior a aproximadamente 400 µm, o en algunas realizaciones, no superior a aproximadamente 300 µm, que comprenden un disgregante (por ejemplo, crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada) y un alcohol de azúcar (por ejemplo, manitol),

un sacárido (por ejemplo, lactosa) o una combinación de los mismos, teniendo cada uno un tamaño medio de partícula no superior a aproximadamente 30 µm y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables usados normalmente en las formulaciones de CBD, en concreto, aromatizantes, un edulcorante, agentes colorantes y agentes disgregantes adicionales.

- 5 El CBD de acuerdo con una realización presenta las siguientes propiedades:
- 1) se desintegra en contacto con la saliva de la cavidad oral en aproximadamente 60 segundos formando una suspensión suave y fácil de tragar que comprende partículas de sabor enmascarado y/o recubierta (perlas de LS y/o LPC);
  - 10 2) las partículas de sabor enmascarado, si están presentes, proporcionan una liberación rápida, sustancialmente completa, de la dosis tras entrar en el estómago (por ejemplo, normalmente, superior al aproximadamente 50 % en aproximadamente 60 minutos);
  - 15 3) las partículas recubiertas (perlas de LS y/o LPC) proporcionan una liberación prolongada del principio activo para la absorción continuada a lo largo del tracto gastrointestinal.

20 El CBD de acuerdo con una realización comprende micropartículas de sabor enmascarado que demuestran un enmascaramiento del sabor eficaz mediante la liberación no superior al 10 % en aproximadamente 3 minutos (el tiempo de residencia típico más largo previsto para el CBD en la cavidad bucal) cuando se ensaya la disolución en fluido salival simulado (pH ~ 6,8), mientras que liberan no menos del aproximadamente 50 % de la dosis en aproximadamente 60 minutos cuando se ensaya en disolución HCl 0,1 N.

25 De acuerdo con ciertas realizaciones, los microgránulos de rápida dispersión y las perlas recubiertas (perlas de LI, LS y/o LPC sabor enmascarado) de uno o más principios activos débilmente básicos pueden estar presentes en la proporción en peso de aproximadamente 6:1 a 1:1, más particularmente de aproximadamente 4:1 a 2:1, para lograr una sensación en la boca suave (no arenosa). De acuerdo con otras ciertas realizaciones, las perlas recubiertas (perlas de LI, LS y/o LPC sabor enmascarado) de uno o más principios activos débilmente básicos pueden estar

30 recubiertas con un recubrimiento comprimible (por ejemplo, recubrimiento de lecho fluido con una dispersión acuosa plastificada de etilcelulosa) con el fin de minimizar la fractura de la membrana durante la compresión con microgránulos de rápida dispersión.

35 Una composición farmacéutica de un principio activo farmacéutico débilmente básico en forma de comprimido convencional de acuerdo con otra realización de la presente invención puede comprender una o más poblaciones de perlas, tales como perlas de LI (cristales, granulados, microgránulos, perlas y la similares) y perlas de LS y/o perlas de LPC que comprenden núcleos que contienen ácido recubiertos de LI. La composición farmacéutica de un principio farmacéutico activo débilmente básico en forma de comprimido convencional se desintegra en las perlas que la constituyen (partículas de sabor enmascarado, perlas de LS recubiertas y/o perlas de LPC) tras la ingestión

40 oral en aproximadamente 10 minutos. El comprimido convencional también puede incluir excipientes farmacéuticamente aceptables usados normalmente en formulaciones de comprimidos desintegración tales como diluyentes compresibles, cargas, agentes colorantes y, opcionalmente, un lubricante.

45 El comprimido convencional preparado de acuerdo con una realización presenta las siguientes propiedades:

- 1) se desintegra tras la ingestión oral en aproximadamente 10 minutos en partículas de LI y/o partículas recubiertas (perlas de LS y/o LPC);
- 50 2) las partículas de LI, si están presente, proporcionan una liberación rápida, sustancialmente completa, (por ejemplo, superior al aproximadamente 95 %) de la dosis en aproximadamente 60 minutos, más particularmente en aproximadamente 30 minutos tras entrar en el estómago;
- 55 3) las perlas de LS y/o LPC proporcionan una liberación prolongada del principio activo para la absorción continua a lo largo del tracto gastrointestinal (GI).

Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica multiparticulada que comprende una o más poblaciones de perlas recubiertas que comprenden uno o más agentes terapéuticos débilmente básicos que tienen una semivida de eliminación de aproximadamente 2 horas o superior, en la que el principio activo está

60 estratificado sobre los núcleos que contienen ácido orgánico recubiertos de LS. El sistema de administración pulsátil desarrollado de acuerdo con dicho aspecto de la presente invención puede comprender poblaciones de perlas de LI, de perlas de LS y de perlas de liberación pulsátil controlada (LPC). Los núcleos que contienen ácido orgánico recubiertos de LS normalmente se preparan estratificando un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fumárico) sobre las partículas inertes (por ejemplo, esferas de azúcar) de una solución de aglutinante polimérico y recubiertas con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa, con una viscosidad de aproximadamente 10 mPa.s (10 cps))

65 solo o en combinación con un polímero hidrosoluble (por ejemplo, polivinilpirrolidona, povidona K-25 o polietilenglicol, PEG 400) o un polímero entérico (por ejemplo, ftalato de hipromelosa, HPMCP o HP-55). La

5 población de perlas de LI que comprende los núcleos recubiertos de LS que contienen ácido se preparan  
 10 estratificando el fármaco sobre núcleos recubiertos de LS que contienen ácido de una solución de aglutinante  
 15 polimérico y proporcionando una capa de sellado protectora de Opadry Clear. Las poblaciones de perlas de LS y  
 20 LPC se preparan recubriendo las perlas de LI con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) solo o en  
 25 combinación con un polímero hidrosoluble (por ejemplo, PVP K-25 o PEG 400). De acuerdo con un aspecto de la  
 30 invención, cada población de perlas de LS o LPC libera tanto el fármaco como el ácido a velocidades comparables,  
 35 como perfiles de liberación rápida o de liberación sostenida tras un tiempo de retardo predeterminado (por ejemplo,  
 40 un tiempo de retardo de hasta 10 horas) tras la administración oral. Las perlas de LI, si se incluyen en la forma de  
 45 dosificación (cápsula o comprimido convencional o comprimido bucodispersable), pueden comprender el fármaco  
 50 estratificado directamente sobre los núcleos inertes y recubierto con una capa de sellado de protección o una  
 55 membrana de enmascaramiento del sabor, que forma parte de la dosis total, proporcionando la absorción rápida  
 60 (una dosis en bolo) tras la administración oral.

15 También se proporciona un método de fabricación de una composición farmacéutica multiparticulada en el que un  
 20 sistema de administración desarrollado de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención comprende  
 25 uno o más principios farmacéuticos activos débilmente básicos en cantidades suficientes para su administración por  
 30 vía oral a un paciente a la pauta de dosificación de una vez al día prescrita para proporcionar eficacia terapéutica.

20 El método de fabricación de una composición farmacéutica multiparticulada de acuerdo con realizaciones  
 25 particulares incluye la estratificación de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como ácido fumárico, de  
 30 una solución de aglutinante polimérico sobre partículas inertes seleccionadas del grupo que consiste en esferas de  
 35 azúcar y esferas de celulosa. Se puede usar el recubrimiento de lecho fluido o en bandeja para aplicar el ácido  
 40 orgánico y la solución de aglutinante polimérico. De acuerdo con otras realizaciones, las partículas de núcleo pueden  
 45 ser cristales con una distribución del tamaño de partícula deseada, microgránulos, gránulos o perlas que contienen  
 50 uno o más ácidos orgánicos. De acuerdo con ciertas realizaciones, los microgránulos, gránulos con forma de esfera  
 55 extruidos o microcomprimidos comprimidos comprenden uno o más ácidos orgánicos, un aglutinante polimérico, que  
 60 confiere características elásticas a los microgránulos secos, cargas hidrófilas/diluyentes y, opcionalmente, un  
 65 aromatizante, un edulcorante y/o un disgregante. Estas partículas que contienen ácidos orgánicos se recubren con  
 una barrera de membrana de polímero de LS (liberación sostenida) que comprende un polímero insoluble en agua  
 (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 10 mPa.s (10 cps)) solo o en combinación con un polímero  
 hidrosoluble (por ejemplo, polivinilpirrolidona o polietilenglicol) o un polímero entérico (por ejemplo, ftalato de  
 hipromelosa (HPMCP o HP-55)). Los polímeros insolubles en agua e hidrosolubles o entéricos pueden estar  
 presentes en una proporción en peso de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50, más concretamente de  
 aproximadamente 90:10 a 60:40, y el espesor de la membrana puede variar del aproximadamente 3 % al 50 %, más  
 particularmente del aproximadamente 5 % al 30 % en peso de acuerdo con realizaciones particulares.

40 De acuerdo con realizaciones particulares, se aplican uno o más fármacos débilmente básicos sobre las partículas  
 45 recubiertas de LS que contienen ácido de una solución de aglutinante polimérico y, además, se aplica una capa de  
 50 sellado de protección con un polímero hidrófilo (por ejemplo, Pharmacoat™ 603 o Opadry® Clear) en las perlas de  
 55 capas de fármaco para producir perlas de LI. La carga de ácido orgánico o de fármaco depende las propiedades  
 60 fisicoquímicas, así como de las propiedades farmacológicas de los principios activos débilmente básicos elegidos  
 65 para el desarrollo, y el fármaco y el ácido orgánico pueden estar presentes en una proporción en peso de  
 aproximadamente 5:1 a 1:10, o más particularmente de aproximadamente 3: 1 a 1:3 dependiendo de si los cristales  
 de ácido orgánicos o los núcleos que contienen ácidos orgánicos se usan de acuerdo con ciertas realizaciones.

45 De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, las perlas de LI que comprenden núcleos recubiertos  
 50 de LS que contienen ácido están recubiertas con una barrera de membrana de polímero de LS que comprende un  
 55 polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 10 mPa.s (10 cps)) solo o en  
 60 combinación con un polímero hidrosoluble (por ejemplo, polivinilpirrolidona o polietilenglicol). Los polímeros  
 65 insolubles en agua e hidrosolubles pueden estar presentes en una proporción en peso de aproximadamente 95:5 a  
 aproximadamente 50:50, más particularmente de aproximadamente 90:10 a 60:40, y el espesor de la membrana  
 puede variar del aproximadamente 3 % al 50 %, más particularmente del aproximadamente 5 % al 30 % en peso de  
 acuerdo con realizaciones particulares.

55 De acuerdo con otras realizaciones de la presente invención, las perlas de LS que comprenden perlas con capas de  
 60 fármaco están recubiertas con una membrana de tiempo de retardo que comprende una combinación de un  
 65 polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 10 mPa.s (10 cps)) y un polímero  
 entérico (por ejemplo, ftalato de hipromelosa (HPMCP o HP-55)) para producir perlas de LPC. De acuerdo con otras  
 ciertas realizaciones, los polímeros insolubles en agua y entéricos pueden estar presentes en una proporción en  
 peso de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:4, más particularmente de aproximadamente 3:1 a 1:1, y el  
 espesor de la membrana puede variar del aproximadamente 5 % a 60 %, más particularmente del aproximadamente  
 15 % al 50 % en peso de acuerdo con realizaciones particulares.

65 Por lo general, los sistemas poliméricos funcionales que se aplican a partir de composiciones acuosas o basadas en  
 disolventes contienen plastificantes a concentraciones adecuadas. La forma de dosificación final puede ser una  
 cápsula de liberación modificada (LM), un comprimido estándar (convencional) o un comprimido bucodispersable

(CBD) que comprenda una población de perlas esféricas recubiertas que contengan la sustancia activa sola o una combinación de dos o más poblaciones de perlas recubiertas para proporcionar concentraciones en plasma diana adecuadas para una pauta de dosificación de una vez al día. Por ejemplo, una forma de dosificación de una vez al día de un principio activo con una semivida de eliminación de aproximadamente 7 horas puede contener una mezcla de una población de perlas de LI, que permita la liberación inmediata, una segunda población de perlas de LPC con un tiempo de retardo más corto (de aproximadamente 3-4 horas), que permita una liberación rápida retardada, y una tercera población de perlas de LPC con un tiempo de retardo más prolongado (de aproximadamente 7-8 horas), que normalmente permita un perfil de liberación sostenida, retardada, durante aproximadamente 8-12 horas, para mantener concentraciones en plasma aceptables a las 24 horas, aumentando así la seguridad, la eficacia terapéutica y el cumplimiento del paciente, al tiempo que se reduce el coste del tratamiento. Como alternativa, la forma de dosificación final puede comprender una población de perlas de LI y una segunda población de perlas de LPC con un tiempo de retardo de aproximadamente 7-8 horas, seguido de un perfil de liberación sostenida durante 10-12 horas. El tiempo de retardo alcanzable depende de la composición y del espesor del recubrimiento de barrera, así como de la composición y del espesor del recubrimiento de tiempo de retardo. Los factores específicos que pueden afectar a la obtención de formas de dosificación de una vez al día óptimas incluyen, pero sin limitación, pKa del agente terapéutico (y su solubilidad por encima de un pH de 6,0), semivida de eliminación y mejora de la solubilidad en una solución acuosa de un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido aspártico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, y similares.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, también se proporciona un método de fabricación de una composición multiparticulada que comprende un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 y una solubilidad no superior a 200 µg/ml a un pH de 6,8. El método puede comprender las etapas de:

- a) preparar partículas de núcleo (cristales con una distribución del tamaño de partícula de 20-500 µm, más particularmente de 100-300 µm, perlas o microgránulos) de uno o más ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables;
- b) recubrir estos núcleos que contienen ácido con un polímero insoluble en agua o un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero hidrosoluble o un polímero entérico con el fin de programar la liberación del ácido para una ganancia de peso del aproximadamente 3 % al 50 %;
- c) estratificar dicho agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico de una solución de aglutinante polimérico y aplicar una capa de sellado protectora sobre las perlas estratificadas con el fármaco para producir perlas de LI;
- d) aplicar un recubrimiento de barrera (de liberación sostenida) de un polímero insoluble en agua o un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero hidrosoluble para una ganancia de peso del aproximadamente 3 % al 30 % para producir perlas de LS;
- e) aplicar un recubrimiento de tiempo de retardo de una combinación de polímeros insolubles en agua y entéricos en una proporción en peso de aproximadamente 10:1 a 1:4 para una ganancia de peso del aproximadamente 10 % al 60 % en peso de la perla recubierta para producir perlas de LPC; y
- f) usar para rellenar cápsulas de gelatina dura o comprimir en forma de comprimidos convencionales/comprimidos bucodispersables (CBD, tras mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables, una o más poblaciones de perlas (por ejemplo, una combinación de perlas de LI, perlas de LS y/o perlas de LPC en una proporción deseada).

