

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 479**

51 Int. Cl.:

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2009 PCT/US2009/036787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2009 WO09114606**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2009 E 09718989 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2265261**

54 Título: **Sistemas de administración de fármacos que comprenden fármacos débilmente básicos y ácidos orgánicos**

30 Prioridad:

12.03.2008 US 35840

12.09.2008 US 209285

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

22.11.2016

73 Titular/es:

ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

1200 Lenox Drive, Suite 100

Lawrenceville, NJ 08648, US

72 Inventor/es:

VENKATESH, GOPI;

LAI, JIN-WANG;

VYAS, NEHAL, H. y

PUROHIT, VIVEK

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 590 479 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 fármacos débilmente básicos y ácidos orgánicos

5 **Antecedentes de la invención**

Con objeto de que produzca un efecto farmacológico deseado, un fármaco debe hacerse disponible a las concentraciones apropiadas en su sitio de acción en el interior del organismo. Esta disponibilidad se ve afectada por numerosos factores, que incluyen, la cantidad de fármaco administrada, la velocidad de absorción del fármaco, la distribución (la unión o la localización) en los tejidos, el metabolismo del fármaco y su eliminación del organismo.

Para las formas de dosificación de un fármaco que se administran por vía oral, la absorción del fármaco se produce en el tracto gastrointestinal. Durante su paso a través del tracto gastrointestinal, el fármaco debería ser liberado de la forma de dosificación y estar disponible en disolución en, o cerca de, el sitio de absorción deseado. La velocidad a la cual el fármaco es liberado desde una forma de dosificación y se disuelve es importante para la cinética de absorción del fármaco. La forma de dosificación, y por lo tanto el fármaco, están sometidos a unos pH variables durante el tránsito, por ejemplo, que varían desde aproximadamente pH 1,2 (durante el ayuno - el pH del estómago aumenta hasta tanto como 4,0 después del consumo de alimentos) hasta aproximadamente 7,4 en otras partes del tracto digestivo (pH biliar: 7,0-7,4 y pH intestinal: de 5 a 7). Además, el tiempo de tránsito de la forma de dosificación en las diferentes partes del tracto digestivo puede variar significativamente dependiendo del tamaño de la forma de dosificación y de las condiciones locales prevalentes. Otros factores que afectan a la absorción del fármaco incluyen las propiedades fisicoquímicas de la propia sustancia farmacológica tales como su pKa, su solubilidad, su energía cristalina y el área superficial específica, así como de las características del propio tracto gastrointestinal, tales como las propiedades del contenido luminal (pH, tensión superficial, volumen, agitación y capacidad tamponante) y de los cambios que se producen después de la ingestión de alimentos. Por consiguiente, a menudo es difícil conseguir la liberación del fármaco a una velocidad constante.

Las formas de dosificación oral convencionales se formulan a menudo en forma de formas de dosificación "de liberación inmediata" en las que esencialmente la totalidad de la dosis del fármaco es liberada desde la forma de dosificación en un periodo muy corto, por ejemplo, de minutos, después de la administración. Por consiguiente, la concentración plasmática del fármaco normalmente aumenta rápidamente hasta una concentración pico y posteriormente disminuye según se absorbe el fármaco en los tejidos, se metaboliza y/o se excreta. La concentración plasmática es generalmente característica de un fármaco en particular debido a las propiedades físicas y metabólicas particulares del fármaco. Generalmente, durante alguna porción del periodo de tiempo en el que la concentración plasmática del fármaco aumenta, alcanza un pico y disminuye, el fármaco proporciona sus efectos terapéuticos, es decir, cuando la concentración plasmática del fármaco alcanza o supera la concentración requerida para una eficacia clínica. Si la concentración plasmática es demasiado alta, pueden producirse unos efectos secundarios indeseables, y cuando la concentración plasmática del fármaco cae por debajo del nivel clínicamente eficaz, el efecto terapéutico desaparece.

Por lo tanto, con objeto de proporcionar una eficacia clínica y de minimizar los efectos secundarios, puede ser necesaria la administración de múltiples dosis de una forma de dosificación de liberación inmediata con objeto de mantener los niveles plasmáticos clínicamente eficaces durante el periodo de tiempo requerido, minimizando los efectos secundarios debidos a unos niveles plasmáticos excesivos.

Se han desarrollado formas de dosificación de liberación sostenida o prolongada para minimizar el número de dosis administradas con objeto de tratar una afección en particular. Las formas de dosificación de liberación sostenida generalmente liberan el fármaco durante un periodo prolongado de tiempo en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata. Existen varios tipos diferentes de formas de dosificación orales que se han desarrollado, incluyendo sistemas de difusión tales como dispositivos de depósito y dispositivos de matriz, sistemas de disolución tales como sistemas de disolución encapsulados (incluyendo, por ejemplo, "minipíldoras de liberación prolongada") y sistemas de disolución en matriz, sistemas por difusión/disolución en combinación, sistemas osmóticos y sistemas de resinas de intercambio iónico, según se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990 ed., páginas 1682-1685.

Los fármacos básicos y ácidos muestran unos perfiles de solubilidad dependiente del pH que varían en más de 2 órdenes de magnitud en el intervalo de pH fisiológico. Por ejemplo, el débilmente básico antagonista del receptor de la serotonina 5-HT₃ clorhidrato de ondansetrón es libremente soluble en el bajo pH del jugo gástrico, pero es prácticamente insoluble a un pH > 6. Por consiguiente, los sistemas de administración de fármacos convencionales de una vez al día tales como las formulaciones de un comprimido en matriz que contienen uno o más polímeros o ceras hidrófobas que controlan la velocidad de disolución, las formulaciones de dosificación monolíticas recubiertas por membrana o multiparticuladas, no consiguen liberar el ondansetrón en el entorno de pH relativamente alto del tracto intestinal, y por lo tanto no son adecuadas para una dosificación de una vez al día.

Se han usado ácidos orgánicos para mejorar la biodisponibilidad, para reducir la variabilidad inter y intra-sujeto y para minimizar los efectos de los alimentos para los fármacos débilmente básicos. Las formas de dosificación

multiparticuladas que comprenden fármacos débilmente básicos para proporcionar unos perfiles de liberación prolongada también se describen en la bibliografía. Estas formas de dosificación se obtienen normalmente mediante el granulado o la estratificación del fármaco con uno o más ácidos orgánicos, y recubriendo después las partículas resultantes con un recubrimiento de liberación prolongada. Sin embargo, dichas formas de dosificación no son adecuadas para una dosificación una vez al día debido a que no consiguen mantener una concentración plasmática lo suficientemente alta del fármaco, debido al menos en parte a que la liberación del ácido orgánico no es lo suficientemente prolongada como para proporcionar un aumento en la disolución del fármaco débilmente básico. Adicionalmente, en estas composiciones, los fármacos débilmente básicos pueden formar unos niveles variables de sales con los ácidos orgánicos durante el procesado y el almacenamiento, que pueden afectar a las propiedades de liberación del fármaco.

Sumario de la invención

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan unos perfiles de liberación del fármaco mejorados para fármacos débilmente básicos poco solubles, adecuadas para su administración una vez al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan una población de partículas de liberación rápida (LR) que liberan rápidamente el fármaco en el tracto gastrointestinal, combinadas con una población de partículas de liberación pulsátil programada (LPP) que proporcionan unos niveles plasmáticos clínicamente eficaces del fármaco durante un periodo prolongado, adecuadas para su administración una vez al día.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una pluralidad de partículas de LPP y de LR, en la que las partículas de LPP comprenden, cada una, un núcleo recubierto con una capa de LPP; el núcleo comprende un fármaco débilmente básico poco soluble y un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable separados entre sí por una capa de LS; las partículas de LR comprenden, cada una, el fármaco débilmente básico o poco soluble y liberan al menos aproximadamente el 80 % en peso del fármaco débilmente básico poco soluble en aproximadamente 5 minutos cuando la disolución se ensaya mediante el uso de la metodología de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) (Aparato 2 - palas a 50 RPM y un medio de disolución bifásico a 37 °C (en primer lugar, durante 2 horas en HCl 0,1 N seguido del ensayo en un tampón a un pH de 6,8).

En otras realizaciones, las partículas de LPP comprenden un núcleo inerte (por ejemplo, una microesfera de azúcar), recubierto secuencialmente con un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable y un aglutinante farmacéuticamente aceptable; una capa de liberación sostenida (LS) (por ejemplo, que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, opcionalmente plastificado con un plastificante farmacéuticamente aceptable); una capa de fármaco que comprende el fármaco débilmente básico insoluble y un aglutinante farmacéuticamente aceptable; una capa de sellado (por ejemplo, que comprende un polímero soluble en agua); una segunda capa opcional de LS; y una capa de LPP (por ejemplo, que comprende un polímero insoluble en agua, un polímero entérico y un plastificante farmacéuticamente aceptable opcional).

En otras realizaciones más, las partículas de LR comprenden un núcleo inerte (por ejemplo, una microesfera de azúcar, opcionalmente con un diámetro medio menor y el núcleo inerte de las partículas de LPP), recubierto con el fármaco débilmente básico poco soluble y un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

En otras realizaciones más, las partículas de LR comprenden el fármaco débilmente básico poco soluble, granulado en presencia de un aglutinante polimérico farmacéuticamente aceptable, un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 A ilustra la sección transversal de una realización de una partícula de LS recubierta que contiene un ácido orgánico.

La FIG. 1 B ilustra una sección transversal de una realización de una partícula de LPP que comprende un núcleo de LS recubierto que contiene un ácido orgánico.