La composición que comprende uno o más poblaciones de perlas (por ejemplo, una combinación de poblaciones de perlas de LI y LPC) puede presentar las siguientes propiedades:

- a) la composición se desintegra en contacto con la saliva de la cavidad oral formando una suspensión suave y fácil de tragar (si está en forma de CBD) o se desintegra en aproximadamente 10 minutos tras su ingestión oral (si está en forma de comprimido convencional o de cápsula);
- b) las perlas de LI, si tienen enmascaramiento del sabor, liberan rápidamente la dosis tras entrar en el estómago (por ejemplo, normalmente, más del aproximadamente 50 %, más particularmente más del aproximadamente 75 %, en aproximadamente 60 minutos);
- c) las perlas de LS o LPC liberan el fármaco durante un período de aproximadamente 4 a 20 horas en sincronización con la del ácido orgánico tras un retardo predeterminado (por ejemplo, de hasta aproximadamente 10 horas) tras la administración oral;
- d) el perfil de liberación del fármaco compuesto de la composición es similar al perfil de liberación de fármaco diana *in vitro*/concentración en plasma *in vivo* para que sea adecuado para una pauta de dosificación de una vez al día.

Estas y otras realizaciones, ventajas y características de la presente invención se aclararán cuando se proporcionen las descripciones detalladas y los ejemplos en apartados posteriores.

### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra los perfiles de pH-solubilidad para (a) clorhidrato de ondansetrón, (b) carvedilol, (c) dipiridamol

y (d) clonazepam.

La Figura 2 ilustra una sección transversal de un núcleo recubierto de LS que contiene ácido orgánico de acuerdo con un aspecto de la invención.

5 La Figura 3 ilustra una sección transversal de una perla de LPC que comprende un núcleo recubierto de LS que contiene ácido orgánico de acuerdo con un aspecto particular de la invención.

La Figura 4 ilustra la liberación de ácido fumárico a partir de cristales de ácido recubiertos de LS del Ejemplo 1A.

10 La Figura 5 ilustra la liberación del ácido y del clorhidrato de ondansetrón a partir de perlas de LPC del Ejemplo 1C.

15 La Figura 6 ilustra la concentración en plasma simulada - perfiles en el tiempo de la formulación de LM de clorhidrato de ondansetrón una vez al día frente al comprimido real de LI de clorhidrato de ondansetrón 8 mg dos veces al día.

La Figura 7 ilustra los perfiles de liberación de clorhidrato de ondansetrón de perlas de LPC del Ejemplo 3.

20 La Figura 8 muestra los perfiles de liberación de ácido fumárico y clorhidrato de ondansetrón a partir de perlas de LS (Nº de lote 1084-060) recubiertas con EC-10/PEG 400 60/40 al 5 y 10 % del Ejemplo 3.

La Figura 9 ilustra los perfiles de liberación del clorhidrato de ondansetrón de perlas de LPC del Ejemplo 4.

25 La Figura 10 ilustra los perfiles de liberación del clorhidrato de ondansetrón a partir de cápsulas de LM que comprenden perlas de LI y LPC en una proporción de 35/65 en peso del Ejemplo 5.

### Descripción detallada de la invención

30 Todos los documentos citados, en su parte pertinente, se incorporan en el presente documento por referencia. La mención de cualquier documento no se debe interpretar como una suposición de que sea la técnica anterior con respecto a la presente invención.

35 Como se usa en el presente documento, así como en los ejemplos específicos del mismo, la expresión "principio farmacéutico activo débilmente básico" incluye la base, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, estereoisómeros y mezclas de los mismos. Dicha expresión, que se define con más detalle en un apartado posterior, se refiere a un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 y una solubilidad no superior a 200 µg/ml a un pH de 6,8, y una proporción de la dosis óptima más alta con respecto a la solubilidad a pH 6,8 no inferior a aproximadamente 100.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "liberación inmediata" se refiere a la liberación de más del o igual al aproximadamente 50 % (especialmente si el sabor está enmascarado para su incorporación en una forma de dosificación de comprimido bucodispersable), preferentemente de más del aproximadamente 75 %, más preferentemente de más del aproximadamente 90 %, y de acuerdo con ciertas realizaciones de más del aproximadamente 95 % del principio activo en aproximadamente 2 horas, más particularmente en aproximadamente una hora tras la administración de la forma de dosificación. La expresión también se puede referir a la liberación del principio activo desde una forma de dosificación de liberación pulsátil controlada que se caracteriza por un pulso de liberación inmediata tras el tiempo de retardo designado. La expresión "tiempo de retardo" se refiere a un período de tiempo en el que se libera menos del aproximadamente 10 %, más particularmente sustancialmente nada, de la dosis (fármaco) y, normalmente, un tiempo de retardo de al menos aproximadamente 2 a 10 horas se consigue recubriendo con una combinación de polímeros insolubles en agua y entéricos (por ejemplo, etilcelulosa y ftalato de hipromelosa).

55 A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y las proporciones se calculan en peso basándose en la composición total.

60 Se puede usar un medio acuoso o un medio disolvente farmacéuticamente aceptable para la preparación de partículas del núcleo que contienen ácidos orgánicos para estratificar fármacos, en concreto, perlas que contienen ácido mediante la estratificación de un ácido sobre núcleos inertes (por ejemplo, esferas de azúcar) o perlas de LI mediante la estratificación de fármaco sobre núcleos que contienen ácido o directamente sobre esferas de azúcar de una solución de aglutinante polimérico apropiada en un equipo de lecho fluido. Además, se puede usar una dispersión acuosa de polímeros funcionales, que están disponibles como dispersiones o un sistema disolvente, para disolver los polímeros funcionales para recubrir las perlas que contienen ácido, perlas de LI o perlas de LS.

65 Muchos de los principios farmacéuticos activos (PFA) son débilmente básicos en el sentido de que estos principios activos son de total a moderadamente solubles a valores de pH ácidos, pero son poco solubles a prácticamente insolubles a valores de pH neutros y alcalinos. Sus valores de pKa están en el intervalo de aproximadamente 5 a 14.



Los datos de solubilidad dependiente del pH para principios activos débilmente básicos típicos se presentan en la Fig. 1. Por ejemplo, la solubilidad del dipiridamol en HCl 0,1 N (ácido clorhídrico) es de aproximadamente 1 mg/ml, mientras que a pH 6,8, la solubilidad es de solo 30 µg/ml. Aunque la solubilidad del carvedilol es igualmente dependiente del pH y variable, no se hace evidente a la luz de la Fig. 1, ya que sufre rápidamente la formación de sal *in situ* con el agente tampón tal como ácido cítrico, acético y clorhídrico y, por consiguiente, la solubilidad observada es la de la sal formada *in situ*.

La Tabla 1 muestra el aumento de solubilidad de principios activos débilmente básicos en tampones de ácidos orgánicos. Se pueden identificar tres grupos distintos. Los principios activos del Grupo A, como los representados por el clorhidrato de ondansetrón, presentan un aumento espectacular de la solubilidad del principio activo débilmente básico en un tampón con una traza de ácido fumárico. Por ejemplo, la solubilidad del ondansetrón de aproximadamente 26 mg/ml en el tampón que solo contiene 0,05 mg/ml de ácido fumárico se mantiene invariable al aumentar la concentración de ácido fumárico en la tampón hasta 5 mg/ml. En el Grupo B, representado por el dipiridamol, el carvedilol y la lamotrigina, la solubilidad de los fármacos débilmente básicos

Tabla 1: Solubilidades de fármacos débilmente básicos en ácidos orgánicos

| Concentración de ácido fumárico (mg/ml)              | pH inicial | pH final                                              | Solubilidad del clorhidrato de ondansetrón (mg/m) | pH inicial                                          | Solubilidad del dipiridamol (mg/ml) |
|------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 5                                                    | 2,13       | 2,01                                                  | 26,9                                              | 2,98                                                | 6,24                                |
| 2,5                                                  | 2,26       | 2,14                                                  | 27,0                                              | 3,42                                                | 1,80                                |
| 1                                                    | 2,48       | 2,40                                                  | 26,1                                              | 3,68                                                | 0,93                                |
| 0,25                                                 | 2,79       | 2,75                                                  | 26,2                                              | 3,88                                                | 0,65                                |
| 0,05                                                 | 3,19       | 3,49                                                  | 26,0                                              | 4,33                                                | 0,27                                |
| 0,01                                                 | 3,64       | 4,05                                                  | 26,1                                              | 4,71                                                | 0,13                                |
| 0,0025                                               | 4,15       | 4,33                                                  | 26,1                                              | 6,28                                                | 0,006                               |
|                                                      |            |                                                       |                                                   |                                                     |                                     |
| Solubilidad (mg/ml) de carvedilol en ácido tartárico |            | Solubilidad (mg/ml) de lamotrigina en ácido tartárico |                                                   | Solubilidad (mg/ml) de clonazepam en ácido fumárico |                                     |
| pH del tampón                                        | (mg/ml)    | pH del tampón                                         | (mg/ml)                                           | pH del tampón                                       | (mg/ml)                             |
| 2,12                                                 | 2,51       | 2,43                                                  | 4,48                                              | 2,3                                                 | 0,0116                              |
| 2,28                                                 | 1,36       | 3,33                                                  | 1,77                                              | 2,8                                                 | 0,0103                              |
| 2,54                                                 | 0,731      | 4,36                                                  | 1,61                                              | 3,2                                                 | 0,0096                              |
| 2,94                                                 | 0,508      | 4,97                                                  | 0,488                                             | 3,7                                                 | 0,0098                              |
| 3,64                                                 | 0,121      | 5,66                                                  | 0,226                                             | 4,8                                                 | 0,0095                              |
| 5,46                                                 | 0,105      | 5,85                                                  | 0,197                                             | 5,5                                                 | 0,0093                              |
| 5,90                                                 | 0,028      | 6,50                                                  | 0,161                                             | 6,2                                                 | 0,0072                              |
|                                                      |            |                                                       |                                                   | 6,8                                                 | 0,0069                              |

aumenta al aumentar la concentración del ácido. En el Grupo C, representado por clonazepam, el ácido orgánico tiene un impacto muy limitado, es decir, el aumento de la solubilidad normalmente asciende a menos del triple. Por ejemplo, las solubilidades de clonazepam son de aproximadamente 11,6 y 6,9 µg/ml en tampones a pH 2,3 y 6,8 que contienen una concentración superior e inferior de ácido fumárico, respectivamente.

Se van a describir realizaciones específicas de la invención en más detalle con referencia a las Figuras 2 y 3 adjuntas. En la Fig. 2, se muestra un núcleo recubierto de LS 10 que comprende un recubrimiento de LS 12 aplicado sobre un núcleo que contiene ácido orgánico que comprende una capa de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable en un aglutinante 14 recubierto sobre un núcleo de partículas inerte 16. El núcleo de partículas inerte 16, la capa de recubrimiento de ácido orgánico 14 y una capa de LS de control de la velocidad de disolución 12 constituyen el núcleo recubierto de LS que contiene ácido orgánico 10. En la Fig. 3, se ilustra una perla de LPC representativa. La perla de LPC 20 comprende un recubrimiento de tiempo de retardo 22 aplicado sobre una capa

de LS principal 24, una capa de sellado protectora 26 y una capa de fármaco débilmente básico 28 aplicada sobre un núcleo recubierto de LS que contiene ácido 10. Por lo general, el fármaco débilmente básico se aplica a partir de una solución de aglutinante polimérico. El recubrimiento de LS sostiene la liberación del fármaco, mientras que el recubrimiento de tiempo de retardo proporciona el tiempo de retardo (un período de tiempo que presenta menos del aproximadamente 10 %, más particularmente sustancialmente nada, de la dosis liberada). Así pues, el recubrimiento de tiempo de retardo 22, el recubrimiento de LS exterior situado sobre las perlas de LI 24 y el recubrimiento de LS interior 12 situado sobre el núcleo que contiene ácido controlan conjuntamente las propiedades de liberación tanto del fármaco como del ácido desde las perlas de LPC.

La novedad/utilidad de las formulaciones desarrolladas de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención se desvela usando clorhidrato de ondansetrón como ejemplo de agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico que tienen un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14. El clorhidrato de ondansetrón dihidratado es químicamente monoclóhidrato de ( $\pm$ ) 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-ona dihidratado. El ondansetrón está indicado para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la radioterapia y/o la quimioterapia, y la prevención de las náuseas y/o los vómitos postoperatorios. Los comprimidos de Zofran<sup>®</sup> (HCl de ondansetrón dihidratado, 4, 8 y 24 mg de base equivalente) se encuentran disponibles en el mercado. El fármaco se administra a 8 mg dos veces al día para la quimioterapia y 8 mg tres veces al día para la radioterapia. Una dosis diaria de clorhidrato de ondansetrón es comercialmente deseable y simplificaría la pauta de dosificación, mejorando el cumplimiento por parte del paciente. El ondansetrón existe en forma de racemato y contiene una  $\alpha$ -hidroxilamina secundaria, con un pKa de 7,4. Se sabe que el HCl de ondansetrón presenta un perfil de solubilidad dependiente del pH (disminución de la solubilidad en 2-3 órdenes de magnitud). El ondansetrón se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y sufre cierto metabolismo de primer paso. La semivida de eliminación es de una media de aproximadamente 3,8  $\pm$  1 h. Dado que la disolución del fármaco es el factor limitante de la velocidad para la absorción en la parte distal del tracto GI, posiblemente debido a la reducción de la solubilidad, la forma de dosificación de una vez al día de acuerdo con una realización comprendería al menos dos poblaciones de perlas: una población de perlas de LI y otra población de perlas de LPC que comprende núcleos recubiertos de LS de ácidos orgánicos.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, se aprovecha la propiedad de mejora de la solubilidad de los tampones de ácidos orgánicos, y al mismo tiempo, se evita la formación *in situ* de compuestos de adición de ácidos al tener una membrana de recubrimiento de LS entre la capa interior de ácido orgánico y la capa de fármaco débilmente básico. Por tanto, la membrana de recubrimiento de LS aplicada controla de manera precisa la liberación del ácido orgánico con el fin de asegurar que no quede nada de fármaco en la forma de dosificación por falta de solubilización del ácido en el perla de LPC. En una realización, el núcleo de principio activo de la forma de dosificación de la presente invención puede comprender una partícula inerte recubierta con un ácido orgánico, un recubrimiento de LS, una barrera adicional con estratificación de fármaco (perlas de LI) o recubierta de LS y/o recubierta de tiempo de retardo. La cantidad de ácido orgánico y la carga de fármaco del núcleo dependerán del fármaco, de la dosis, de su solubilidad dependiente del pH, del aumento de la solubilidad y de la semivida de eliminación. Los expertos en la materia podrán seleccionar una cantidad apropiada de fármaco/ácido para el recubrimiento sobre el núcleo con el fin de lograr la pauta de dosificación de una vez al día. En una realización, la partícula inerte puede ser una esfera de azúcar, una esfera de celulosa, una esfera dióxido de silicio o similares. Como alternativa, los cristales de ácido orgánico con una distribución del tamaño de partícula deseado pueden funcionar como núcleos, especialmente para los fármacos del Grupo C y, en este caso, estos cristales están recubiertos con una membrana para programar la liberación de ácido, que, de acuerdo con ciertas realizaciones, se sincroniza con la del fármaco para garantizar la liberación completa del fármaco antes del agotamiento del ácido.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el núcleo de la forma de dosificación puede comprender un cristal de ácido orgánico (por ejemplo, ácido fumárico) con un tamaño de partícula medio deseado o una partícula inerte tal como una esfera de azúcar estratificada con un ácido orgánico procedente de una solución de aglutinante polimérico. Los cristales de ácido orgánico o los núcleos que contienen ácido están recubiertos con un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero hidrosoluble o entérico, y la composición y el espesor de la membrana de LS están optimizados de manera que la liberación de ácido sea más lenta que o esté sincronizada con la disolución/liberación del fármaco desde las perlas, asegurando así que la liberación de ácido no se completa antes de agotarse la liberación del fármaco. En ciertos aspectos de la invención, los núcleos que contienen ácido pueden estar en forma de microgránulos o gránulos que se pueden preparar por rotogranulación, granulación de alta cizalla y extrusión-esferonización o compresión (en forma de micro-comprimidos de aproximadamente 1-1,5 mm de diámetro) del ácido orgánico, un aglutinante polimérico y, opcionalmente, cargas/diluyentes.

Se estratifica un agente activo débilmente básico tal como el clorhidrato de ondansetrón dihidratado sobre las perlas recubiertas de LS que contienen ácido fumárico procedentes de una solución de aglutinante polimérico (por ejemplo, povidona) y una capa de sellado protectora que comprende un polímero hidrófilo tal como Pharmacoat 603 (Hipromelosa 2910 3 mPa.s (3 cps)) o Opadry<sup>®</sup> Clear para formar perlas de LI. En una realización, las perlas de LI que contienen fármaco se pueden recubrir dos veces - una membrana interior de barrera de recubrimiento con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) solo o en combinación con un polímero hidrosoluble y una membrana de recubrimiento de tiempo de retardo de un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico para producir perlas de LPC con un tiempo de retardo (liberación con inicio retardado) de

aproximadamente 1 a 10 horas tras la administración oral. El polímero insoluble en agua y el polímero entérico pueden estar presentes en una proporción en peso de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:4, preferentemente en una proporción en peso de aproximadamente 3:1 a 1:1. El recubrimiento de membrana comprende normalmente del aproximadamente 5 % al aproximadamente 60 %, preferentemente del aproximadamente 10 % al aproximadamente 50 % en peso de las perlas recubiertas. De acuerdo con otra realización más, las perlas de LI se pueden recubrir simplemente con una combinación de un polímero insoluble en agua y un polímero entérico en las cantidades anteriormente mencionadas.

La forma de dosificación unitaria de cápsula o de comprimido convencional de acuerdo con la presente invención puede comprender perlas de LPC solas o en combinación con perlas de LI, mientras que el CBD unitario puede comprender perlas de LPC solas o en combinación con perlas de liberación inmediata (LI) de sabor enmascarado. Las perlas de LI que carecen de una membrana de enmascaramiento del sabor proporcionarán una liberación rápida del fármaco débilmente básico en el tracto gastrointestinal en aproximadamente 60 minutos, preferentemente en 30 minutos tras la administración oral. Con enmascaramiento del sabor, estas perlas presentan enmascaramiento del sabor en la cavidad bucal y la liberación sustancialmente completa del fármaco débilmente básico en el tracto gastrointestinal en aproximadamente 2 horas, preferentemente en una hora tras la administración oral. Las perlas de LPC liberan el fármaco débilmente básico durante un período de hasta aproximadamente 4-20 horas en el tracto gastrointestinal tras un tiempo de retardo de aproximadamente 1-10 horas tras la administración oral.

De acuerdo con aspectos particulares de la presente invención, la forma de dosificación farmacéutica multiparticulada puede comprender al menos una población de perlas de LI, una primera población de perlas de LPC y una población de perlas de LS o una segunda población de perlas de LPC. En ciertas realizaciones, la proporción de población de perlas de LI con respecto a la primera población de perlas de LPC con respecto a la población de perlas de LS o la segunda población de perlas de LPC puede variar de aproximadamente 10:90:0 a aproximadamente 40:10:50.

La presente invención también proporciona un método de fabricación de una forma de dosificación multiparticulada farmacéuticamente adecuada que tiene una o más poblaciones de perlas de liberación pulsátil controlada de uno o más principios activos débilmente básicos que comprenden núcleos recubiertos de LS que contienen ácidos orgánicos, es decir, una serie de pulsos bien controlada en el tiempo de manera que los agentes activos y el ácido, se depositan en capas bien separadas/aisladas, no entran en contacto entre sí para formar compuestos de adición de ácidos hasta que la forma de dosificación entra en contacto con un medio de disolución o los fluidos corporales tras la ingestión oral. La forma de dosificación producida de esta manera presenta perfiles de liberación compuestos del agente activo y del ácido que son comparables, más particularmente, el perfil de liberación de ácido es más lento que el del fármaco, de modo que no queda nada de fármaco sin disolver en la forma de dosificación por falta de solubilización del ácido orgánico.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el método puede incluir las etapas de:

- a. proporcionar una partícula de núcleo que contiene ácido orgánico (por ejemplo, un cristal de ácido orgánico con una distribución del tamaño de partícula deseada o una partícula que comprende una partícula inerte (por ejemplo, una esfera de azúcar, una esfera de celulosa, una esfera dióxido de silicio) estratificada con un ácido orgánico procedente de una solución de aglutinante polimérico);
- b. recubrir la partícula de núcleo que contiene ácido orgánico con una membrana de recubrimiento de LS que consiste en un polímero insoluble en agua, tal como EC-10 (etilcelulosa con una viscosidad media de 10 mPa.s (10 cps)) solo o en combinación con un polímero hidrosoluble (por ejemplo, povidona o PEG 400) o un polímero entérico tal como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HP-55);
- c. aplicar una capa de un fármaco débilmente básico tal como clorhidrato de ondansetrón dihidratado sobre la partícula de núcleo recubierta de LS que contiene ácido orgánico y aplicar además una capa de de sellado protectora de Pharmacoat 603 o Opadry Clear® para formar un perla de LI;
- d. aplicar una membrana de recubrimiento de barrera sobre la perla de LI con una solución de un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) solo o en combinación con un polímero hidrosoluble (por ejemplo, polietilenglicol, PEG 400) para producir un perla de LS;
- e. aplicar una membrana de recubrimiento de tiempo de retardo sobre la perla de LS con una solución de un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico (por ejemplo, etilcelulosa y ftalato de hipromelosa) en una proporción de aproximadamente 10:1 a 1:4 para formar una perla de partículas de fármaco de liberación pulsátil controlada (de LPC).

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, el método puede incluir las etapas de:

- i. enmascarar el sabor de perlas de LI por coacervación en disolvente con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 100 mPa.s (100 cps)) solo o en combinación con un formador

de poros gastrosoluble (por ejemplo, carbonato de calcio) de acuerdo con la divulgación de la solicitud de patente de EE.UU. en trámite junto con la presente N° de serie 11/213.266, presentada el 26 de agosto de 2005 (Publicación N° US 2006/0105038 publicada el 18 de mayo de 2006) o por recubrimiento de lecho fluido con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 10 mPa.s (10 cps)) solo o en combinación con un polímero gastrosoluble (por ejemplo, Eudragit E100 o EPO) de acuerdo con la divulgación de la solicitud de patente de EE.UU. en trámite junto con la presente N° de serie 11/248.596 presentada el 12 de octubre de 2005 (Publicación N° US 2006/0078614, publicada el 13 de abril de 2006) o una formador de poros gastrosoluble (por ejemplo, carbonato de calcio) de acuerdo con la divulgación de la solicitud de patente de EE.UU. en trámite junto con la presente N° de serie 11/256.653 presentada el 21 de octubre de 2005 (Publicación N° US 2006/0105039, publicada el 18 de mayo de 2006).

ii. granular una mezcla en polvo de un alcohol de azúcar tal como manitol o un sacárido tal como lactosa y crospovidona, por ejemplo, usando la divulgación de la solicitud de patente de EE.UU. en trámite junto con la presente N° de serie 10/827.106, presentada el 19 de abril de 2004 (Publicación N° US 2005/0232988 publicada el 20 de octubre de 2005), para producir microgránulos de rápida dispersión;

iii. mezclar una o más poblaciones de perlas de LPC de la etapa (e), solas o en combinación con perlas de LI con enmascaramiento del sabor de la etapa (i), y/o perlas de LS de la etapa (d) en una proporción deseada para proporcionar un perfil en plasma de una vez al día deseado, microgránulos de rápida dispersión de la etapa (ii) y otros excipientes farmacéuticamente aceptables; y

iv. comprimir la mezcla de la etapa (iii) en forma de comprimidos bucodispersables que comprendan la dosis requerida de uno o más fármacos débilmente básicos, que se desintegrarían rápidamente al entrar en contacto con la saliva de la cavidad bucal formando una suspensión suave y fácil de tragar, que presentan un perfil en plasma adecuado para una pauta de dosificación de una vez al día con una menor incidencia de hechos adversos incluyendo el incumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Se puede usar un medio acuoso o un medio disolvente farmacéuticamente aceptable para la preparación de partículas de núcleo basadas en partículas inertes recubiertas. El tipo de aglutinante inerte que se usa para unir el ácido orgánico hidrosoluble o el fármaco débilmente básico a la partícula inerte o al núcleo recubierto de LS que contiene ácido no es relevante, pero, por lo general, se pueden usar aglutinantes hidrosolubles o solubles en alcohol, tales como polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o hidroxipropilcelulosa. El aglutinante se puede usar a cualquier concentración que se pueda aplicar a la partícula inerte. Por lo general, el aglutinante se usa a una concentración del aproximadamente 0,5 al 10 % en peso. El ácido orgánico o el fármaco débilmente básico pueden estar preferentemente presentes en esta formulación de recubrimiento en forma de solución. La concentración de fármaco puede variar dependiendo de la aplicación, pero, normalmente, se usará a concentraciones del aproximadamente 5 al 30 % en peso dependiendo de la viscosidad de la formulación de recubrimiento.

De acuerdo con otras realizaciones, los núcleos que contienen ácido orgánico se pueden preparar por rotogranulación o por granulación seguida de extrusión-esferonización o de formación de micro-comprimidos. El ácido orgánico, un aglutinante y, opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes/cargas) se pueden mezclar entre sí en un granulador de alta cizalla o un granulador de lecho fluido, tal como granulador Glatt GPCG, y granularse para formar aglomerados. La masa húmeda se puede extruir y esferonizar para producir partículas esféricas (microgránulos). La mezcla que comprende partículas de ácido, un aglutinante y, opcionalmente, una carga/un diluyente o los gránulos que contienen fármaco también se pueden comprimir en micro-comprimidos (de aproximadamente 1-1,5 mm de diámetro) para producir microgránulos que contienen ácido orgánico. En estas realizaciones, el contenido de ácido podría ser tan alto como del 95 % en peso basándose en el peso total del núcleo granulado, extruido o comprimido. Estos núcleos que contienen ácido se recubren con una membrana de LS antes de la estratificación del fármaco y el posterior recubrimiento con polímeros funcionales.

Los recubrimientos poliméricos individuales sobre los núcleos que contienen ácido y las perlas de LI pueden variar del aproximadamente 5 al 50 % en peso dependiendo de la solubilidad relativa del ácido orgánico con respecto al principio activo, la naturaleza del principio activo, la composición de la capa de barrera y el tiempo de retardo necesario. En una realización, los núcleos de ácido pueden estar provistos de una capa de barrera de un polímero insoluble en agua plastificado, tal como etilcelulosa (EC-10), al aproximadamente 5-50 % en peso para mantener la liberación de ácido durante aproximadamente 5-20 horas. En otras ciertas realizaciones, los núcleos de ácido pueden estar provistos de una capa de barrera de etilcelulosa plastificada y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) (HP-55) al aproximadamente 10-50 % en peso, mientras que las perlas de LI se recubren con etilcelulosa (CE-10) al 5-20 % en peso para conseguir la liberación del fármaco sincronizada con la del ácido. En otra realización más de la presente invención, las perlas de LI pueden no estar provistas de recubrimiento de barrera alguno, y el recubrimiento exterior de tiempo de retardo de EC-10/HP-55/plastificante a 45,5/40/14,5 para una ganancia de peso del aproximadamente 30-50 % en peso controla la liberación del fármaco tras el tiempo de retardo. La composición de la capa de membrana y el peso individual de los polímeros son factores importantes que hay que tener en cuenta para lograr un perfil de liberación de fármaco/ácido deseado y un tiempo de retardo previo a la liberación apreciable del fármaco.

Los perfiles de liberación de fármaco/ácido desde las perlas de LI, perlas recubiertas de LS/de barrera y las perlas de LPC se pueden determinar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

5 El ensayo de disolución de las perlas de LI, de sabor enmascarado o no, se realiza con un aparato 1 (cestas a 100 rpm) o un aparato 2 (paletas a 50 rpm) de la USP en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 °C, mientras que el ensayo de disolución de las perlas de LS y de LPC se realiza con un aparato de USP usando un medio de disolución bifásico (2 primeras horas en 700 ml de HCl 0,1 N a 37 °C seguido del ensayo de disolución a pH = 6,8 obtenida por la adición de 200 ml de un modificador de pH). La liberación de fármaco/ácido con el tiempo se determina por HPLC en  
10 muestras extraídas a intervalos seleccionados.

Hay casos en los que el inicio de la liberación del fármaco debe producirse varias horas después de la administración oral para proporcionar una concentración en plasma adecuada que sea adecuada para una pauta de dosificación de una vez al día, dependiendo de la semivida de eliminación del principio activo. De acuerdo con  
15 aspectos particulares de la invención, la liberación del fármaco se puede retrasar hasta aproximadamente 8-10 horas después de la administración oral.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, se proporciona un solo perfil de liberación sostenida  
20 diana durante varias horas tras la administración oral, con o sin un impulso de liberación inmediata.