La FIG. 2 muestra los perfiles de liberación tanto del ácido fumárico como del clorhidrato de ondansetrón desde las partículas de LS (nº de lote 1084-060 - microesferas de LI de fármaco estratificadas sobre núcleos que contienen ácido fumárico recubiertas con 60/40 de EC-10/PEG 400, al 10 % en peso, del Ejemplo 1) y desde las microesferas de LPP (nº de lote 1292-034 - microesferas de LI de fármaco estratificadas sobre núcleos que contienen ácido fumárico recubiertas con 75/25 de EC-10/PEG 400, al 5 % en peso) recubiertas con EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 63/22/15, al 15 % en peso, del Ejemplo 6). La FIG. 3 ilustra los perfiles de liberación del clorhidrato de ondansetrón desde las partículas de LPP del Ejemplo 2.

La FIG. 4 ilustra los perfiles de liberación desde las cápsulas de LM que comprenden microesferas de LI y de LPP en una proporción de 35/65 en peso del Ejemplo 3.

La FIG. 5 compara los perfiles plasmáticos simulados de ondansetrón de las cápsulas de LM del Ejemplo 3 con los perfiles plasmáticos reales observados en el estudio piloto de PK del Ejemplo 4.

La FIG. 6 compara los perfiles plasmáticos reales observados en el estudio piloto de PK del Ejemplo 4.

La FIG. 7 ilustra los perfiles plasmáticos del ondansetrón correspondientes a las porciones de LI de las cápsulas

de LM frente a la primera dosis de Zofran® observados en el estudio piloto de PK del Ejemplo 4.

La FIG. 8 ilustra los perfiles de liberación *in vitro* de las porciones de LI de la cápsula de LM (PF EA0001) del Ejemplo 4 frente a Zofran® cuando la disolución se ensaya en HCl 0,1 N a diferentes temperaturas.

La FIG. 9 ilustra los perfiles de liberación *in vitro* de Zofran® frente a microesferas de LI (PE364EA0004), del Ejemplo 3, partículas de fármaco de LR (de liberación rápida) (microesferas de fármaco estratificadas, nº de lote 1117-126 del Ejemplo 5 B) o gránulos (nº de lote 1117-185, del Ejemplo 5.C) cuando la disolución se ensaya a un pH de 6,8.

La FIG. 10 ilustra los perfiles de liberación de fármaco desde las formulaciones en cápsula de LM del Ejemplo 3 (PF380EA0001, PF381 EA0001 y PF382EA0001) frente a las formulaciones en cápsula de LM del Ejemplo 6 (PF391EA0001, PF392EA0001 y PF379EA0001).

La FIG. 11 ilustra los perfiles plasmáticos de concentración-tiempo de ondansetrón de las formulaciones en cápsula de LM (PF391EA0001, PF392EA0001 y PF379EA0001) que comprenden los gránulos de LR (gránulos de liberación rápida) y las microesferas de LPP del Ejemplo 7.

15 Descripción detallada de la invención

La Solicitud Provisional de EE.UU. nº 60/762.750 presentada el 27 de enero de 2006, la Solicitud Provisional de EE.UU. nº 60/762.766 presentada el 27 de enero de 2006, la Solicitud de EE.UU. con el nº de serie 11/768.167, presentada el 29 de enero de 2007 y la Solicitud de EE.UU. con el nº de serie 11/668.408, presentada el 29 de enero de 2007, se incorporan cada una como referencia en su totalidad en el presente documento a todos los efectos.

Las anteriores solicitudes y todos los demás documentos mencionados en el presente documento se incorporan como referencia en su totalidad a todos los efectos. La mención de cualquier documento no debe interpretarse como una admisión de que es una técnica anterior con respecto a la presente invención.

El término "fármaco débilmente básico poco soluble" se refiere a fármacos básicos, sales, polimorfos, solvatos, ésteres, estereoisómeros y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. "Débilmente básico" se refiere a fármacos que son entre libre y moderadamente solubles a un pH ácido, pero que son poco solubles o prácticamente insolubles a un pH neutro y alcalino, y tienen unos valores de pKa en el intervalo de desde aproximadamente 5 hasta 14. Por ejemplo, el clorhidrato de ondansetrón contiene una α -hidroxilamina secundaria con un pKa de 7,4. Los datos de solubilidad dependiente del pH para algunos ejemplos de fármacos débilmente básicos se presentan en la Tabla 1, a continuación. Por ejemplo, el clorhidrato de ondansetrón es libremente soluble a un pH menor de 2, pero tiene una solubilidad de menos de 50 $\mu\text{m}/\text{ml}$ a un pH de 6,8 o mayor. La iloperidona tiene una solubilidad en HCl 0,1 N (ácido clorhídrico) de aproximadamente 3 mg/ml, pero a un pH de 6,8 tiene una solubilidad de solo aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El clonazepam es prácticamente insoluble al pH fisiológico.

La Tabla 1 recoge la mejora en la solubilidad de fármacos débilmente básicos en tampones de ácidos orgánicos. Pueden identificarse tres grupos distintos. Los fármacos del grupo A, representados por el clorhidrato de ondansetrón, muestran un aumento drástico en la solubilidad del fármaco débilmente básico en un tampón con una pequeña cantidad de ácido fumárico. Por ejemplo, la solubilidad del ondansetrón, que es de aproximadamente 26 mg/ml en un tampón que contiene únicamente 0,05 mg/ml de ácido fumárico, permanece inalterada tras aumentar la concentración de ácido fumárico en el tampón hasta 5 mg/ml. Para los fármacos del grupo B, representados por la iloperidona, el carvedilol y la lamotrigina, la solubilidad del fármaco débilmente básico aumenta al aumentar la concentración del ácido orgánico. Adicionalmente, la capacidad de solubilización de los ácidos orgánicos varía ampliamente. Para los fármacos del grupo C, representados por el clonazepam, la adición de un ácido orgánico tiene un impacto muy limitado, es decir, el aumento en la solubilidad supone normalmente menos de 3 veces. Por ejemplo, la solubilidad del clonazepam es aproximadamente de 11,6 y de 6,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en tampones a un pH de 2,3 y de 6,8 que contienen una concentración mayor y menor de ácido fumárico, respectivamente.

50 **Tabla 1: perfiles de solubilidad de fármacos débilmente básicos**

Solubilidad del ondansetrón HCl en tampón acuoso		Solubilidad de la iloperidona en tampón acuoso		Solubilidad del clonazepam en tampón acuoso	
pH	mg/ml	pH	mg/ml	pH	mg/ml
1,0	>	1,2	3,90	2,2	0,0114
2,20	23,3	3,01	1,437	2,8	0,0102
3,20	25,7	3,06	0,917	3,2	0,0096
4,20	10,9	4,08	0,681	3,8	0,0092
5,00	3,6	4,46	0,586	4,2	0,0091
5,60	1,7	5,09	0,341	4,8	0,0086
6,20	0,4	6,11	0,117	5,4	0,0084
6,80	0,036	7,02	0,011	6,2	0,008
7,00	0,025				

Concentración de ácido fumárico		Solubilidad del ondansetrón HCl en ácido fumárico		Solubilidad del clonazepam en ácido fumárico	
mg/ml		pH	mg/ml	pH	mg/ml
5,0		2,01	26,9	2,3	0,0116
2,5		2,14	27,0	2,8	0,0103
1,0		2,40	26,1	3,2	0,0096
0,25		2,75	26,2	3,7	0,0098
0,05		3,49	26,0	5,50	0,29
0,01		4,05	26,1		
0,0025		4,33			
Ácido fumárico		Ácido aspártico		Ácido glutámico	
pH	mg/ml	pH	mg/ml	pH	mg/ml
2,4	1,15	2,85	9,30	3,07	5,95
2,8	0,72	3,40	5,52	3,41	5,16
3,2	0,46	3,89	3,79	3,80	3,26
4,0	0,19	4,52	1,37	4,40	1,70
5,0	0,19	5,57	0,15	5,50	0,29
6,1	0,03				

- En una realización, "fármaco débilmente básico poco soluble" se refiere a un antagonista selectivo de la serotonina 5-HT₃ que contiene nitrógeno (N) que tiene un pKa en el intervalo de desde aproximadamente 5 hasta 14 y una solubilidad de no más de 200 µg/ml a un pH de 6,8 y una proporción entre la dosis óptima más alta y la solubilidad a un pH de 6,8 de no menos de aproximadamente 100. En otras realizaciones, el antagonista selectivo de la serotonina 5-HT₃ se selecciona entre el grupo que consiste en ondansetrón, tropisetron, granisetron, dolasetron y palonosetrón e incluye sales, solvatos, ésteres, estereoisómeros y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 5 El ondansetrón está indicado para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la radioterapia y/o la quimioterapia y para la prevención de las náuseas y/o los vómitos postoperatorios. En el mercado están disponibles Zofran® (ondansetrón HCl dihidratado, 4, 8 y 24 mg de equivalente de base). Se administran comprimidos de ondansetrón de 8 mg "C/12 horas" para la quimioterapia y de 8 mg, cada 8 horas, para la radioterapia. Una dosificación de una vez al día del clorhidrato de ondansetrón es comercialmente deseable y simplificaría el régimen de dosificación y mejoraría el cumplimiento por parte del paciente. El ondansetrón existe en forma de un racemato y contiene una α-hidroxilamina secundaria, con un pKa de 7,4. El ondansetrón HCl muestra un perfil de solubilidad dependiente del pH (la solubilidad disminuye en 2-3 órdenes de magnitud según aumenta el pH). El ondansetrón es bien absorbido en el tracto gastrointestinal y experimenta un cierto metabolismo de primer paso. La semivida de eliminación tiene un promedio de aproximadamente 3,8 ± 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, debido potencialmente a la disminución en la solubilidad, la forma de dosificación de una vez al día de acuerdo con una realización comprendería al menos dos poblaciones de microesferas - una población de partículas de LI o de LR y otra población de partículas de LPP.
- 10 El término "partícula de LPP" o "microesfera de LPP" se refiere a una partícula que contiene un fármaco, por ejemplo, una microesfera estratificada con un fármaco, un granulado que contiene un fármaco, una partícula de un fármaco, recubierta con un recubrimiento de LPP ("liberación pulsátil programada"). El recubrimiento de LPP proporciona un pulso de liberación inmediata del fármaco, o un perfil de liberación sostenida del fármaco después de un lapso temporal predeterminado. El término "lapso temporal" se refiere a un periodo de tiempo inmediatamente posterior a la administración de la partícula que contiene el fármaco en el que menos de aproximadamente el 10 %, más particularmente sustancialmente nada del fármaco, es liberado desde una partícula. En algunas realizaciones, se consigue un lapso temporal de entre al menos aproximadamente 2 y 10 horas mediante el recubrimiento de la partícula con, por ejemplo, una combinación de al menos un polímero insoluble en agua y al menos un polímero entérico (por ejemplo, una combinación de etil celulosa y ftalato de hipromelosa). La capa de LPP puede contener opcionalmente un plastificante.
- 15 El término "capa de LS" se refiere a una capa que proporciona unas propiedades de liberación sostenida, por ejemplo, una capa que ralentiza la liberación del fármaco desde la partícula que contiene el fármaco, pero no proporciona un "lapso temporal" apreciable. Una capa un recubrimiento de LS comprende, por ejemplo, un polímero insoluble en agua tal como etil celulosa.
- 20 Según se usa en el presente documento, el término "liberación inmediata" o LI se refiere a una liberación igual o mayor de hasta aproximadamente el 50 % (especialmente si se ha enmascarado el sabor para su incorporación en una forma de dosificación de un comprimido de disgregación oral), en algunas realizaciones mayor de aproximadamente el 75 %, en otras realizaciones mayor de aproximadamente el 90 % y de acuerdo con ciertas realizaciones mayor de aproximadamente el 95 % del principio activo en aproximadamente 2 horas, por ejemplo, en aproximadamente una hora después de la administración de la forma de dosificación. El término también puede
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45