Se puede usar un medio acuoso o un medio disolvente farmacéuticamente aceptable para preparar partículas de núcleo que contienen ácido orgánico o perlas de LI que contienen fármaco mediante la estratificación del fármaco sobre núcleos inertes tales como esferas de azúcar o sobre núcleos recubiertos de LS que contienen ácido. El tipo de aglutinante inerte que se usa para unir el ácido orgánico hidrosoluble a la partícula inerte o el fármaco débilmente  
25 básico sobre núcleos de ácido recubiertos de LS no es relevante, pero, normalmente, se usan aglutinantes o solubles en alcohol y/o acetona. Los ejemplos representativos de aglutinantes incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, carboxialquicelulosas, óxido de polietileno, polisacáridos tales como dextrano, almidón de maíz, que se puede disolver o dispersar en agua, alcohol, acetona o sus mezclas. Los aglutinantes normalmente se usan a una concentración del aproximadamente 0,5 al  
30 10 % en peso.

Las partículas inertes representativas usadas para estratificar el ácido o el principio farmacéutico activo incluyen esferas de azúcar, esferas de celulosa y esferas de dióxido de silicio con una distribución del tamaño de partícula adecuada (por ejemplo, esferas de azúcar de malla 20-25 para fabricar perlas recubiertas para su incorporación en una formulación en cápsulas y esferas de azúcar de malla 60-80 para fabricar perlas recubiertas para su  
35 incorporación en una formulación de CBD).

Los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables representativos que mejoran la solubilidad del principio farmacéutico activo incluyen ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares. La proporción del ácido orgánico con respecto al principio farmacéutico activo varía de aproximadamente 5:1 a 1:10 en peso.  
40

Los ejemplos representativos de polímeros insolubles en agua útiles en la invención incluyen etilcelulosa, acetato de polivinilo (por ejemplo, Kollicoat de SR#30D de BASF), acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímeros neutros a base de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos de amonio cuaternario, tales como Eudragit NE, RS y RS30D, RL o RL30D y similares. Los ejemplos representativos de polímeros hidrosolubles útiles en la invención incluyen polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polietilenglicol, y similares.  
45

Los ejemplos representativos de polímeros entéricos útiles en la invención incluyen ésteres de celulosa y sus derivados (ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa), ftalato de acetato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato sensibles al pH y goma laca. Estos polímeros se pueden usar como un polvo seco o una dispersión acuosa. Algunos materiales disponibles en el mercado que se pueden usar son copolímeros de ácido metacrílico comercializados con la marca registrada Eudragit (L100, S100, L30D), fabricados por Rohm Pharma, Cellacéfate (ftalato de acetato de celulosa) de Eastman Chemical Co., Aquateric (dispersión acuosa de ftalato de acetato de celulosa) de FMC Corp. y Aqoat (dispersión acuosa de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa) de Shin Etsu K. K.  
50  
55

Normalmente, los polímeros entéricos, insolubles en agua e hidrosolubles usados en la formación de las membranas son plastificados. Los ejemplos representativos de plastificantes que se pueden usar para plastificar las membranas incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil-tri-*n*-butilo, ftalato de dietilo, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilados y similares o mezclas de los mismos. El plastificante, cuando se usa, puede comprender del aproximadamente 3 al 30 % en peso, y más normalmente del aproximadamente 10 al 25 % en peso basándose en el polímero. El tipo de plastificante y su contenido dependen del polímero o de los polímeros y de la naturaleza del sistema de recubrimiento (por ejemplo, de base acuosa o disolvente, de base de solución o dispersión y los sólidos totales).  
60  
65

En general, es deseable cebar la superficie de las partículas estratificadas con el fármaco antes de aplicar los recubrimientos de membrana de barrera o separar las diferentes capas de membrana mediante la aplicación de una película fina de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, Pharmacoat 603 o Opadry® Clear). Aunque normalmente se usa HPMC, también se pueden usar otros cebadores tales como hidroxipropilcelulosa (HPC) o etilcelulosa de menor viscosidad.

Los principios farmacéuticos activos adecuados para su incorporación en estos sistemas de liberación pulsátil controlados en el tiempo incluyen principios farmacéuticos activos débilmente básicos, derivados o sales de los mismos, que presentan un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14, una solubilidad no superior a aproximadamente 200 µg/ml a pH 6,8 y una proporción de la dosis óptima más alta con respecto a la solubilidad a pH 6,8 de al menos aproximadamente 100. La sustancia farmacológica se puede seleccionar del grupo de agentes de bloqueo selectivos de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que tienen un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14. Un ejemplo representativo es el ondansetrón o su sal clorhidrato con actividad farmacológica probada en seres humanos.

Los recubrimientos de membrana se pueden aplicar al núcleo usando cualquiera de las técnicas de recubrimiento comúnmente usadas en la industria farmacéutica, pero el recubrimiento en lecho fluido es particularmente útil. La presente invención se dirige a formas multidosis, es decir, productos farmacológicos en forma de formas de dosificación multiparticuladas (cápsulas de gelatina dura, comprimidos convencionales u CBD (comprimidos bucodispersables)) que comprenden el uso de una prensa de comprimidos giratoria para una o más poblaciones de perlas para la administración oral para proporcionar perfiles PK diana en pacientes con necesidad de tratamiento. Los comprimidos convencionales se dispersan rápidamente al entrar en el estómago, mientras que los CBD se desintegran rápidamente en contacto con la saliva en la cavidad oral formando una suspensión suave de perlas recubiertas para una fácil deglución. Una o más poblaciones de perlas recubiertas se pueden comprimir junto con excipientes adecuados en forma de comprimidos (por ejemplo, un aglutinante, un diluyente/carga, y un desintegrante para los comprimidos convencionales, mientras que una granulación de dispersión rápida puede sustituir la combinación de aglutinante-diluyente/carga en los CBD). Además, la compresión en los CBD se puede realizar usando una prensa de comprimidos dotada de un sistema de lubricación exterior para lubricar los punzones y las matrices antes de la compresión.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran las formas de dosificación de administración de fármacos como cápsulas, comprimidos convencionales o comprimidos bucodispersables que comprenden uno o más pulsos, cada uno con un inicio retardado predeterminado, y la totalidad del perfil de liberación de fármaco *in vitro* o el consiguiente perfil de concentración en plasma *in vivo* tras la administración oral de la forma de dosificación debe imitar el perfil deseado para conseguir una eficacia terapéutica máxima para mejorar el cumplimiento y la calidad de vida del paciente. Dichas formas de dosificación, cuando se administran en el "momento adecuado" o según las recomendaciones del médico, permitirían mantener la concentración de fármaco en plasma a un nivel potencialmente beneficioso para reducir al mínimo la aparición de efectos secundarios asociados con la C<sub>máx</sub> o la C<sub>mín</sub>.

### Ejemplo 1:

#### A. Cristales de ácido fumárico recubiertos de LS

Se cargaron cristales de ácido fumárico de malla 40-80 (3.750 g) en un recubridor de lecho fluido, Glatt GPCG 5 dotado de una inserción Wurster de pulverización inferior de 22,86 cm (9 pulgadas), longitud columna de 25,4 cm (10 pulgadas) y tubería de 16 mm. Se recubrieron dichos cristales de ácido con una solución (al 6 % en sólidos) de 250 g de etilcelulosa (Ethocel premium 10 mPa.s (10 cps)) y 166,7 g de polietilenglicol (PEG 400) en una proporción de 60/40 disuelta en acetona/agua (6.528,3 g) para una ganancia de peso de hasta el 10 % en peso. Las condiciones de procesamiento fueron las siguientes: presión de aire de atomización: 200 kPa (2,0 bar); diámetro de la boquilla: 1,00 mm; placa de distribución inferior: B con tamiz de malla 100 de calibre 15; intervalo de pulverización/agitación: 30 s/3 s; temperatura del producto mantenida a 35 ± 1 °C; volumen de aire de entrada: 0,073-0,082 m<sup>3</sup>/s (155-175 pie<sup>3</sup>/min), aumentando la velocidad de pulverización de aproximadamente 8 a 30 g/min.

Los cristales de ácido fumárico también se recubrieron como se ha descrito anteriormente usando diferentes proporciones de etilcelulosa y PEG. Más específicamente, los cristales de ácido se recubrieron con una solución de CE-10 (Ethocel de Premium 10 mPa.s (10 cps))/PEG 400 en una proporción de 75/25 o 67,5/32,5 para una ganancia de peso de hasta el 10 % en peso en cada caso. La Fig. 4 muestra los perfiles de liberación de ácido fumárico de cristales de ácido fumárico recubiertos de LS recubiertos en diferentes proporciones de EC-10/PEG.

#### B. Perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón que comprenden cristales de ácido fumárico recubiertos de LS

Se añadió lentamente povidona (PVP K-29/32; 23 g) a agua/alcohol desnaturalizado 3C, de 190 grados (50/50) (3699,4 g) mientras se mezclaba para que se disolviera. Se añadió lentamente clorhidrato de ondansetrón dihidratado (197,2 g) a la solución aglutinante para disolver el fármaco. Se recubrieron los cristales de ácido

5 fumarico recubiertos de LS (3.000 g) obtenidos anteriormente en el Glatt GPCG 5 con la solución de fármaco (sólidos al 5 %) mientras se mantenía la temperatura del producto a  $40 \pm 1$  °C; y el volumen de aire de entrada a 0,085-0,092 m<sup>3</sup>/s (180-195 pie<sup>3</sup>/min), aumentándose la velocidad de pulverización de aproximadamente 8 a 15 g/min. Se aplicó a las perlas estratificadas con el fármaco una capa de sello protectora Opadry Clear (hipromelosa 2910; 3 mPa.s (3 cps)) (ganancia de peso del 2%) para formar perlas de LI.

#### C. Perlas de LPC de clorhidrato de ondansetrón que comprenden cristales de ácido fumárico recubiertos de LS

10 Se recubrieron las perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón (2.800 g) anteriores mediante la pulverización de una solución en acetona/agua (98/2) (sólidos al 6 %) de EC-10/HPMCP (HP-55)/TEC (citrato de trietilo) en una proporción de 45,5/40/14,5 para una ganancia de peso de hasta el 50 %, y se secaron en Glatt durante aproximadamente 10 minutos a 60 °C para eliminar el exceso de disolvente residual. Se tamizaron las perlas secas para descartar cualquier doble formada.

15 La Fig. 5 muestra los perfiles de liberación tanto del ácido fumárico como del ondansetrón a partir de perlas de LPC que comprenden cristales de ácido recubiertos de LS. Más específicamente, las perlas de LPC mostradas en la Fig. 5 comprenden perlas de LI (fármaco al 6 % estratificado de ondansetrón/PVP (90/10)) que comprenden cristales de ácido fumárico recubiertos con EC-10/PEG 400 en una proporción de 67,5/32,5 al 10 % recubiertos con EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 45,5/40/14,5 para una ganancia de peso del 50 % en peso. Aunque la liberación del fármaco es significativamente más rápida que la liberación de ácido, es evidente para el experto en la materia que al disminuir el espesor de la capa de barrera (capa de LS) situada sobre los cristales de ácido fumárico y aplicar, además, una capa de barrera (capa de LS) bajo la capa de LPC para mantener la liberación del fármaco, se pueden sincronizar los perfiles de liberación para el ondansetrón y el ácido fumárico.

#### 25 Ejemplo 2:

Para evaluar el tipo de perfil de liberación *in vitro* necesario para lograr un perfil de concentración en plasma de una vez al día, se realizó un ejercicio de modelización usando los parámetros farmacocinéticos para el clorhidrato de ondansetrón publicados en "Ondansetron Absorption in Adults: Effect of Dosage Form, Food, and Antacids" en *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. (1994) por Bozigian *et al.* Las concentraciones medias en plasma alcanzadas en 24 voluntarios adultos sanos varones, que recibieron un solo comprimido de LI de clorhidrato de ondansetrón de 8 mg en ayunas, se usaron con el programa informático WinNonlin™ Versión Estándar 2.1 para adaptarse a un modelo de primer orden de 1 compartimiento con un tiempo de retardo suponiendo una cinética de eliminación de primer orden. Se obtuvieron los siguientes parámetros:

35 Parámetro primario:  $F = 1,0$  (supuesto);  $V_d = 238,26$ ;  $K_a = 1,49$  por hora (h);  $K_e = 0,19$  por h (por consiguiente,  $t_{1/2} = 3,65$  h);  $T_{\text{retardo}} = 0,41$  h. Parámetros secundarios:  $AUC = 0,17$  mg.h/l;  $Cl = 46,06$  l/h;  $T_{\text{máx}} = 1,98$  h;  $C_m = 0,0248$  mg/l. Estos parámetros se ajustan muy de cerca de los valores publicados en la referencia anterior, así como en PDR.

40 Los parámetros primarios fueron luego ingresados en otro software, Stella versión 6.01 usando un modelo previamente establecido con ligeras modificaciones. Diferente en los perfiles de liberación *in vitro* se generaron, y perfiles de liberación una vez al día de objetivo, deseados liberación *in vitro* (medio, objetivo y rápido) perfiles fueron generados por deconvolución. Estos perfiles plasmáticos simulados se muestran en la Fig. 6.

#### 45 Ejemplo 3:

##### A. Núcleos que contienen ácido fumárico

50 Se añadió lentamente hidroxipropilcelulosa (Klucel LF, 23,9 g) a alcohol de 90 grados SD 3C desnaturalizado al 4 % de sólidos mientras se agitaba rigurosamente para disolver, y luego se añadió lentamente ácido fumárico (215,4 g) para que se disolviera. Se cargó un Glatt GPCG 5 dotado de una inserción Wurster de pulverización inferior de 22,86 cm (9 pulgadas), columna divisora de 25,4 cm (10 pulgadas) y tubería de 16 mm con 3.750 g de esferas de azúcar de malla 25-30. Se estratificaron las esferas de azúcar con la solución de ácido fumárico, manteniendo la temperatura del producto a aproximadamente 33-34 °C y velocidad del aire de entrada en la apertura de la tapa del 38 %. Se secaron los núcleos de ácido en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente residual/la humedad y se tamizaron a través de tamices de malla 20-30.

##### 60 B. Núcleos de ácido fumárico recubiertos de LS

Se recubrieron los núcleos de ácido fumárico (3.750 g) anteriores con una solución de EC-10 y PEG 400 disuelta en acetona/agua (98/2) (6 % de sólidos) para una ganancia de peso del 10 % en peso en dos proporciones, en concreto, (B.1) 60/40 y (B.2) 75/25, para examinar su efecto en la liberación del fármaco desde perlas de LS y de LPC.

65

C. Perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón que comprenden núcleos de ácido recubiertos de LS

5 Se añadió lentamente povidona (PVP K-29/32; 19,5 g) a agua/alcohol desnaturalizado 3C, de 190 grados (50/50) (3699,4 g) mientras se mezclaba para que se disolviera. Se añadió lentamente clorhidrato de ondansetrón dihidratado (175,2 g) a la solución aglutinante para disolver el fármaco. Se recubrieron los núcleos de ácido recubiertos de LS (3.700 g) obtenidos de B.1 y B.2 en el Glatt GPCG 5 con la solución de fármaco (sólidos al 5 %).

D. Perlas de LS de clorhidrato de ondansetrón

10 Se recubrieron con barrera (recubrimiento de LS) las perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón (3.700 g) anteriores mediante la pulverización de una solución (7,5 % de sólidos) de EC-10/TEC (citrato de trietilo) (90/10) al 5 y 10 % en peso, y se secaron en el Glatt durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Se tamizaron las perlas secas para descartar cualquiera doble en caso de formarse.

15 E. Perlas de LPC de clorhidrato de ondansetrón

20 Las perlas de LS de clorhidrato de ondansetrón (3.500 g) del Ejemplo 3D se recubrieron adicionalmente con una membrana de recubrimiento de tiempo de retardo de EC-10/HP-55/TEC (citrato de trietilo) en una proporción de 45,5/40,0/14,5 para una ganancia de peso del aproximadamente 30 %, 40 % y 50 %. Se secaron las perlas de LPC en el Glatt a la misma temperatura para eliminar el disolvente residual y se tamizaron.

25 La Fig. 7 muestra los perfiles de liberación de fármaco del clorhidrato de ondansetrón desde las perlas de LPC (lote N° 1084-066) que comprenden núcleos que contienen ácido fumárico recubiertos con EC-10/PEG 400 (60/40) y de perlas de LPC (lote N° 1084-082) que comprenden núcleos que contienen ácido fumárico recubiertos con EC-10/PEG 400 (75/25).

30 La Fig. 8 muestra los perfiles de liberación sincronizados obtenidos para el ácido fumárico y el ondansetrón desde perlas de LS (lote N° 1084-060 - perlas de LI recubiertas con EC-10/PEG 400 (60/40) al 5 y 10 % en peso sobre núcleos que contienen ácido fumárico recubiertos con EC-10/PEG 400 (75/25) al 10 %).

**Ejemplo 4:**

A. Núcleos que contienen ácido fumárico

35 Se prepararon núcleos que contenían ácido fumárico mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, a excepción de que se usó alcohol desnaturalizado (SD 3C, 190 grados)/agua (90/10) en lugar de solo alcohol.

B. Núcleos que contienen ácido fumárico recubiertos de LS

40 Se recubrieron los núcleos de ácido fumárico (3.750 g) anteriores con una solución de EC-10 y bien PEG 400 (B.1) en una proporción de 60/40 o TEC (B.2) en una proporción de 90/10 como plastificante disuelta en acetona/agua (98/2) (6 % de sólidos) para una ganancia de peso del 10 %.

C. Perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón

45 Se prepararon perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón de B.1 y B.2 anteriores como se ha desvelado en el Ejemplo 3 C. Se aplicó a las perlas estratificadas con el fármaco una capa de sellado protectora con Pharmacoat 603 (hipromelosa 2910; 3 mPa.s (3 cps)) para una ganancia de peso del 2 %.

50 D. Perlas de LS de clorhidrato de ondansetrón

55 Se recubrieron con barrera (recubrimiento de LS) perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón (1.080 g) mediante la pulverización de una solución de EC-10 y bien PEG 400 (D.1) en una proporción de 60/40 o TEC (D.2) en una proporción de 90/10 como plastificante, disuelta en acetona/agua (98/2) (7,5 % de sólidos) para una ganancia de peso del 10 %, y se secaron en el Glatt durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Se tamizaron las perlas secas para descartar cualquiera doble en caso de formarse.

E. Perlas de LPC de clorhidrato de ondansetrón

60 Las perlas de LS de clorhidrato de ondansetrón de D.1 y D.2 anteriores se recubrieron adicionalmente con una membrana de recubrimiento de tiempo de retardo de EC-10/HP-55/TEC en tres proporciones de 45,5/40/14,5 (E.1 - lote N° 1084-066), 50,5/35/14,5 (E.2 - lote N° 1117-025) y 60,5/25/14,5 (E.3 - lote N° 1117-044) disuelto en acetona/agua(90/10) (7,5 % de sólidos) para una ganancia de hasta el 50 % en peso. Se secaron las perlas de LPC en el Glatt para expulsar el disolvente residual y se tamizaron a través de un tamiz de malla 18. La Fig. 9 muestra los perfiles de liberación de clorhidrato de ondansetrón desde perlas de LPC recubiertas con EC-10/HP-55/TEC en tres proporciones diferentes (E.1, E.2 y E.3). Más específicamente, la Fig. 9 muestra los perfiles de liberación para las



siguientes formulaciones:

5 (1) Perlas de LPC con N° de lote 1084-066 - el recubrimiento de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 45,5/40/14,5 al 50 % en peso aplicado sobre perlas de LI recubiertas con CE-10/PEG 400 (60/40) al 10 %, mientras que las perlas de LI (5 % de fármaco estratificado de ondansetrón/PVP (90/10)) comprenden núcleos de ácido fumárico (4 % estratificado sobre esferas de azúcar de ácido/Klucel) recubiertos con EC-10/PEG 400 (60/40) al 10 %.

10 (2) Perlas de LPC con N° de lote 1117-025 - el recubrimiento de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 50,5/35/14,5 al 50 % en peso aplicado sobre perlas de LI recubiertas con CE-10/TEC (90/10) al 10 %, mientras que las perlas de LI (6 % de fármaco estratificado de ondansetrón/Klucel LF (90/10)) comprenden núcleos de ácido fumárico (estratificado sobre esferas de azúcar de ácido/PVP) recubiertos con EC-10/TEC (90/10) al 10 %.

15 (3) Perlas de LPC con N° de lote 1117-044 - el recubrimiento de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 60,5/25/14,5 al 50 % en peso aplicado sobre perlas de LI recubiertas con CE-10/TEC (90/10) al 10 %, mientras que las perlas de LI (6 % de fármaco estratificado de ondansetrón/Klucel LF (90/10)) comprenden núcleos de ácido fumárico (estratificado sobre esferas de azúcar de ácido/PVP) recubiertos con EC-10/TEC (90/10) al 10 %.

### 20 Ejemplo 5:

A. Núcleos que contienen ácido fumárico

25 Se prepararon núcleos que contenían ácido fumárico mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 3A, a excepción de que el contenido de ácido fumárico de los núcleos que contenían ácido era del 11,25 % en lugar del 6 % del Ejemplo 3A.

B. Núcleos que contienen ácido fumárico recubiertos de LS

30 Se recubrieron los núcleos que contenían ácido fumárico (3.750 g) anteriores con una solución de EC-10/TEC en una proporción de 90/10 disuelta en acetona/agua 95/5 (7,5 % de sólidos) para un aumento de peso del 5 %.

C. Perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón

35 Se prepararon las perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón anteriores como se desvela en el Ejemplo 3 C.

D. Perlas de LS de clorhidrato de ondansetrón

40 Se recubrieron con barrera perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón (3.500 g) mediante la pulverización de una solución (7,5 % de sólidos) de EC-10/TEC (90/10) disuelta en acetona/agua (95/5) al 10 % en peso y se secaron en el Glatt durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Se tamizaron las perlas secadas a través de un tamiz de malla 18 para descartar las dobles en caso de formarse.

E. Perlas de LPC de clorhidrato de ondansetrón

45 Las perlas de LS de clorhidrato de ondansetrón (2.600 g) anteriores se recubrieron adicionalmente con una membrana de recubrimiento de tiempo de retardo de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 60,5/25/14,5 disuelta en acetona/agua (90/10) (7,5 % de sólidos) para una ganancia de peso del 30 %, 45 % y 50 %. Se curaron las perlas recubiertas a 60 °C durante 30 minutos en la misma unidad y se tamizaron a través de un tamiz de malla 18 tras enfriar hasta la temperatura ambiente.

50 F. Cápsulas de LM de clorhidrato de ondansetrón

55 Se encapsularon perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón (PE364EA0001) y perlas de LPC (N° de lote PE366EA0001, con un recubrimiento de tiempo de retardo del 30 %, N° de lote PE367EA0001, con un recubrimiento de tiempo de retardo del 45 %, y N° de lote PE368EA0001, con un recubrimiento de tiempo de retardo del 50 %) en una proporción del 35 %/65 % en cápsulas de gelatina dura para producir cápsulas de LM (liberación modificada), 16 mg (N° de lote PF380EA0001, N° de lote PF381EA0001 y N° de lote PF382EA0001) una vez al día durante un estudio piloto de biodisponibilidad en seres humanos en comparación con Zofran® 8 mg comercializado (como ondansetrón) administrado dos veces al día. La Fig. 10 muestra los perfiles de liberación de fármaco de las tres cápsulas de LM que comprenden perlas de LI y de LPC.

60

### Ejemplo 6:

A. Núcleos que contienen ácido fumárico

65 Se estratificaron esferas de azúcar de malla 60-80 (933,3 g) con ácido fumárico (240 g) de una solución (4 % de

sólidos) de Klucel LF (26,7 g) como se desvela en el Ejemplo 3 para lograr una carga de ácido del 20 % en peso. Se secaron los núcleos de ácido en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente residual/la humedad y se tamizaron a través de tamices de malla 40-80.

5 B. Núcleos de ácido fumárico recubiertos de LS

Se recubrieron los núcleos de ácido (910 g) anteriores con una solución de 441,5 g de etilcelulosa (EC-10) y 49 g de citrato de trietilo (TEC) en una proporción de 90/10 disuelta en acetona/agua(95/5) (7,5 % de sólidos) para una ganancia de peso del 35 %.

10

C. Perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón

Se produjeron perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón dihidratado con una carga de fármaco del 11,13 % en peso siguiendo los procedimientos desvelados en el Ejemplo 5C. Se estratificó solución de clorhidrato de ondansetrón dihidratado (140,4 g) y Klucel LF (15,6 g) sobre núcleos que contenían ácido recubiertos de LS (1.080 g) y se aplicó una capa de sellado de Pharmacoat 603 para una ganancia de peso del 2 %.

15

D. Perlas de LS de clorhidrato de ondansetrón

20

Se recubrieron con barrera (recubrimiento de LS) perlas de LI de clorhidrato de ondansetrón (1.080 g) mediante la pulverización de una solución (7,5 % de sólidos) de EC-10/TEC (90/10) al 5 y 10 % en peso, y se secaron en el Glatt a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Se tamizaron las perlas secas para descartar cualquiera doble en caso de formarse.

25

E. Perlas de LPC de clorhidrato de ondansetrón

Se recubrieron adicionalmente perlas de LS de clorhidrato de ondansetrón con una membrana de recubrimiento de tiempo de retardo de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 60,5/25/14,5 para una ganancia de peso del 30 %, 35 % y 40 %. Las perlas de LPC se curaron a 60 °C durante 30 minutos en el Glatt para expulsar el disolvente residual y se tamizaron a través de tamiz de malla 30.

30

F. Microgránulos de dispersión rápida

Se prepararon microgránulos de dispersión rápida que comprendían un alcohol de azúcar tal como manitol y un disgregante tal como crospovidona siguiendo el procedimiento desvelado en la solicitud de patente de EE.UU. en trámite junto con la presente N° US 2005/0232988, publicada el 20 de octubre del 2005, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia. Se mezcló D-manitol (152 kg) con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 20 µm o inferior (Pearlitol 25 de Roquette, Francia) con 8 kg de povidona reticulada (Crospovidona XL-10 de ISP) en un granulador de alta cizalla (GMX 600 de Vector), y se granuló con agua purificada (aproximadamente 32 kg) y se trituró en húmedo usando Comil de Quadro, y se secó en Glatt GPCG 200. Los microgránulos de dispersión rápida así obtenidos tendrían un tamaño medio de partícula en el intervalo de aproximadamente 125 a 200 µm.

35

40

G. CBD de LM de clorhidrato de ondansetrón, 12 mg:

45

Se mezclaron microgránulos de rápida dispersión (2541,2 g) con perlas de LPC (460,8 g), perlas de LS (479,0 g), perlas de LI (377,4 g) y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables (142,0 g), tales como aromatizante, edulcorante y disgregante adicional, en un mezclador en uve durante un tiempo suficiente para conseguir una mezcla distribuida homogéneamente para la compresión. Se comprimieron comprimidos que pesaban aproximadamente 400 mg usando una prensa de comprimidos a escala de producción dotada de un sistema de lubricación exterior a una dureza media de aproximadamente 4-5 kP. El CBD de LM de clorhidrato de ondansetrón dihidratado de 12 mg así producido se desintegraría rápidamente en la cavidad oral, creando una suspensión suave y fácil de tragar que comprendería perlas de clorhidrato de ondansetrón recubiertas, lo que proporcionaría un perfil diana adecuado para una pauta de dosificación de una vez al día.

50

55

**Ejemplo 7:**

Se realizó un estudio de POC (prueba de concepto) piloto cruzado de 4 ramas que incluía 12 voluntarios sanos varones de raza caucásica, con edades comprendidas entre los 18 y 55 años, con un período de depuración de 7 días. Cada voluntario recibió, con 250 ml de agua mineral, una dosis única de 16 mg de formulación de ensayo (bien A (PF380EA0001), B (PF381EA0001) o C (PF382EA0001) del Ejemplo 4) a las 8 de la mañana o dos Zofran® de 8 mg (por ejemplo, uno a las 8 de la mañana y el otro a las 4:30 de la tarde tras una noche en ayunas (de al menos 12 horas), sirviéndose el almuerzo a las 11 de la mañana. Se extrajeron muestras de sangre a los 0 min (pre-dosis), 20 min, 40 min, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8,5 h (antes de la segunda dosis), 9 h y 10 min, 9,5 h, 10 h, 10,5 h, 11,5 h, 12,5 h, 14,5 h, 17 h, 20 h, 22 h, 24 h y 36 h. Los parámetros PK (farmacocinéticos) se presentan en la Tabla 2. La tabla demuestra que los perfiles plasmáticos de las formulaciones de ensayo A (PE280EA0001), B (PE281

60

65

EA0001) y C (PE282EA0001) son los característicos de las formulaciones de liberación sostenida, es decir, la semivida aparente es significativamente más prolongada que la del Zofran. El AUC o la  $C_{m\acute{a}x}$  de las formulaciones de ensayo no se desvía sustancialmente de la del Zofran (es decir, el  $AUC \pm 25\%$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente el 70 % de la del Zofran). La  $C_{m\acute{a}x}$  real para Zofran 8 mg fue de 30 ng/ml en comparación con los 24 ng/ml predichos, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  real para el componente de LI fue de aproximadamente 24 ng/ml cuando se normalizó. Aproximadamente el 70 % de Zofran 8 mg administrado dos veces al día fue absorbido en 24 h. Las formulaciones de ensayo A a C presentaron la tendencia esperada tras la dosificación hasta el punto de cruce en aproximadamente 15-16 h; y, a partir de entonces, la Fórmula C siguió mostrando un perfil de concentración en plasma-tiempo inferior contrario al comportamiento predicho.