referirse a la liberación del principio activo desde una forma de dosificación de liberación pulsátil programada caracterizada por un pulso de liberación inmediata después del lapso temporal designado. Según se usa en el presente documento, así como en los ejemplos específicos del mismo, el término "partículas de fármaco de LR (liberación rápida)" incluye esferas de azúcar con fármaco estratificadas a 45-60 mesh, en otras realizaciones a 60-80 mesh, y microgránulos que contienen lactosa soluble en agua y ácido fumárico que comprenden dicho fármaco diseñados para proporcionar unos perfiles de disolución similares a los de un producto farmacológico de referencia (por ejemplo, en el caso del ondansetrón HCl, las partículas con fármaco de LR y Zofran®, con unos perfiles de disolución similares).

Los términos clínicos 'perfil de concentración plasmática-tiempo, $C_{máx}$, AUC, $T_{máx}$, semivida de eliminación' tienen los significados aceptados generalmente y por lo tanto no se vuelven a definir. Salvo que se indique de otro modo, todos los porcentajes y proporciones se calculan en peso basado en la composición total.

Los ensayos de disolución de las microesferas de LI, tanto con sabor enmascarado como no enmascarado, se llevan a cabo con un aparato 1 de la USP (cestas a 100 rpm) o con un aparato 2 (palas a 50 rpm) en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 °C, mientras que el ensayo de disolución de las microesferas de LS y de LPP se lleva a cabo en un aparato de la USP mediante el uso de un medio de disolución bifásico (en primer lugar, 2 horas en 700 ml de HCl 0,1 N a 37 °C, seguido de un ensayo de disolución a un pH = 6,8 obtenido mediante la adición de 200 ml de un modificador del pH). La liberación del fármaco/ácido con el tiempo se determina mediante una HPLC sobre muestras recogidas en los intervalos seleccionados.

Existen casos en los que el comienzo de la liberación del fármaco debería ser varias horas después de la administración oral para proporcionar una concentración plasmática adecuada que sea adecuada para un régimen de dosificación de una vez al día, dependiendo de la semivida de eliminación del principio activo. Según unos aspectos particulares de la invención, la liberación del fármaco puede retardarse durante hasta aproximadamente 8-10 horas después de la administración oral.

Se describirán algunas realizaciones de la invención específicas con mayor detalle mediante referencia a las Figuras 1 A y 1 B anexas. En la Figura 1 A, un núcleo recubierto de LS 10 que comprende un recubrimiento de LS 12 aplicado sobre una partícula que contiene un ácido orgánico que comprende una capa de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable en un aglutinante 14 recubierto un núcleo de partícula inerte 16. El núcleo de partícula inerte 16, la capa de recubrimiento con el ácido orgánico 14 y una capa de LS que controla la velocidad de disolución 12, forman la partícula de LS que contiene el ácido orgánico 10 recubierta. En la Figura 1 B se ilustra una partícula representativa de LPP. La microesfera de LPP 20 comprende un recubrimiento de lapso temporal 22 aplicado sobre una capa primaria de LS 24, una capa de sellado protectora 26 y una capa de fármaco débilmente básico 28 aplicada sobre una partícula de LS que contiene un ácido 10 recubierta. En ciertas realizaciones de la presente invención, la capa de barrera intermedia de LS no se aplica, es decir, la capa de LPP se aplica directamente sobre la partícula de LI de sellado recubierta.

El fármaco débilmente básico se aplica normalmente desde una solución aglutinante polimérica. El recubrimiento de LS mantiene la liberación de fármaco, mientras que el recubrimiento de lapso temporal proporciona el lapso temporal (un periodo de tiempo que muestra una liberación de menos de aproximadamente el 10 %, más particularmente sustancialmente nada, de la dosis). Por lo tanto, el recubrimiento de lapso temporal 22, el recubrimiento externo de LS (si está presente) de las microesferas de LI 24 y el recubrimiento interno de LS 12 del núcleo que contiene el ácido control and conjuntamente las propiedades de liberación tanto del fármaco como del ácido desde las microesferas de LPP.

El fármaco débilmente básico poco soluble puede estar en forma de cristales del fármaco, de partículas amorfas del fármaco, de gránulos (por ejemplo, un granulado del fármaco con uno o más excipientes) o de combinaciones de los mismos. Alternativamente, el fármaco puede estar estratificado sobre un núcleo inerte, o sobre un núcleo inerte recubierto con otros componentes de la composición, por ejemplo, o con un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable y/o una o más capas de sellado o de LS según se define en el presente documento. En una realización, el fármaco está estratificado sobre un núcleo inerte (por ejemplo, según se describe en el presente documento) que ha sido recubierto en primer lugar con un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable y después recubierto con una capa de LS (por ejemplo, según se describe en el presente documento). En otras realizaciones, el fármaco se recubre en primer lugar sobre un núcleo inerte y después se recubre secuencialmente con una capa de LS y con una capa de un ácido farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones más, las propias partículas del fármaco (por ejemplo, cristalinas y/o amorfas) son recubiertas secuencialmente con una capa de LS y una capa de un ácido farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el núcleo inerte puede ser una esfera de azúcar, una esfera de celulosa, una esfera de dióxido de silicio, una esfera de manitol-celulosa microcristalina o similares, con una distribución adecuada del tamaño de partícula (por ejemplo, esferas de azúcar de 20-25 mesh y esferas de azúcar de 60-80 mesh o esferas celulósicas de 100-200 μm para las partículas de LR).

Cuando el fármaco está estratificado sobre un núcleo inerte, o un núcleo inerte recubierto, el fármaco puede disolverse en un disolvente adecuado y recubrirse mediante el uso de diversos métodos, por ejemplo, procesos de recubrimiento en lecho fluido. Alternativamente, el fármaco puede combinarse con un aglutinante farmacéuticamente aceptable y estratificarse sobre el núcleo. Puede usarse un medio disolvente acuoso o farmacéuticamente aceptable para la preparación de las partículas del núcleo basándose en las partículas inertes recubiertas. El tipo de aglutinante inerte que se usa para unir el ácido orgánico soluble en agua o un fármaco débilmente básico a la partícula inerte o el núcleo de LS que contiene un ácido recubierto no es crítico, pero habitualmente comprende aglutinantes solubles en agua o solubles en alcohol tales como polivinilpirrolidona (PVP o povidona), copolímeros de polivinilpirrolidona y alcohol vinílico, copolímeros de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, copolímeros de polivinilpirrolidona con cloruro de vinilo, copolímeros de polivinilpirrolidona con butirato de vinilo, copolímeros de polivinilpirrolidona con laurato de vinilo, copolímeros de polivinilpirrolidona con estearato de vinilo, hidroxipropil celulosa o hipromelosa (HPMC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa, carboxialquil celulosas, óxido de polietileno, polisacáridos tales como dextrano, almidones tales como almidón de maíz, goma arábiga, carboximetil celulosa, gelatina, etc., que pueden disolverse o dispersarse en agua, alcohol, acetona o mezclas de los mismos. El aglutinante puede usarse a cualquier concentración susceptible de ser aplicada en la partícula inerte. Normalmente, el aglutinante se usa a una concentración de desde aproximadamente el 0,5 hasta el 10 % en peso. El ácido orgánico o el fármaco débilmente básico pueden estar presentes preferentemente en esta formulación de recubrimiento en forma de una solución. La concentración de fármaco puede variar dependiendo de la aplicación, pero normalmente se usará a unas concentraciones de desde aproximadamente el 5 hasta el 30 % en peso, dependiendo de la viscosidad de la formulación de recubrimiento.

En otras realizaciones, la partícula puede comprender un cristal de un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fumárico) con un tamaño medio de partícula deseado, recubierto con un polímero insoluble en agua (o la combinación de un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua o entérico), después recubrirse con una capa de fármaco de forma que la liberación del ácido sea más lenta que, o esté sincronizada con, la de disolución/liberación del fármaco desde la partícula, asegurando así que la liberación del ácido no se completa antes del agotamiento del fármaco.

De acuerdo con otras realizaciones, los núcleos que contienen el fármaco pueden prepararse mediante una rotogranulación o mediante una granulación seguida de una extrusión-esferonización o una compresión en microcomprimidos. Pueden mezclarse entre sí el ácido orgánico, un aglutinante y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes/agentes de relleno) en un granulador de alto cizallamiento o en un granulador de lecho fluido, tal como un granulador Glatt GPCG, y granularse para formar aglomerados. La masa húmeda puede extruirse y esferonizarse para producir partículas esféricas (pellas). La mezcla que comprende las partículas ácidas, un aglutinante y opcionalmente un agente de relleno/diluyente o los gránulos que contienen el fármaco, también puede comprimirse en microcomprimidos (de aproximadamente 1-1,5 mm de diámetro) para producir pellas que contienen el ácido orgánico. En estas realizaciones, el contenido de ácido es tan alto como del 95 % en peso basado en el peso total del núcleo granulado, extruido o comprimido. Estos núcleos que contienen el ácido se recubren con una membrana de LS antes de la estratificación del fármaco y el posterior recubrimiento con polímeros funcionales.

Las partículas de LPP de la presente invención incluyen una capa que comprende un ácido farmacéuticamente aceptable, separada de la capa que contiene el fármaco por una capa de LS. La capa de LS comprende un polímero insoluble en agua.

Algunos ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables representativos que mejoran la solubilidad del fármaco incluyen ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares. La proporción entre el ácido orgánico y el fármaco varía desde aproximadamente 5:1 hasta 1:10 en peso, incluyendo 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10,

Se aprovecha la propiedad de mejora de la solubilidad de los tampones de ácidos orgánicos, y al mismo tiempo se previene la formación *in situ* de compuestos de adición ácida al tener una capa de LS entre la capa interna del ácido orgánico y la capa del fármaco débilmente básico. La capa de LS controla de forma precisa la liberación del ácido orgánico, de forma que se asegure que no se deja nada de fármaco en la forma de dosificación por una carencia de ácido solubilizante en la partícula de LPP.

Algunos ejemplos representativos de polímeros insolubles en agua útiles en la capa de LS incluyen etil celulosa, acetato de polivinilo (por ejemplo, Kollicoat LS#30D de BASF), acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímeros neutros basados en acrilato de etilo y metacrilato de metilo, copolímeros de ésteres del ácido acrílico y metacrílico con grupos de amonio cuaternario tales como Eudragit® NE, RS y RS30D, RL o RL30D y similares.

El polímero insoluble en agua de la capa de LS puede ser adicionalmente plastificado con uno o más plastificantes farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos representativos de plastificantes 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 aproximadamente entre el 3 y el 30 % en peso, y más normalmente aproximadamente entre el 10 y el 25 % en peso

basado en el polímero. El tipo de plastificante y su contenido dependen del polímero o polímeros y de la naturaleza del sistema de recubrimiento (por ejemplo, basado en agua o en un disolvente, basado en una solución o en una dispersión, y los sólidos totales).

5 La capa que contiene el ácido farmacéuticamente aceptable puede recubrirse después con un segundo recubrimiento opcional de LS, con un recubrimiento de sellado (por ejemplo, hipromelosa), y/o una capa de LPP que comprende un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, según se describe en el presente documento), combinado con uno o más polímeros solubles en agua o entéricos.

10 Algunos ejemplos representativos de polímeros solubles en agua útiles en la invención incluyen polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), polietilenglicol, y similares.

Algunos ejemplos representativos de polímeros entéricos útiles en la invención incluyen ésteres de celulosa y sus derivados (acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil
15 celulosa), acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo sensibles al pH y goma laca. Estos polímeros pueden usarse en forma de un polvo seco o de una dispersión acuosa. Algunos materiales disponibles comercialmente que pueden usarse son copolímeros del ácido metacrílico vendidos con el nombre comercial de Eudragit® (L100, S100, L30D) elaborados por Rohm Pharma, Cellacefate® (acetato ftalato de celulosa) de Eastman Chemical Co., Aquateric® (dispersión acuosa de acetato ftalato de celulosa) de FMC Corp. y Aqoat®
20 (dispersión acuosa de acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa) de Shin Etsu K.K.

Puede usarse un medio disolvente acuoso o farmacéuticamente aceptable para la preparación de las partículas de núcleo que contienen un ácido orgánico para la estratificación del fármaco, a saber, las microesferas que contienen el ácido, mediante la estratificación de un ácido en núcleos inertes (por ejemplo, esferas de azúcar), o en
25 microesferas de LI mediante la estratificación del fármaco en núcleos que contienen el ácido, o directamente en esferas de azúcar a partir de una solución aglutinante polimérica apropiada en un equipo de lecho fluido. También puede usarse una dispersión acuosa de polímeros funcionales, que están disponibles en forma de dispersiones, o un sistema disolvente para la disolución de los polímeros funcionales para el recubrimiento de las microesferas que contienen el ácido, de las microesferas de LI o de las microesferas de LS.

30 En general, es deseable imprimir la superficie de las partículas estratificadas con fármaco antes de la aplicación de los recubrimientos de membrana de barrera, o separar las diferentes capas de membrana mediante la aplicación de una fina película de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) (por ejemplo, Pharmacoa 603 u Opadry® Clear). Aunque normalmente se usa HPMC, pueden usarse otros imprimantes tales como hidroxipropil celulosa (HPC) o metil
35 celulosa de baja viscosidad. Cualquiera de los recubrimientos descritos en el presente documento puede aplicarse mediante el uso de cualquiera de las técnicas de recubrimiento usadas habitualmente en la industria farmacéutica, el recubrimiento en lecho fluido es particularmente útil.

Los recubrimientos individuales sobre los núcleos que contienen el ácido y las microesferas de LI variarán entre
40 aproximadamente el 5 y el 50 % en peso, dependiendo de la solubilidad relativa entre el ácido orgánico y el fármaco, de la naturaleza del fármaco, de la composición del recubrimiento y del lapso temporal requerido. En una realización, el ácido y las partículas que contienen el fármaco de LPP pueden proporcionarse con un recubrimiento de LS de un polímero insoluble en agua plastificado, tal como etil celulosa (EC-10), a aproximadamente un 5-50 % en peso, para sostener la liberación del ácido durante aproximadamente 5-20 horas. En algunas otras realizaciones, el ácido y las
45 partículas que contienen el fármaco pueden proporcionarse con un recubrimiento de LPP plastificado de una etil celulosa y ftalato de hidroxipropil metil celulosa (hipromelosa) (HP-55) de hasta aproximadamente un 10-50 % en peso, mientras que las microesferas de LI se recubren con etil celulosa (EC-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 microesferas de LI pueden proporcionarse sin ninguna barrera de recubrimiento, y el recubrimiento externo de LPP
50 de EC-10/HP-55/plastificante aproximadamente a 45,5/40/14,5 para una ganancia de peso de entre aproximadamente un 30-50 % en peso, controla la liberación del fármaco después del lapso temporal. La composición de la capa de recubrimiento y los pesos individuales de los polímeros son unos factores importantes a tener en consideración para conseguir un perfil de liberación deseado del fármaco/ácido y un lapso temporal antes de una liberación apreciable del fármaco.

55 En una realización, el núcleo activo de la forma de dosificación de la presente invención puede comprender una partícula inerte recubierta con un ácido orgánico, un recubrimiento de LS, un fármaco estratificado (las microesferas de LI), una barrera adicional o un recubrimiento de LS y/o de lapso temporal. La cantidad de ácido orgánico y de carga de fármaco en el núcleo dependerán del fármaco, de la dosis, de su solubilidad dependiente del pH, de la mejora en la solubilidad y de la semivida de eliminación. Los expertos en la materia serán capaces de seleccionar una cantidad apropiada de fármaco/ácido para el recubrimiento sobre el núcleo, y de aplicar un recubrimiento de LS
60 con un espesor apropiado antes de la estratificación del fármaco y el recubrimiento con el polímero funcional adicional, para programar la liberación del ácido, que, de acuerdo con ciertas realizaciones, está sincronizada con la del fármaco para asegurar la liberación completa del fármaco antes del agotamiento del ácido de las microesferas de LPP.
65

En algunas realizaciones específicas, el fármaco está estratificado sobre microesferas de LS recubiertas que contienen ácido fumárico (por ejemplo, una microesfera de azúcar recubierta con una capa que contiene ácido fumárico). Se recubren el fármaco (por ejemplo, ondansetrón) y una solución de un aglutinante polimérico (por ejemplo, povidona) sobre microesferas de LS recubiertas que contienen ácido fumárico y posteriormente se recubren con un recubrimiento de sellado que comprende un polímero hidrófilo tal como Pharmacoa 603 (hipromelosa 2910 3 cps) u Opadry® Clear, para formar las microesferas de LI. En una realización, las microesferas de LI que contienen el fármaco pueden recubrirse dos veces - una membrana de recubrimiento de barrera interna con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etil celulosa) sola o junto con un polímero soluble en agua y un recubrimiento de lapso temporal de un polímero insoluble en agua junto con un polímero entérico para producir las microesferas de LPP con un lapso temporal (liberación con un inicio retardado) de entre aproximadamente 1 y 10 horas desde la administración oral. El polímero insoluble en agua y el polímero entérico pueden estar presentes a unas proporciones ponderales de desde aproximadamente 9:1 hasta aproximadamente 1:4, por ejemplo, a una proporción ponderal de desde aproximadamente 3:1 hasta 1:1. El recubrimiento comprende normalmente desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 60 %, por ejemplo, desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 50 % en peso de las microesferas recubiertas. De acuerdo con otra realización más, las microesferas de LI pueden estar recubiertas simplemente con una combinación de un polímero insoluble en agua y un polímero entérico en las cantidades mencionadas anteriormente.