A partir de estas manifestaciones, es evidente que la incorporación de un ácido orgánico, como solubilizante para los fármacos débilmente básicos que presentan un perfil de solubilidad dependiente del pH (es decir, que muestran una reducción de la solubilidad al pH intestinal de 6,8 de aproximadamente 2 órdenes de magnitud en comparación con su solubilidad máxima en el fluido GI), y el recubrimiento funcional del ácido antes de aplicar el principio farmacéutico activo tiene un impacto significativo en el tiempo de retardo, un perfil de liberación de fármaco deseado, pero completo, antes de que se agote el tampón. Además, el principio farmacéutico activo permanece de forma invariable en la forma de dosificación sólida hasta que se libera para su absorción en el tracto GI.

**Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 7**

| <b>Fórmula A</b> | <b><math>C_{m\acute{a}x}</math></b> | <b><math>T_{m\acute{a}x}</math></b> | <b>AUC<sub>Último</sub></b> | <b>AUC<sub>inf</sub></b> | <b><math>t_{1/2}</math></b> |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Media</b>     | 19,452                              | 4,8055                              | 358,71                      | 424,21                   | 11,677                      |
| D. E.            | 4,1207                              | 4,2174                              | 125,28                      | 162,14                   | 2,3797                      |
| Mediana          | 19,193                              | 2,5                                 | 353,56                      | 404,36                   | 10,993                      |
| Mínimo           | 11,475                              | 1,5                                 | 160,09                      | 200,93                   | 7,9295                      |
| Máximo           | 25,327                              | 12,5                                | 583,2                       | 747,75                   | 15,53                       |
| <b>Fórmula B</b> |                                     |                                     |                             |                          |                             |
| <b>Fórmula B</b> | <b><math>C_{m\acute{a}x}</math></b> | <b><math>T_{m\acute{a}x}</math></b> | <b>AUC<sub>Último</sub></b> | <b>AUC<sub>inf</sub></b> | <b><math>t_{1/2}</math></b> |
| <b>Media</b>     | 20,754                              | 1,9583                              | 341,61                      | 445,28                   | 15,338                      |
| D. E.            | 3,6564                              | 0,8107                              | 78,421                      | 106,68                   | 7,4115                      |
| Mediana          | 21,116                              | 1,75                                | 336,09                      | 473,84                   | 13,658                      |
| Mínimo           | 12,699                              | 1                                   | 226,66                      | 236,61                   | 5,745                       |
| Máximo           | 27,137                              | 4                                   | 482,75                      | 582,18                   | 32,606                      |
| <b>Fórmula C</b> |                                     |                                     |                             |                          |                             |
| <b>Fórmula C</b> | <b><math>C_{m\acute{a}x}</math></b> | <b><math>T_{m\acute{a}x}</math></b> | <b>AUC<sub>Último</sub></b> | <b>AUC<sub>inf</sub></b> | <b><math>t_{1/2}</math></b> |
| <b>Media</b>     | 19,73                               | 2,9167                              | 313,83                      | 391,35                   | 13,995                      |
| D. E.            | 5,3751                              | 2,0207                              | 71,218                      | 92,355                   | 4,9522                      |
| Mediana          | 20,062                              | 2,5                                 | 315,51                      | 388,6                    | 13,255                      |
| Mínimo           | 11,022                              | 1                                   | 195,87                      | 240,77                   | 6,1444                      |
| Máximo           | 27,299                              | 8,5                                 | 401,82                      | 519,33                   | 22,231                      |
| <b>Zofran</b>    |                                     |                                     |                             |                          |                             |
| <b>Zofran</b>    | <b><math>C_{m\acute{a}x}</math></b> | <b><math>T_{m\acute{a}x}</math></b> | <b>AUC<sub>Último</sub></b> | <b>AUC<sub>inf</sub></b> | <b><math>t_{1/2}</math></b> |
| <b>Media</b>     | 38,471                              | 8,0833                              | 460,81                      | 487,17                   | 7,10004                     |
| D. E.            | 9,5092                              | 4,1661                              | 124,18                      | 144,94                   | 2,4726                      |
| Mediana          | 35,655                              | 9,75                                | 460,52                      | 475,48                   | 6,945                       |
| Mínimo           | 27,37                               | 1                                   | 309,94                      | 320,19                   | 3,5092                      |
| Máximo           | 54,502                              | 12,5                                | 687,39                      | 788,77                   | 11,815                      |

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada que comprende perlas de liberación sostenida (LS) y/o uno o más poblaciones de perlas de liberación pulsátil controlada (LPC) de:

un fármaco débilmente básico, fármaco débilmente básico que comprende un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14, y una solubilidad no superior a aproximadamente 200 µg/ml a pH 6,8, y al menos un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable como solubilizador;

en la que el fármaco débilmente básico y el ácido orgánico no entran en contacto entre sí en la forma de dosificación;

en la que dichas perlas de LS comprenden:

un recubrimiento (barrera) de LS que comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero hidrosoluble; estando dicho recubrimiento (barrera) de LS dispuesto sobre perlas de liberación inmediata (LI) que comprenden: el fármaco débilmente básico dispuesto sobre un recubrimiento de barrera interior que comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero hidrosoluble o un polímero entérico; estando dicho recubrimiento de barrera interior dispuesto sobre partículas de núcleo de ácido orgánico que comprenden al menos un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable;

y en la que dichas perlas de LPC comprenden:

un recubrimiento exterior de tiempo de retardo que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico, proporcionando dicho recubrimiento exterior de tiempo de retardo un tiempo de retardo de aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas antes del inicio de la liberación del fármaco débilmente básico;

estando dicho recubrimiento exterior de tiempo de retardo dispuesto sobre perlas de liberación inmediata (LI) que comprenden: el fármaco débilmente básico dispuesto sobre un recubrimiento de barrera interior que comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero hidrosoluble o un polímero entérico; estando dicho recubrimiento de barrera interior dispuesto sobre partículas de núcleo de ácido orgánico que comprenden al menos un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable;

en donde dicha forma de dosificación es adecuada para una pauta de dosificación de una vez al día en pacientes que necesitan dicha medicación.

2. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el fármaco débilmente básico y el ácido orgánico no entran en contacto entre sí durante la fabricación ni en el almacenamiento en estado sólido, evitándose así la formación *in situ* de un compuesto de adición de ácidos, y el ácido orgánico no se agota hasta completarse la liberación del fármaco desde la forma de dosificación cuando se ensaya la disolución mediante la metodología de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) usando un medio de disolución bifásico (2 primeras horas en HCl 0,1 N seguido del ensayo en un tampón a pH 6,8).

3. Una composición farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) tiene una proporción de la dosis óptima más alta con respecto a la solubilidad a pH 6,8 de al menos aproximadamente 100.

4. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 1, en la que dichas perlas de LPC comprenden además:

un recubrimiento (barrera) de LS que comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero hidrosoluble para proporcionar un perfil de liberación sostenida; estando dicho recubrimiento (barrera) de LS dispuesto sobre dichas perlas de liberación inmediata (LI) y estando dicho recubrimiento exterior de tiempo de retardo dispuesto sobre dicho recubrimiento (barrera) de LS.

5. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de un comprimido bucodispersable (CBD).

6. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

una población de perlas de LI, una primera población de perlas de LPC y una población de perlas de LS; o una población de perlas de LI, una primera población de perlas de LPC y una segunda población de perlas de LPC, en donde la proporción de la población de perlas de LI con respecto a la primera población de perlas de LPC con

respecto a la perla de LS o la proporción de la población de perlas de LI con respecto a la primera población de perlas de LPC con respecto a la segunda población de perlas de LPC varía de aproximadamente 10:90:0 a aproximadamente 40:10:50.

- 5 7. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido glutámico y mezclas de los mismos.
- 10 8. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción del fármaco débilmente básico con respecto al ácido orgánico varía de aproximadamente 5:1 a 1:10 en peso para proporcionar perfiles farmacocinéticos diana adecuados para una pauta de dosificación de una vez al día.
- 15 9. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha partícula de núcleo de ácido orgánico comprende:
- i) un cristal de ácido orgánico;
  - ii) una partícula inerte recubierta con un ácido orgánico y un aglutinante polimérico; o
  - iii) un microgránulo o un micro-comprimido que contienen el ácido orgánico, un aglutinante polimérico y un diluyente/una carga, preparados mediante rotogranulación, granulación-extrusión-esferonización o granulación-compresión.
- 20
- 25 10. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho recubrimiento (barrera) de LS comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero hidrosoluble en una proporción de aproximadamente 9:1 a 5:5, en la que dicho recubrimiento (barrera) de LS se aplica para una ganancia de peso del aproximadamente 1,5 % al 20 % en peso basándose en el peso de la partícula de núcleo de ácido orgánico recubierta (barrera) de LS.
- 30 11. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicha barrera de LS comprende un polímero insoluble en agua seleccionado del grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico-metilmacrilato neutros y mezclas de los mismos.
- 35 12. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicha barrera de LS comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero hidrosoluble seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicol y mezclas de los mismos.
- 40 13. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho recubrimiento exterior de tiempo de retardo comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico en una proporción de aproximadamente 9:1 a 1:3, respectivamente, para una ganancia de peso del aproximadamente 10 % al 60 % en peso seco basándose en el peso de la perla de LPC.
- 45 14. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el polímero entérico se selecciona del grupo que consiste en ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico-metilmacrilato sensibles al pH, goma laca, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.
- 50 15. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno de entre el recubrimiento (barrera) de LS, el recubrimiento de barrera interior y el recubrimiento exterior de tiempo de retardo comprende un plastificante seleccionado del grupo que consiste en triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil-tri-*n*-butilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, mono- y di-glicéridos acetilados y mezclas de los mismos.
- 55 16. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 1 que comprende además perlas de LI que proporcionan una dosis de carga mediante la liberación no inferior al aproximadamente 50 % del fármaco contenido en dichas perlas de LI en la primera hora posterior a la administración oral de la forma de dosificación.
- 60 17. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 1 que comprende además perlas de LI, incorporadas como una porción de LI de la forma farmacéutica, que comprenden dicho fármaco débilmente básico y un aglutinante polimérico estratificado sobre un núcleo inerte.
18. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha ganancia de peso es de hasta el 50 %.
- 65 19. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho comprimido bucodispersable comprende una población de perlas de LS y/o una o dos poblaciones de perlas de LPC

de clorhidrato de ondansetrón dihidratado, en la que cada población de perlas de LS o LPC comprende núcleos de ácido fumárico recubiertos de liberación sostenida, para proporcionar perfiles farmacocinéticos diana adecuados para una pauta de dosificación de una vez al día.

- 5 20. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además perlas de liberación inmediata (LI) además de las perla de liberación sostenida (LS) y/o una o más poblaciones de perlas de liberación pulsátil controlada (LPC).
- 10 21. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 5 que se desintegra en contacto con la saliva de la cavidad bucal en aproximadamente 60 segundos.
22. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 18 que comprende además una población de perlas de LI de sabor enmascarado.
- 15 23. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las perlas de LPC, en las que el recubrimiento de tiempo retardado comprende etilcelulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 24. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el recubrimiento de tiempo de retardo comprende además un plastificante.
25. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que el fármaco débilmente básico es ondansetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 26. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico es ondansetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene un pKa de 7,4 y una solubilidad inferior a 100 µg/ml a pH de 6,8.
- 30 27. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 1, en la que dicho fármaco débilmente básico comprende ondansetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cada población de perlas de LPC comprende núcleos de ácido fumárico de LS recubiertos con un recubrimiento de tiempo de retardo de etilcelulosa insoluble en agua y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa entérico en una proporción de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:3 para una ganancia de peso del aproximadamente 5 % al aproximadamente 60 %, presentando cada población de perlas de LPC, tras la administración oral de la forma de dosificación, un tiempo de retardo predeterminado seguido de características de liberación diferentes.
- 35 28. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 5, en la que dicho CBD comprende microgránulos de disolución rápida con un tamaño medio de partícula no superior a 400 µm que comprenden un disgregante y un alcohol de azúcar o un sacárido o una combinación de los mismos, teniendo cada uno un tamaño medio de partícula no superior a aproximadamente 30 µm; en la que dicho CBD se desintegra en perlas de múltiples recubrimientos en contacto con la saliva de la cavidad oral en aproximadamente 60 segundos o menos.
- 40 29. Un método de preparación de una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada que comprende un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14, una solubilidad no superior a 200 µg/ml a un pH de 6,8 y una proporción de la dosis óptima más alta con respecto a la solubilidad a pH 6,8 no inferior a aproximadamente 100, y al menos un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable como solubilizador, que comprende:
- 50
- a) preparar partículas de núcleo de ácido orgánico;
  - b) preparar partículas de núcleo de ácido orgánico recubiertas de LS mediante el recubrimiento de las partículas de núcleo de ácido orgánico con un recubrimiento de LS que comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero hidrosoluble o un polímero entérico en una proporción de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50 para una ganancia de peso del hasta aproximadamente 20 %, para proporcionar un perfil de liberación sostenida;
  - c) preparar perlas de LI (liberación inmediata) estratificando el agente débilmente básico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo procedente de una solución de aglutinantes poliméricos sobre las partículas de núcleo de ácido orgánico recubiertas de LS y, opcionalmente, aplicando una capa de sellado protectora con un polímero hidrosoluble;
  - d) preparar perlas de LS aplicando un recubrimiento de barrera (de LS) de un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero hidrosoluble en una proporción de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50 sobre las perlas de LI para una ganancia de peso del aproximadamente 1,5 % al 20 % en peso seco de la perla recubierta;
  - e) preparar perlas de LPC aplicando un recubrimiento exterior de tiempo de retardo que comprende un polímero
- 55
- 60
- 65

insoluble en agua en combinación con un polímero entérico en una proporción de aproximadamente 9:1 a 1:3 sobre las perlas de LS para una ganancia de peso del aproximadamente 10 % al 60 % en peso de la perla recubierta; y

5 f) rellenar en una cápsula de gelatina o comprimir para dar un comprimido convencional o un comprimido bucodispersable las perlas de LS y/o una o más poblaciones de perlas de LPC en cantidades apropiadas para alcanzar perfiles farmacocinéticos diana para que sean adecuados para una pauta de dosificación de una vez al día en pacientes que necesitan dicha medicación.