Si se desea una rápida liberación inicial del fármaco, las formas de dosificación de la presente invención pueden comprender una combinación de partículas de LPP y de LI y/o de LR, en las que las partículas de LI y/o de LR proporcionan una rápida liberación inicial del fármaco, y la liberación sostenida es proporcionada por las partículas de LPP. En algunas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención comprenden una combinación de las microesferas de LPP y de LI, y en otras realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención comprenden combinaciones de las partículas de LPP y de LR, o combinaciones de las partículas de LPP, de LI y de LR.

Según se describe en el presente documento, las partículas de LI liberan más de aproximadamente el 50 % del fármaco aproximadamente a las dos horas de la dosificación. Las partículas de LR son un tipo particular de partícula de liberación inmediata que tiene una velocidad de liberación del fármaco significativamente mayor en comparación con las partículas de LI, por ejemplo, liberando al menos aproximadamente el 80 % del fármaco en aproximadamente cinco minutos cuando la disolución se ensaya mediante el uso de la metodología de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (aparato 2 - palas a 50 RPM y en un medio de disolución bifásico a 37 °C (en primer lugar, 2 horas en HCl 0,1 N, seguido de un ensayo en un tampón a un pH de 6,8). En una realización, las partículas de LR comprenden el fármaco débilmente básico poco soluble, estratificadas sobre núcleos inertes de partículas de pequeño tamaño, tales como esferas de azúcar de 60-80 mesh. En otras realizaciones, las partículas de LR comprenden el fármaco granulado con al menos un excipiente soluble en agua, tal como lactosa, y al menos un ácido orgánico, tal como ácido fumárico. Ambos tipos de partículas de LR que contienen ondansetrón descritos anteriormente muestran una rápida disolución similar a la del producto farmacológico de referencia, los comprimidos de LI de Zofran®, de 8 mg, con un método de disolución discriminante *in vitro* mediante el uso del aparato 2 de la USP en 500 ml de tampón a un pH de 6,8.

Por lo tanto, en una realización, las composiciones farmacéuticas multiparticuladas de la presente invención comprenden partículas de fármaco de liberación rápida (por ejemplo, microesferas estratificadas con fármaco que comprenden esferas de azúcar 60-80 mesh o gránulos) y una o más poblaciones de partículas de LPP. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas multiparticuladas de la presente invención, que contienen poblaciones de partículas de LR y de LPP liberan el fármaco y el ácido a unas velocidades similares. En otras realizaciones, dichas composiciones liberan el ácido más lentamente que el fármaco para evitar dejar que quede fármaco sin disolver en el interior de las partículas de LPP.

En algunas realizaciones en particular, las composiciones farmacéuticas multiparticuladas de la invención comprenden partículas de fármaco de liberación rápida y una o más poblaciones de microesferas de LPP recubiertas de un agente bloqueante selectivo de la serotonina 5-HT₃, en las que la microesfera de LPP comprende:

a) una partícula de núcleo que contiene un ácido orgánico (un cristal de un ácido orgánico, una pella, una microesfera y similares);

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

c) un fármaco débilmente básico estratificado sobre la partícula de núcleo que contiene el ácido con recubrimiento de barrera y opcionalmente provisto con un recubrimiento de sellado protector para formar una microesfera de liberación inmediata (LI);^o

d) si se proporcionan de microesferas LS, una membrana de recubrimiento de LS sobre la microesfera de LI que comprende un polímero insoluble en agua o un polímero insoluble en agua junto con un polímero soluble en

agua formando una microesfera de LS; y / o

e) si se proporcionan microesferas de LPP, una membrana de recubrimiento de lapso temporal sobre la microesfera de LS recubierta de la etapa d, o directamente sobre la microesfera de LI de la etapa c, que comprende una combinación de polímeros insolubles en agua y entéricos, para formar una microesfera de liberación pulsátil programada (LPP).

Las composiciones de las poblaciones de microesferas de LPP de acuerdo con algunos aspectos particulares de la invención normalmente muestran unos perfiles de liberación deseados u objetivo tanto del fármaco como del ácido orgánico después de un lapso temporal predeterminado de al menos 2 horas cuando se ensaya la liberación del fármaco y/o del ácido orgánico mediante el uso de la metodología de disolución bifásica descrita en el presente documento.

Puede prepararse una composición farmacéutica de un agente bloqueante selectivo de la serotonina 5-HT₃ con una solubilidad no mayor de aproximadamente 200 µg/ml a un pH de 6,8 y a una proporción entre la mayor dosis óptima y la solubilidad a un pH de 6,8 de no menos de aproximadamente 100, tal como clorhidrato de ondansetrón dihidratado, rellenando con poblaciones de microesferas de LPP y de LR una cápsula de gelatina dura o comprimiéndolas en un comprimido convencional.

De acuerdo con algunos aspectos particulares de la presente invención, la forma de dosificación farmacéutica multiparticulada puede comprender partículas de LR de fármaco, una primera población de microesferas de LPP y una población de microesferas de LS o una segunda población de microesferas de LPP. En ciertas realizaciones, la proporción entre las partículas de LR de fármaco y la primera población de microesferas de LPP y la población de microesferas de LS o la segunda de microesferas de LPP puede variar desde aproximadamente 10:90:0 hasta aproximadamente 40:10:50.

La presente invención también proporciona un método para la elaboración de una forma de dosificación multiparticulada que comprende partículas de fármaco de liberación rápida y una o más poblaciones de microesferas de liberación pulsátil programada o uno o más núcleos de LS que comprenden principios activos débilmente básicos que contienen un ácido orgánico, es decir, una serie de pulsos de tiempo bien controlados, de forma que los agentes activos y el ácido que están depositados en capas bien separadas/aisladas en la microesfera de LPP no entren en contacto entre sí para formar compuestos de adición ácida hasta que la forma de dosificación entre en contacto con un medio de disolución o con los líquidos corporales tras la ingestión oral. Por lo tanto, la forma de dosificación producida muestra unos perfiles de liberación del material compuesto por el fármaco y el ácido que son comparables, más particularmente, el perfil de liberación del ácido es más lento que el del fármaco, por lo que no se deja atrás fármaco no disuelto en la forma de dosificación por una carencia del ácido orgánico solubilizante.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el método de preparación de las formas de dosificación de una vez al día que comprenden las microesferas de LPP pueden incluir las etapas de:

a. proporcionar una partícula de núcleo que contiene un ácido orgánico (por ejemplo, un cristal de un ácido orgánico con una distribución deseada del tamaño de partícula o una partícula que comprende una partícula inerte (por ejemplo, una esfera de azúcar, una esfera de celulosa, una esfera de microcristalina manitol-celulosa o una esfera de dióxido de silicio) estratificada con un ácido orgánico desde una solución aglutinante polimérica);

b. recubrir la partícula de núcleo que contiene el ácido orgánico con una membrana de recubrimiento de LS que consiste en un polímero insoluble en agua tal como EC-10 (etil celulosa con una viscosidad media de 10 cps) solo o junto con un polímero soluble en agua (por ejemplo, povidona o PEG 400) o un polímero entérico tal como ftalato de hidroxipropil metil celulosa (por ejemplo, HP-55);

c. aplicar una capa del fármaco débilmente básico, tal como clorhidrato de ondansetrón dihidratado, sobre la partícula de núcleo de LS recubierta que contiene el ácido orgánico y aplicar adicionalmente un recubrimiento de sellado protector de Pharmacoa 603 u Opadry® Clear para formar una microesfera de LI;

d. opcionalmente aplicar una membrana de recubrimiento de barrera sobre la microesfera de LI con una solución de un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etil celulosa) sola o junto con un polímero soluble en agua (por ejemplo, polietilenglicol, PEG 400) para producir una microesfera de LS; y

e. aplicar una membrana de recubrimiento de lapso temporal sobre la microesfera de LS de la etapa d, o directamente sobre la microesfera de LI de la etapa c, con una solución de un polímero insoluble en agua junto con un polímero entérico (por ejemplo, etil celulosa y ftalato de hipromelosa) a una proporción de desde aproximadamente 10:1 hasta 1:4, para formar una partícula de microesfera de fármaco de liberación pulsátil programada (LPP) de acuerdo con las divulgaciones de la Solicitud de Patente de EE.UU. pendiente de tramitación con nº de serie 11/120.139 presentada el 2 de mayo de 2005. La Solicitud de Patente de EE.UU. con nº de serie 11/668.167 con una fecha de prioridad del 27 de enero de 2006; la Solicitud de Patente de EE.UU. con nº de serie 11/668.408 con una fecha de prioridad del 27 de enero de 2006. La Solicitud de Patente de

EE.UU. con nº de serie 11/847.219 con una fecha de prioridad del 31 de agosto de 2006; la Patente de EE.UU. 6.500.454, la Patente de EE.UU. 6.627.223, la Patente de EE.UU. 6.663.888 y la Patente de EE.UU. 7.048.945, cada una de las cuales se incorpora como referencia al presente documento en su totalidad a todos los efectos.

- 5 f. rellenar con las partículas de LR de fármaco (según se describe en el presente documento) y una o más poblaciones de microesferas de LPP, cápsulas de gelatina dura, o comprimirlas en comprimidos convencionales que muestran unos perfiles plasmáticos del material compuesto adecuados para un régimen de dosificación de una vez al día con una incidencia reducida de acontecimientos adversos, incluyendo el incumplimiento por parte del paciente.

10 La presente invención también se refiere a formas multidosis, es decir, a productos farmacológicos en forma de formas de dosificación multiparticuladas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o comprimidos convencionales preparados mediante el uso de una prensa de comprimidos rotatoria) que comprenden una o más poblaciones de microesferas para su administración oral para proporcionar unos perfiles PK objetivo en los pacientes en necesidad de tratamiento. Los comprimidos convencionales se dispersan rápidamente al entrar en el estómago. La una o más poblaciones de microesferas recubiertas pueden comprimirse junto con los excipientes apropiados en comprimidos (por ejemplo, un aglutinante, un diluyente/agente de relleno y un disgregante para los comprimidos convencionales).

20 En algunas realizaciones, las microesferas de LI y de LR (de liberación inmediata y de liberación rápida) para su incorporación en las formas de dosificación terminadas se preparan mediante la estricta agitación de dicho fármaco a partir de una solución aglutinante polimérica sobre núcleos inertes de un tamaño medio usados para la preparación de las microesferas de LS y/o de LPP y núcleos inertes con un tamaño de partícula pequeño tal como de 45-60 mesh, o específicamente sobre núcleos inertes de 60-80 mesh, respectivamente. Alternativamente, las partículas de LR con un tamaño de partícula medio de no más de 400 µm pueden prepararse mediante la granulación de dicho fármaco, un excipiente soluble en agua tal como lactosa y un ácido orgánico.

25 Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran las formas de dosificación para la administración del fármaco en forma de cápsulas o de comprimidos convencionales, que comprenden un pulso de liberación rápida similar al del producto de referencia. Dichas composiciones mantienen una concentración plasmática del fármaco a un nivel que proporciona un beneficio clínico aceptable y minimiza la aparición de los efectos secundarios asociados con una C_{\max} o una C_{\min} .

Ejemplo 1:

35 1 A. Núcleos que contienen ácido fumárico: se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF, 23,9 g) a alcohol desnaturalizado SD 3C al 95 % vol. con una agitación rigurosa para disolver, y después se añadió lentamente el ácido fumárico (215,4 g) para disolver. Se cargó un Glatt GPCG 5 equipado con un inserto Wurster de pulverizador de fondo de 9", una columna de partición de 10" y tubería de 16 mm con 3.750 g de esferas de azúcar de 25-30 mesh. Las esferas de azúcar se estratificaron con la solución de ácido fumárico mientras el producto se mantenía a una temperatura de aproximadamente 33-34 °C y la velocidad del aire de entrada con una apertura de la solapa del 38 %. Los núcleos ácidos se secaron en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/la humedad residuales y se tamizaron a través de tamices de 20-30 mesh.

40 1 B. Núcleos de LS de ácido fumárico recubiertos: los núcleos de ácido fumárico (3.750 g) anteriores se recubrieron con una solución de EC-10 y PEG 400 disueltos en 98/2 de acetona/agua (6 % de sólidos) para una ganancia de peso del 10 % en peso en dos proporciones, a saber, (B 1) a 60/40 y (B 2) a 75/25, para analizar su efecto sobre la liberación del fármaco desde las microesferas de LS y de LPP. Las condiciones de procesado eran como sigue: presión del aire de atomización: 2,0 bar; diámetro de la boquilla: 1,0 mm; placa de distribución del aire inferior: 'B' con un tamiz de calibre 15 mesh 100; intervalo de pulverización/agitación: 30 s/3 s; la temperatura del producto se mantenía a 35 ± 1 °C; volumen del aire entrante: 155-175 cfm (metros cúbicos por segundo) y la velocidad de pulverización se aumentó desde 8 hasta 30 g/minuto;

50 1 C. Microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón: se añadió lentamente povidona (PVP K-29/32, 19,5 g) a 50/50 de agua/alcohol desnaturalizado 3C, al 95 % vol. (3.699,4 g) con mezcla para disolver. El clorhidrato de ondansetrón dihidratado (175,2 g) se añadió lentamente a la solución aglutinante para disolver el fármaco. Los núcleos ácidos de LS recubiertos (3.700 g) obtenidos anteriormente en B 1 y B 2 se recubrieron en el Glatt GPCG 5 con la solución de fármaco (5 % de sólidos), manteniendo la temperatura del producto a 36 ± 1 °C; y el volumen del aire entrante a 60 - 65 cfm y aumentando la velocidad de pulverización hasta aproximadamente 20 - 25 g/min. A las microesferas estratificadas con fármaco se les proporcionó un recubrimiento de sellado protector de Pharmacoat® 603 (hipromelosa 2910; 3 cps) (ganancia de peso del 2 %) para formar las microesferas de LI.

55 1 D. Microesferas de LS de clorhidrato de ondansetrón: las microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón (3.700 g) anteriores se recubrieron con barrera (recubrimiento de LS) mediante la pulverización de una solución (7,5 % de sólidos) de un 90/10 de EC-10/TEC (citrato de trietilo) al 5 y al 10 % en peso y se secaron en el Glatt durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las microesferas secas se tamizaron para desechar cualquier doble que se hubiera formado.

60 1 E. Microesferas de LPP de clorhidrato de ondansetrón: las microesferas de LS de clorhidrato de ondansetrón (3.500 g) del Ejemplo 1 D se recubrieron adicionalmente con una membrana de recubrimiento de lapso temporal de EC-10/HP-55/TEC (citrato de trietilo) en una proporción de 45,5/40,0/14,5 para una ganancia de peso de

aproximadamente el 30 %, el 40 % y el 50 %. Las microesferas de LPP se secaron en el Glatt a la misma temperatura para eliminar el disolvente residual, y se tamizaron.

La Fig. 2 muestra los perfiles de liberación sincronizada conseguidos para el ácido fumárico y el ondansetrón desde las microesferas de LS (nº de lote 1084-060 - microesferas de LI recubiertas con 60/40 de EC-10/PEG 400 al 10 % en peso sobre núcleos que contienen ácido fumárico recubiertos con 75/25 de EC-10/PEG 400 al 10 %) y desde las microesferas de LPP (nº de lote 1292-034 - microesferas de LI estratificadas sobre núcleos que contienen ácido fumárico recubiertos con 75/25 de EC-10/PEG 400 al 10 %) recubiertas con EC-10/HP-55/TEC a una proporción de 63/22/15 para una ganancia de peso del 15 % en peso (preparadas según se describe en el Ejemplo 6, a continuación). La liberación de ácido fumárico es significativamente más lenta que la de ondansetrón, asegurando así que no queda atrás nada de ondansetrón en el interior de la microesfera recubierta debido al agotamiento del ácido fumárico.

Ejemplo 2:

2 A. Núcleos que contienen ácido fumárico: los núcleos que contienen ácido fumárico se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 A excepto porque se usó 90/10 de alcohol desnaturalizado (SD 3C, al 95 % vol./agua) en lugar de solo alcohol.

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

2 C. Microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón: las microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón B 1 y B 2 anteriores se prepararon según se divulga en el Ejemplo 1 C. A las microesferas estratificadas con fármaco se les proporcionó un recubrimiento de sellado protector de Pharmacoat® 603 (hipromelosa 2910; 3 cps) para una ganancia de peso del 2 %.

2 D. Microesferas de LS de clorhidrato de ondansetrón: las microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón (1.080 g) se recubrieron con barrera (recubrimiento de LS) mediante la pulverización de una solución de EC-10 y bien de PEG 400 (D 1) en una proporción de 60/40 o bien de TEC (D 2) en una proporción de 90/10 como plastificante, se disolvieron en 98/2 de acetona/agua (7,5 % de sólidos) para una ganancia de peso del 10 % y se secaron en el Glatt a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las microesferas secas se tamizaron para desechar cualquier doble que se hubiera podido formar.

2 E. Microesferas de LPP de clorhidrato de ondansetrón: las microesferas de LS de clorhidrato de ondansetrón de D 1 y D 2 anteriores se recubrieron adicionalmente con una membrana de recubrimiento de lapso temporal de EC-10/HP-55/TEC a tres proporciones de 45,5/40/14,5 (E 1 - nº de lote 1084-066), de 50,5/35/14,5 (E 2 - nº de lote 1117-025) y de 60,5/25/14,5 (E 3 - nº de lote 1117-044) disueltas en 90/10 de acetona/agua (7,5 % de sólidos) para una ganancia de hasta el 50 % en peso. Las microesferas de LPP se secaron en el Glatt para eliminar el disolvente residual y se tamizaron a través de un tamiz de 18 mesh. La Fig. 3 muestra los perfiles de liberación para el clorhidrato de ondansetrón desde las microesferas de LPP recubiertas con EC-10/HP-55/TEC a tres proporciones diferentes (E 1, E 2 y E 3). Más específicamente, la Fig. 3 muestra los perfiles de liberación para las siguientes formulaciones:

(1) microesferas de LPP nº de lote 1084-066 - recubrimiento de EC-10/HP-55/TEC a una proporción de 45,5/40/14,5 al 50 % en peso aplicado sobre las microesferas de LI recubiertas con 60/40 de EC-10/PEG 400 (7,5 % de sólidos) al 10 %, mientras que las microesferas de LI (5 % de fármaco estratificado desde 90/10 de ondansetrón/PVP) comprenden núcleos de ácido fumárico (4 % estratificados sobre esferas de azúcar desde ácido/Klucel) recubiertos con 60/40 de EC-10/PEG 400 al 10 %.

(2) microesferas de LPP nº de lote 1117-025 - recubrimiento de EC-10/HP-55/TEC a una proporción de 50,5/35/14,5 (7,5 % de sólidos) al 50 % en peso aplicado sobre las microesferas de LI recubiertas con 90/10 de EC-10/TEC (7,5 % de sólidos) al 10 %, mientras que las microesferas de LI (6 % de fármaco estratificado desde 90/10 de ondansetrón/Klucel LF al 5 % de sólidos) comprenden núcleos de ácido fumárico (estratificados sobre esferas de azúcar desde ácido/PVP) recubiertos con 90/10 de EC-10/TEC al 7,5 % de sólidos para una carga de fármaco del 10 % en peso.