10 30. Un método de acuerdo con la reivindicación 29, en el que cada uno de dicho recubrimiento de ácido orgánico, recubrimiento de LS, recubrimiento con estratificación de fármaco y recubrimientos o capas exteriores de tiempo de retardo se aplican desde una solución en un sistema de disolventes farmacéuticamente aceptables o desde una dispersión acuosa.

15 31. Un método de acuerdo con la reivindicación 29 que comprende además:

g) enmascarar el sabor de perlas que contienen fármaco bien mediante coacervación en disolvente o recubrimiento de lecho fluido;

20 h) granular un alcohol de azúcar o un sacárido, o una combinación de los mismos, y un disgregante, cada uno con un tamaño medio de partícula no superior a aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  para producir microgránulos de rápida dispersión con un tamaño medio de partícula no superior a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ ;

i) mezclar las perlas de múltiples recubrimientos con los microgránulos de rápida dispersión en una proporción de las perlas de múltiples recubrimientos con respecto a los microgránulos de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 1:2; y

25 j) comprimir la mezcla de la etapa (i) para dar comprimidos bucodispersables usando una prensa de comprimidos giratoria.

32. Un método de acuerdo con la reivindicación 29, en el que la forma de dosificación multiparticulada es un comprimido bucodispersable (CBD).

30 33. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, en el que dicha etapa de compresión para dar comprimidos bucodispersables comprende utilizar una prensa de comprimidos dotada de un sistema de lubricación exterior para lubricar las matrices y los punzones antes de la compresión.

35 34. Un método de acuerdo con la reivindicación 29, en el que la forma de dosificación farmacéutica multiparticulada comprende cantidades terapéuticamente eficaces de las perlas de LS y/o una o más poblaciones de perlas de LPC de un agente de bloqueo selectivo de la serotonina 5-HT<sub>3</sub> que contiene nitrógeno (N) débilmente básico, en el que las perlas de LS y/o una o más poblaciones de perlas de LPC presentan características de liberación diferentes tras un tiempo de retardo predeterminado.

40

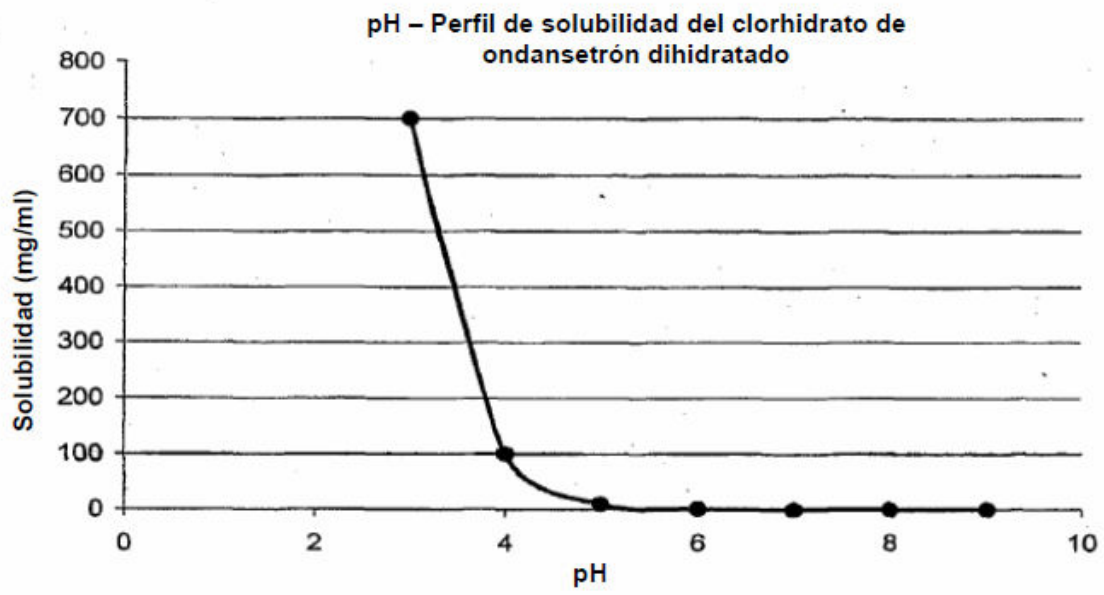


FIG. 1A

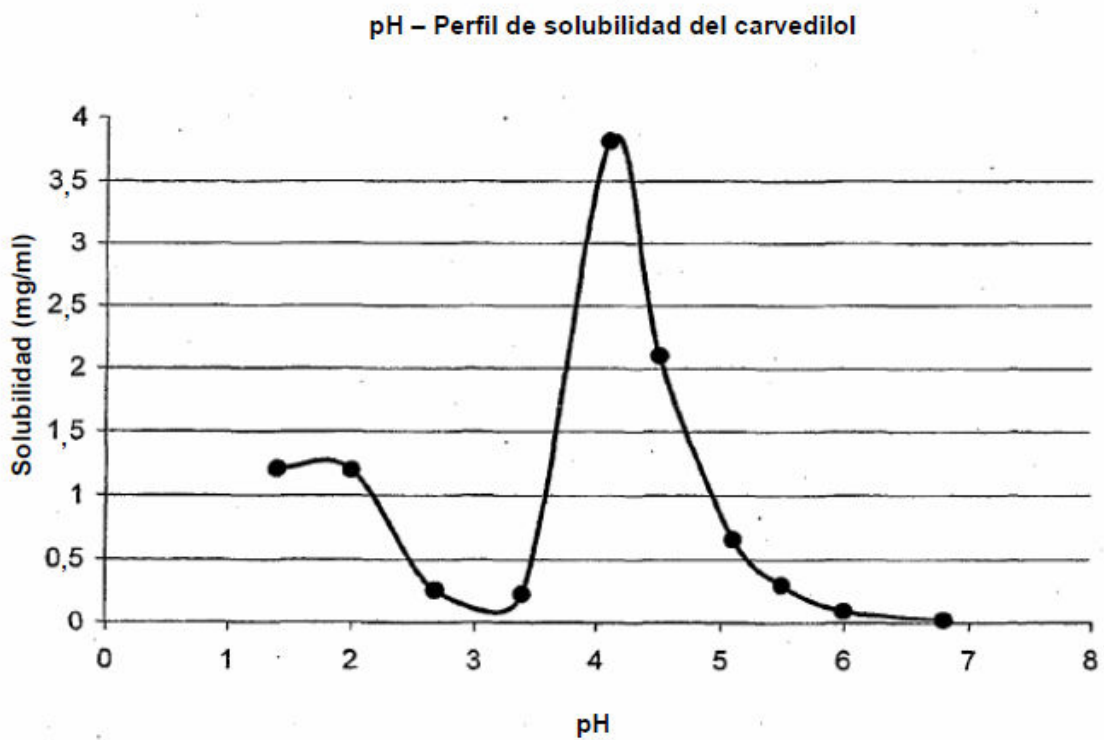


FIG. 1B



pH - Perfil de solubilidad del dipiridamol

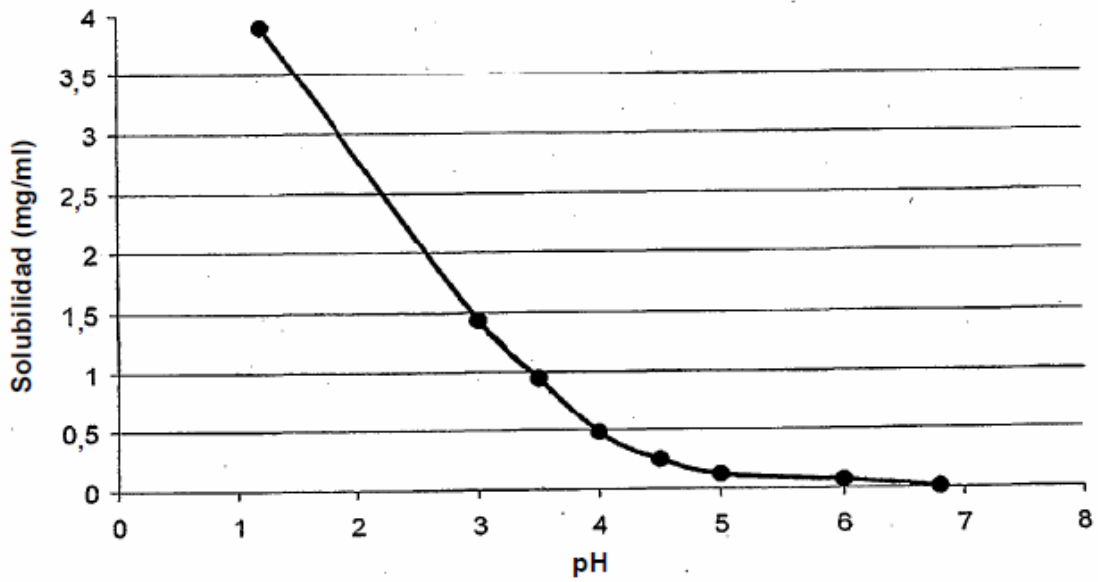


FIG. 1C

pH - Perfil de solubilidad del clonazepam

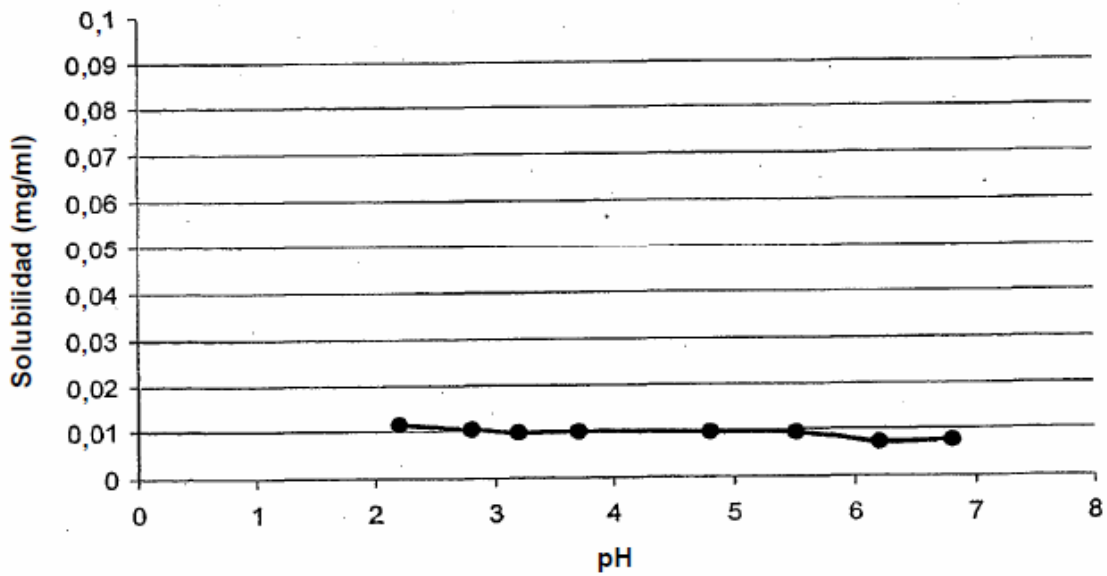


FIG. 1D

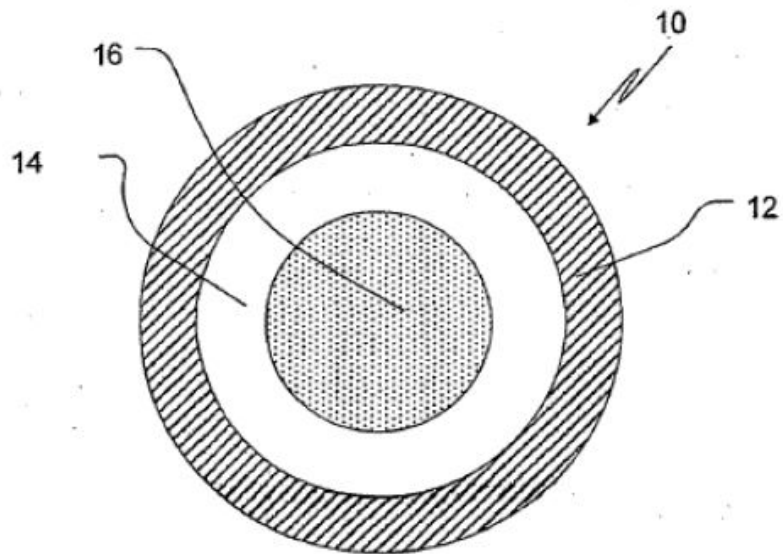


FIG. 2

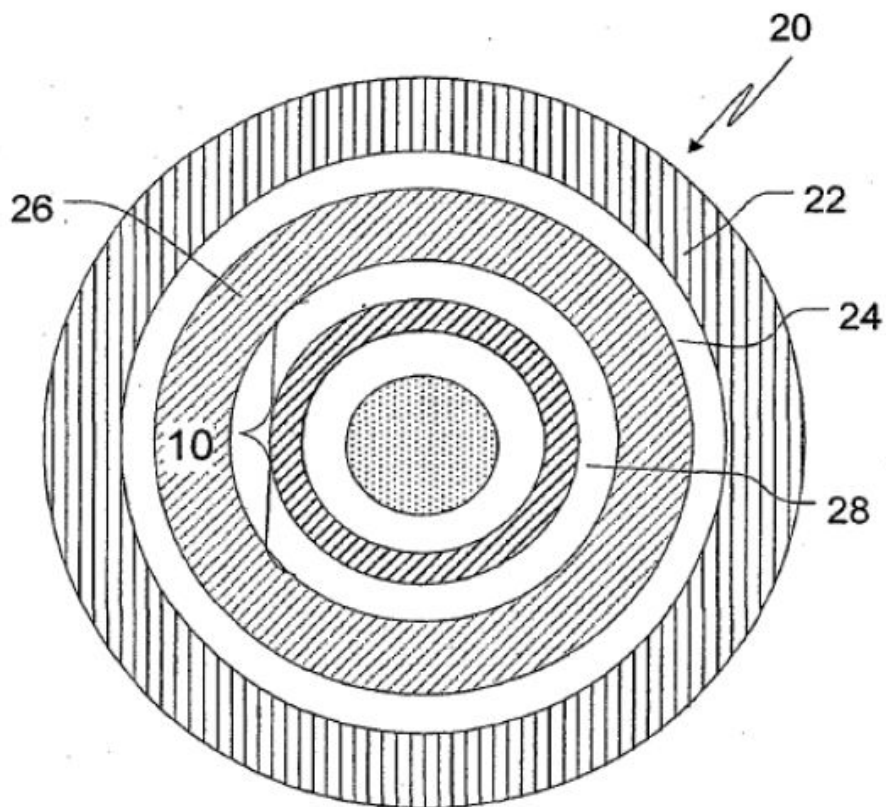


FIG. 3

Perfiles de disolución de ácido fumárico de malla 40-80 y cristales recubiertos con EC10:PEG 400 al 10 % en diferentes proporciones