(3) microesferas de LPP nº de lote 1117-044 - recubrimiento de EC-10/HP-55/TEC a una proporción de 60,5/25/14,5 al 50 % en peso aplicado sobre las microesferas de LI recubiertas con 90/10 de EC-10/TEC al 10 %, mientras que las microesferas de LI (6 % de fármaco estratificado desde 90/10 de ondansetrón/Klucel LF) comprenden núcleos de ácido fumárico (estratificados sobre esferas de azúcar desde ácido/PVP) recubiertos con 90/10 de EC-10/TEC al 10 %.

Ejemplo 3:

3 A. Núcleos que contienen ácido fumárico: se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF, 53,6 g) a 90/10 de alcohol al 95 % vol./agua al 4 % de sólidos con agitación rigurosa hasta que se disolvió, y después se añadió lentamente ácido fumárico (482,1 g) hasta que se disolvió. Se cargó un Glatt GPCG 5 equipado con un inserto Wurster de pulverizador de fondo de 9", una columna de partición de 10" con 3.750 g de esferas de azúcar de 25-30 mesh. Las esferas de azúcar se estratificaron con la solución de ácido fumárico manteniendo la

temperatura del producto a aproximadamente 33-35 °C y a una velocidad de pulverización de 8-60 ml/min. Los núcleos ácidos se secaron en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/la humedad residuales y se tamizaron a través de 40-80 mesh.

3 B. Núcleos de LS que contienen ácido fumárico recubiertos: los núcleos ácidos anteriores (3.750 g) se recubrieron con una solución (al 7,5 % de sólidos) de 177,6 g de etil celulosa (EC-10) y 19,7 g de citrato de trietilo (TEC) en una proporción de 90/10 disueltos en 95/5 de acetona/agua para una ganancia de peso del 5 % en peso siguiendo los procedimientos divulgados anteriormente.

3 C. Microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón: se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF, 44,3 g) en 50/50 de alcohol al 95 % vol./agua (4.247,4 g de alcohol + 4.247,4 g de agua al 5 % de sólidos) con agitación rigurosa para disolver, y se añadió lentamente ondansetrón HCl (402,8 g) con agitación para disolver el fármaco. Los núcleos ácidos de LS recubiertos (3.500 g) se recubrieron en el Glatt GPCG 5 con la solución de fármaco y a las microesferas estratificadas con fármaco se les proporcionó una cubierta de sellado protectora de Pharmacoa 603 (80,5 g para una ganancia de peso de aproximadamente un 2 %) y se secaron en el Glatt para producir las microesferas de LI (tamaño del lote: 4.028 g).

3 D. Microesferas de LS de clorhidrato de ondansetrón: las microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón (3.500 g) se recubrieron con barrera (recubrimiento de LS) mediante la pulverización de una solución (7,5 % de sólidos) de 90/10 de EC-10/TEC al 5 % en peso y se secaron en el Glatt a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las microesferas secas se tamizaron para desechar cualquier doble que se hubiera podido formar.

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

3 F. Cápsulas de clorhidrato de ondansetrón de LM: las microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón (PE364EA0001) y las microesferas de LPP (nº de lote PE366EA0001 con un recubrimiento de lapso temporal del 30 %, nº de lote PE367EA0001 con un recubrimiento de lapso temporal del 45 % y nº de lote PE368EA0001 con un recubrimiento de lapso temporal del 50 %) se encapsularon a una proporción del 35 % / 65 % en cápsulas de gelatina dura para producir cápsulas de LM (liberación modificada), 16 mg (nº de lote PF380EA0001, nº de lote PF381EA0001 y nº de lote PF382EA0001) con una QD (dosificación de una vez al día) para un estudio piloto de biodisponibilidad en seres humanos en comparación con el comercializado Zofran® de 8 mg (como ondansetrón) dosificado cada 12 horas. La Fig. 4 muestra los perfiles de liberación del fármaco desde las cápsulas de LM para el dolor que comprenden microesferas de LI y de LPP. Mediante el uso de los perfiles de liberación del fármaco *in vitro* presentados en la Figura 4, en la Figura 5 se presentan los perfiles plasmáticos de concentración-tiempo calculados para el ondansetrón.

Ejemplo 4:

Se llevó a cabo un estudio piloto POC (*proof of concept*, estudio preliminar de eficacia) cruzado de 4 grupos que incluía 12 varones caucásicos, voluntarios sanos con unas edades comprendidas entre los 18 y los 55 años con un periodo de reposo farmacológico de 7 días. A cada voluntario se le administró con 250 ml de agua mineral una única dosis de 16 mg de la formulación de ensayo (bien A (PF380EA0001), B (PF381EA0001) o C (PP382EA0001) del Ejemplo 3) a las 8 am, o dos veces 8 mg de Zofran® (es decir, uno a las 8 am y el otro a las 4:30 pm después de un ayuno de una noche (de al menos 12 h) y la comida se sirvió a las 11 am. Las muestras sanguíneas se extrajeron a los 0 (antes de la 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 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 perfiles PK (farmacocinéticos) se presentan en la Figura 6. El estudio piloto de PK demuestra que los perfiles plasmáticos de las formulaciones de liberación sostenida, es decir, la semivida aparente es significativamente más larga que la del Zofran. El AUC o la $C_{m\acute{a}x}$ de las formulaciones de ensayo no se desvían sustancialmente de las del Zofran® (es decir, el AUC en un \pm 25 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en aproximadamente un 70 % de la del Zofran). La $C_{m\acute{a}x}$ real de 8 mg de Zofran® era de 30 ng/ml en comparación con los predichos 24 ng/ml, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ real del componente del LI era de aproximadamente 24 ng/ml cuando se normalizó. Se absorbió aproximadamente un 70 % de los 8 mg de Zofran® cada 12 horas (administrado dos veces) en 24 h. Las formulaciones de ensayo A hasta C mostraron la esperada tendencia posterior a la administración hacia el punto de cruce aproximadamente a las 15-16 h; a continuación, la Fórmula C continuó mostrando un perfil de concentración plasmática-tiempo menor, contrariamente al comportamiento predicho.

A partir de la Figura 6 se aprecia que la incorporación de un ácido orgánico, como solubilizante para los fármacos débilmente básicos que muestran un perfil de solubilidad dependiente del pH (es decir, que muestran una disminución en la solubilidad al pH intestinal de 6,8 de aproximadamente 2 órdenes de magnitud en comparación con su solubilidad máxima en el líquido del GI) y el recubrimiento funcional del ácido antes de la aplicación del principio activo tiene un impacto significativo sobre el lapso temporal, un perfil de liberación del fármaco deseado pero completo antes del agotamiento del tampón, y por lo tanto una absorción completa en la parte distal del tracto GI, donde el fármaco es prácticamente insoluble.

A partir de la Figura 7 se aprecia que la liberación, y por lo tanto la absorción de la porción de liberación inmediata de las formas de dosificación del ensayo, son significativamente menores e incompletas en comparación con las de una única dosis del producto de referencia, Zofran.

- 5 Se llevaron a cabo investigaciones para desarrollar una metodología de disolución discriminatoria en un intento de comprender las diferencias en el comportamiento entre las formulaciones de ensayo de referencia, y para reformular la porción de LI de la formulación de ensayo con un perfil de disolución similar al del producto de ensayo. La Figura 8 muestra los perfiles de disolución de las microesferas de LI que se incorporaron en las formulaciones de ensayo en cápsula frente a Zofran® cuando la disolución se ensayaba a diferentes temperaturas. Aunque las disoluciones desde las microesferas de LI en HCl 0,1 N eran más lentas a las temperaturas más bajas, no parecía que influyera únicamente la temperatura en las diferencias observadas. La solubilidad del fármaco disminuye en aproximadamente 2 órdenes de magnitud tras el cambio del pH de 1,2 a pH 6,8, se formuló la hipótesis de que un retraso en el vaciado gástrico, por ejemplo, provocaría un retraso en la $C_{máx}$.

15 Ejemplo 5

5 A. Microesferas de LR de clorhidrato de ondansetrón a una carga de fármaco del 5 %: se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF de Aqualon, 16,5 g) a 50/50 de agua/alcohol desnaturalizado 3C, al 95 % vol. (1.500 g de cada uno) con mezcla para disolver. El clorhidrato de ondansetrón dihidratado (150 g) se añadió lentamente a la solución aglutinante para disolver el fármaco. Se recubrieron esferas de azúcar de 60-80 mesh (2773,5 g) en el Glatt GPCG 5 con la solución de fármaco (5 % de sólidos) para conseguir una carga de fármaco del 5 % en peso en las siguientes condiciones (placa de distribución del aire: B con un tamiz de 100 mesh; diámetro de la boquilla: 1 mm; altura de partición: 10"; un inserto Wurster de pulverizador de fondo de 9"; temperatura del producto a 36 - 37 °C; volumen del aire entrante a 60 - 65 cfm y la velocidad de pulverización se aumentó desde aproximadamente 20 - 25 g/min). A las microesferas estratificadas con fármaco se les proporcionó un recubrimiento de sellado protector de Pharmacoa 603 (hipromelosa 2910; 3 cps) (ganancia de peso del 2 %) para formar las microesferas de LR. Las microesferas de LR se secaron en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/la humedad residuales y se tamizaron a través de tamices de 40-80 mesh. Más del 90 % de las microesferas de LI estaban en el intervalo de tamaño de partícula de <50 - 100> mesh.

30 5 B. Microesferas de LR de clorhidrato de ondansetrón a una carga de fármaco del 10 %: se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (33,0 g) a 50/50 de agua/alcohol desnaturalizado 3C, al 95 % vol. (2.500 g de cada uno) con mezcla para disolver. El clorhidrato de ondansetrón (300 g) se añadió lentamente a la solución aglutinante para disolver el fármaco. Se recubrieron esferas de azúcar de 60-80 mesh (2.607 g) en el Glatt GPCG 5 con la solución de fármaco (5 % de sólidos) para conseguir una carga de fármaco del 10 % en peso en las condiciones anteriores. Más del 90 % de las microesferas de LR estaban en el intervalo de tamaño de partícula de <50 - 100> mesh.