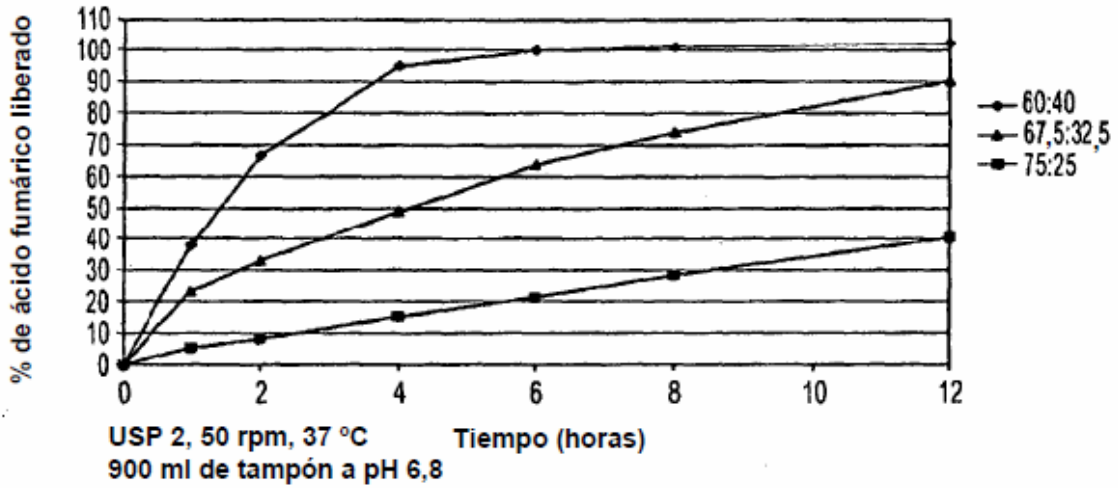


FIG.4

Perfiles de disolución de ácido fumárico y ondansetrón desde perlas de LPC que tienen un recubrimiento del 50 % de EC:HPMCP-55:TEC (45,5:40,0:14,5)

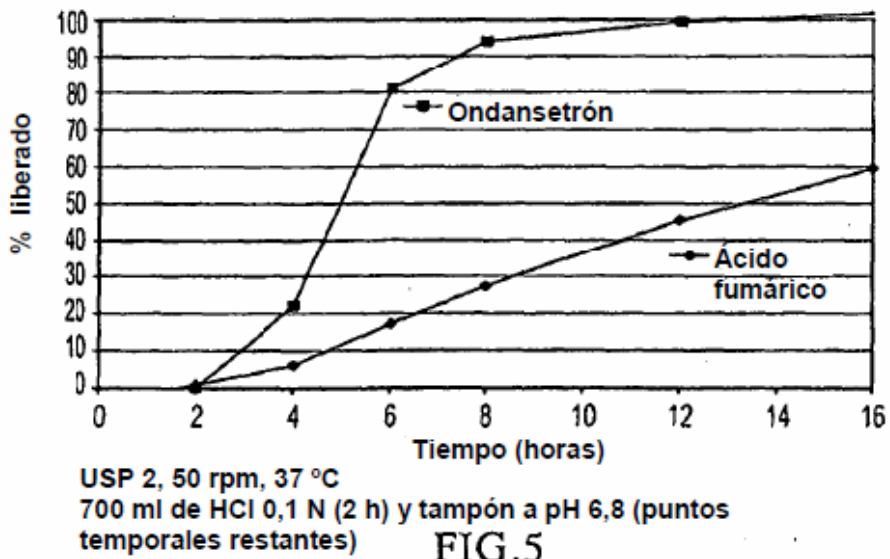


FIG.5

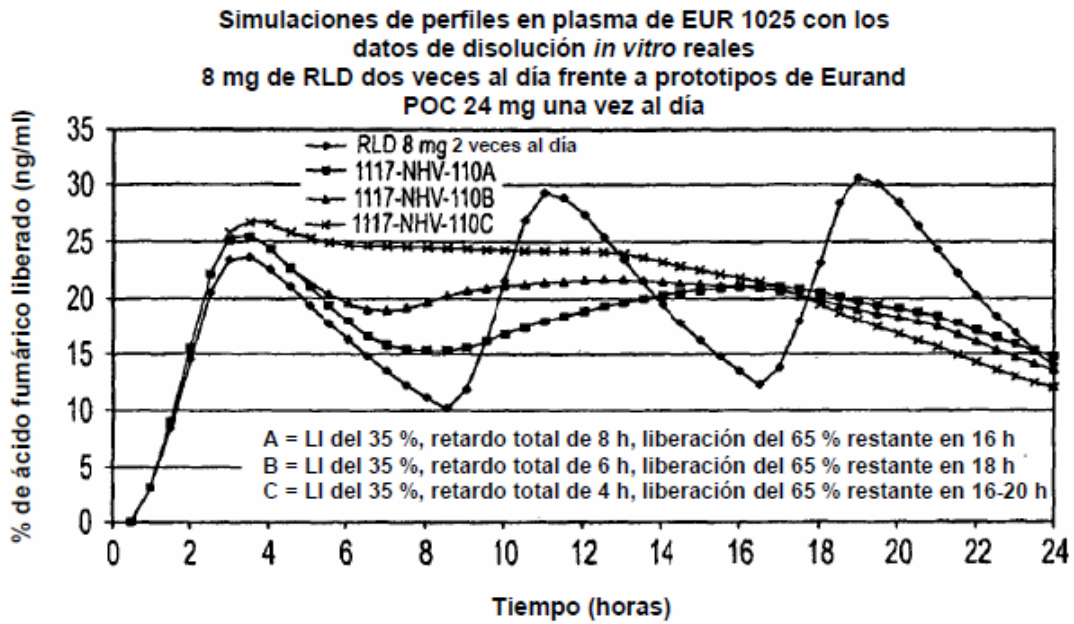


FIG.6

**Perfiles de disolución del ondansetrón desde perlas de LPC recubiertas con un recubrimiento del 50 % de EC:HP-55:TEC (45,5:40:14,5)**

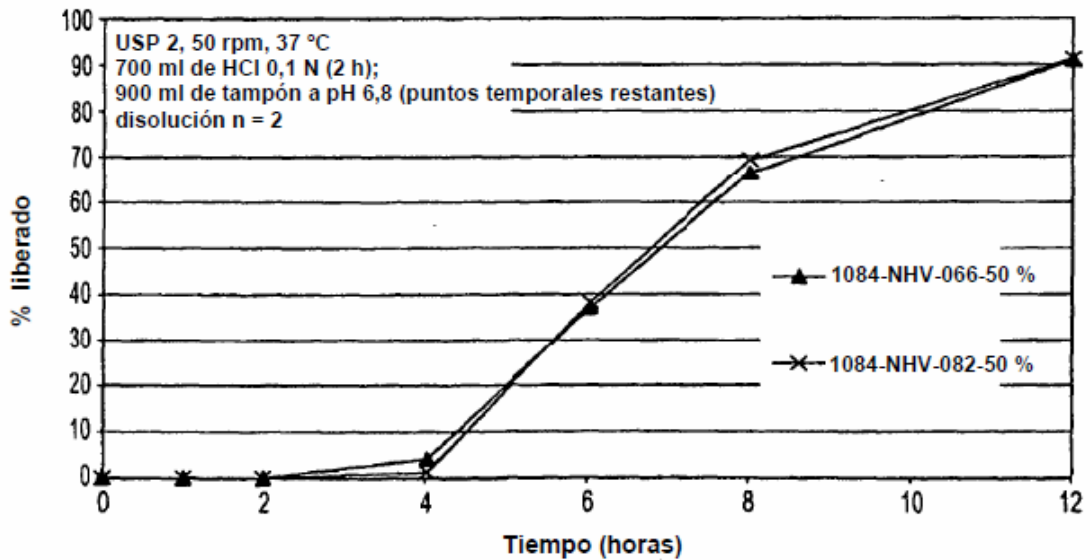


FIG.7

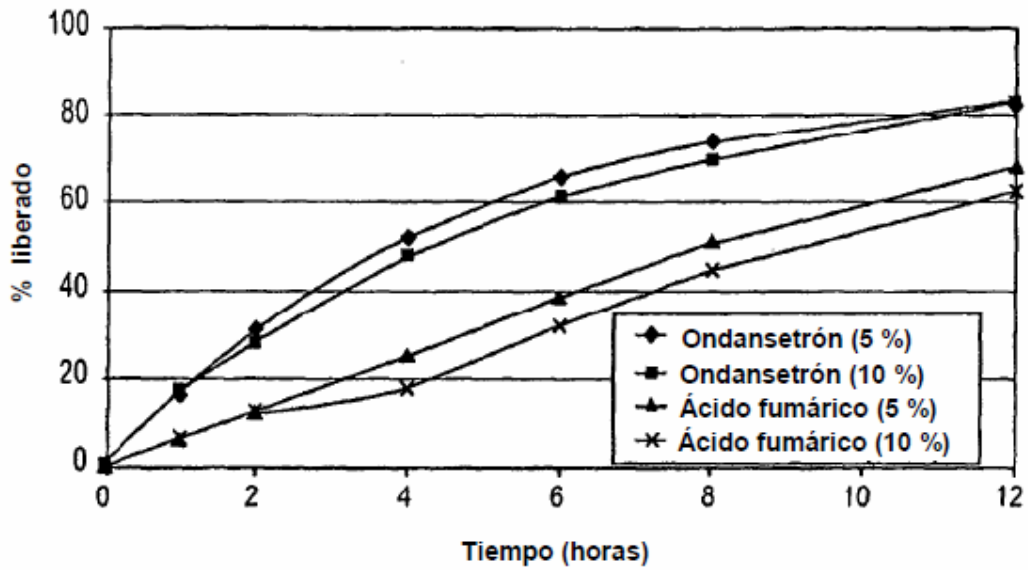


FIG. 8

Perfiles de disolución de perlas de LPC de HCl de ondansetrón a un espesor del recubrimiento del 50 %  
Diferentes proporciones de EC10:HPMCP-55:TEC

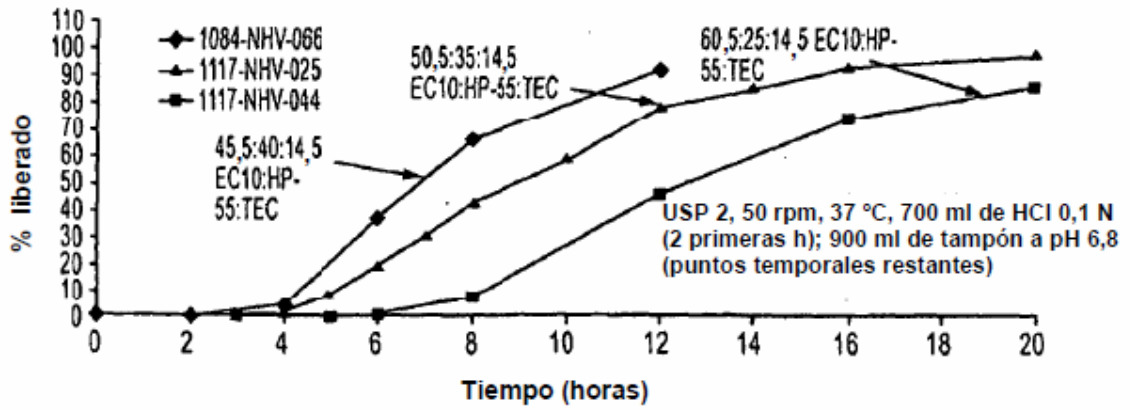
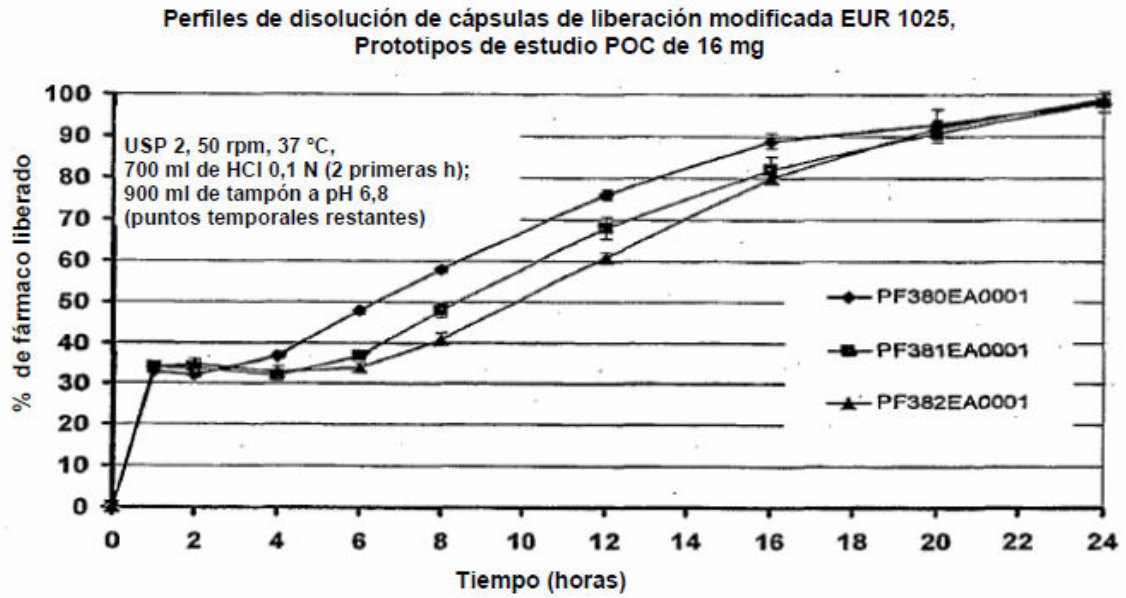


FIG. 9



**FIG. 10**