5 C. Gránulos de clorhidrato de ondansetrón de LR a una carga de fármaco del 10 %: se añadió lentamente ácido fumárico (270 g) seguido de Klucel LF (120 g) y ondansetrón HCl (600 g) a una mezcla 50/50 de alcohol etílico desnaturalizado al 95 % vol. y agua (5.000 g de cada uno) en un tanque de acero inoxidable para disolver con agitación. Se precalentó un Glatt GPCG 5 equipado con un inserto Wurster de pulverización superior durante no menos de 30 min y se cargó con lactosa secada por pulverización (lactosa Fast Flo; 2.130 g), celulosa microcristalina (MCC, Avicel PK102; 2.400 g); crospovidona (XL-10; 480 g) y se granularon mientras se pulverizaban 25-100 g/min en las siguientes condiciones: recipiente de granulación: GPCG 5 con pulverizador superior; punta de la boquilla: 1,2 mm; temperatura del aire entrante: 55 °C; caudal de aire objetivo: 80 cfm; presión del aire de atomización: 2,0 bar; temperatura objetivo del producto: 50 °C. El granulado se secó a 55 °C para un valor de pérdida durante el secado < 2 %. Los gránulos se tamizaron a través de 20 mesh y se mezclaron con estearato de magnesio (10 g por 5.000 g de gránulos) en una mezcladora en V de 14,16 l rotando a 21 rpm durante 5 minutos.

50 Se demuestra que los perfiles de disolución de las partículas de fármaco de liberación rápida (estratificadas sobre esferas de azúcar de 60-80 mesh y lactosa soluble en agua y gránulos que contienen ácido fumárico) de los Ejemplos 5 A, 5 B y 5 C son similares a los de los comprimidos de LI de 8 mg de Zofran® cuando la disolución se ensaya a un pH de 6,8 (véase la Figura 9, que muestra los perfiles de disolución de las microesferas de LI estratificadas en esferas de azúcar de 25-30 mesh del Ejemplo 3 C (nº de lote PE364EA0004 usadas para rellenar las cápsulas de LM usadas en el estudio de POC del Ejemplo 4), de las microesferas de LR del Ejemplo 5 B (nº de lote 1117-126), de los gránulos de LR del Ejemplo 5 C (nº de lote 1117-185) y del Zofran).

Ejemplo 6

60 6 A. Núcleos que contienen ácido fumárico: se estratificaron esferas de azúcar de 25-30 mesh (3.750 g) con ácido fumárico (482,1 g) desde una solución (4 % de sólidos) de Klucel LF (53,6 g) según se divulga en el Ejemplo 3, para conseguir una carga total de ácido del 11,25 % en peso. Los núcleos ácidos se secaron en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/la humedad residuales y se tamizaron a través de tamices de 20-30 mesh.

65 6 B. Núcleos de LS de ácido fumárico recubiertos: los anteriores núcleos ácidos (3.750 g) se recubrieron con una solución de 177,6 g de etil celulosa (EC-10) y 19,7 g de citrato de trietilo (TEC) en una proporción de 90/10

disueltos en 95/5 de acetona/agua (7,5 % de sólidos) para una ganancia de peso del 5 %.

6 C. Microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón: las microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón dihidratado con una carga de fármaco del 10 % en peso se produjeron mediante la pulverización de una solución (5 % de sólidos) de clorhidrato de ondansetrón dihidratado (402,8 g) y Klucel LF (44,3 g) en una mezcla al 50/50 de etanol/agua (4.247,4 g de cada uno) sobre microesferas de LS de ácido fumárico (3.500 g) en un Glatt GPCG 5 en las siguientes condiciones: placa de distribución del aire: B con un tamiz de calibre 15 de 100 mesh; diámetro de la boquilla: 1 mm; altura de partición: 10"; un inserto Wurster de pulverizador de fondo de 9"; temperatura del producto a 34 ± 1 °C; volumen del aire entrante a 150 cfm; presión del aire de atomización - 1,5 bar; y aumentándose la velocidad de pulverización desde 8 hasta 30 ml/min. A las microesferas estratificadas con fármaco se les proporcionó un recubrimiento de sellado protector de Pharmacoa 603 (hipromelosa 2910; 3 cps) (ganancia de peso del 2 %) para formar las microesferas de LI. Las microesferas de LI se secaron en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/la humedad residuales y se tamizaron para desechar las partículas de mayor y de menor tamaño.

6 D. Microesferas de LPP de clorhidrato de ondansetrón con un recubrimiento al 15 %: a las microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón (3.500 g) se les aplicó un recubrimiento de lapso temporal (proporción de 63:22:15) de etil celulosa (389,1 g), HP-55 (ftalato de hipromelosa, 135,9 g) y TEC (citrato de trietilo, 92,6 g) en 90/10 de acetona/agua mediante la pulverización de la solución (18 % de sólidos) al 15 % en peso y se secaron en el Glatt a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las microesferas secas se tamizaron para desechar cualquier doble que se hubiera podido formar.

6 E. Microesferas de LPP de clorhidrato de ondansetrón con un recubrimiento al 10 %: a las microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón (3.500 g) se les aplicó un recubrimiento de lapso temporal (proporción de 63:22:15) de etil celulosa (245,0 g), HP-55 (ftalato de hipromelosa, 85,6 g) y TEC (citrato de trietilo, 58,3 g) en 90/10 de acetona/agua mediante la pulverización de la solución (18 % de sólidos) al 10 % en peso y se secaron en el Glatt a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las microesferas secas se tamizaron para desechar cualquier doble que se hubiera podido formar.

Ejemplo 7

7 A. Cápsulas de clorhidrato de ondansetrón de LM PF391 EA0001: se introdujeron las cantidades apropiadas de los gránulos de liberación rápida (100,0 mg de los gránulos de LR del n° de lote PE391 EA0001) preparados según se divulga en 5 C y las microesferas de LPP (166,2 mg de microesferas de LPP del n° de lote PE392EA0001) preparadas según se divulga en 6 E, en cápsulas de gelatina dura de tamaño '0' para producir las formulaciones del ensayo A: cápsulas de LM, 20 mg (8 mg de LR + 12 mg de LPP ($T_{80\%} \sim 8$ h)).

7 B. Cápsulas de clorhidrato de ondansetrón de LM PF392EA0001: se introdujeron las cantidades apropiadas de los gránulos de liberación rápida (100,0 mg de los gránulos de LR del n° de lote PE391 EA0001) preparados según se divulga en 5 C y las microesferas de LPP (221,6 mg de microesferas de LPP del n° de lote PE292EA0001) preparadas según se divulga en 6 E, en cápsulas de gelatina dura de tamaño '0' para producir las formulaciones del ensayo B: cápsulas de LM, 24 mg (8 mg de LR + 16 mg de LPP ($T_{80\%} \sim 8$ h)).

7 C. Cápsulas de clorhidrato de ondansetrón de LM PF379EA0001: se introdujeron las cantidades apropiadas de los gránulos de liberación rápida (100,0 mg de los gránulos de LR del n° de lote PE391 EA0001) preparados según se divulga en 5 C y las microesferas de LPP (234,6 mg de microesferas de LPP del n° de lote PE393EA0001) preparadas según se divulga en 6 D, en cápsulas de gelatina dura de tamaño '0' para producir las formulaciones del ensayo C: cápsulas de LM, 24 mg (8 mg de LR + 16 mg de LPP ($T_{80\%} \sim 12$ h)).

La Figura 10 muestra los perfiles de liberación de las formulaciones en cápsula de LM usadas en el estudio de POC del Ejemplo 4, que se recubrieron con una barrera de recubrimiento y un recubrimiento de lapso temporal con EC-10/HP-55/TEC a una proporción de 60,5/25/14,5 para una ganancia de peso del 30 %, del 45 % y del 50 % (PF380EA0001, PF381EA0001 y PF382EA0001, que contienen, todas, 8 mg de microesferas de LI + 8 mg de microesferas de LPP) y formulaciones en cápsula de LM, PF391EA0001 (8 mg de gránulos de LR + 12 mg de microesferas de LPP), PF392EA0001 (8 mg de gránulos de LR + 16 mg de microesferas de LPP) y PF379EA0001 (8 mg de gránulos de LR + 16 mg de microesferas de LPP). Se ajustó la dosis de todas las formulaciones en cápsula de LM (el componente de LI/LR a 8 mg y el componente de LPP a 12 mg o a 16 mg). Las formulaciones en cápsula de LM del Ejemplo 7 (PF391 EA0001, PF392EA0001 y PF379EA0001) tienen unos lapsos temporales más cortos, así como unos perfiles de liberación más rápidos, con objeto de maximizar la liberación de ondansetrón y la concomitante absorción en la parte distal del tracto GI.

7 D. Estudio piloto de PK con cápsulas de clorhidrato de ondansetrón de LM frente a Zofran: se llevó a cabo un estudio piloto de PK (farmacocinética) cruzado de 4 grupos que incluía 12 varones caucásicos, voluntarios sanos con unas edades comprendidas entre los 18 y los 55 años con un periodo de reposo farmacológico de 7 días. A cada voluntario se le administró, con 250 ml de agua mineral destilada, una única dosis del Ensayo 1 (20 mg; PF391EA0001), del Ensayo 2 (24 mg; PF391EA0001) o del Ensayo 3 (24 mg; PF379EA0001) del Ejemplo 7, a las 8 a.m., o dos Zofran® (8 mg) a las 8 a.m. y a las 4:30 p.m. después de un ayuno de una noche (al menos 12 h y la comida se sirvió a las 11 a.m.). Las muestras sanguíneas se extrajeron a los 0 (antes de la 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 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. La Fig. 11 muestra los perfiles medios de concentración plasmática-tiempo conseguidos. Los parámetros PK (los reales, así como los normalizados según la dosis) se presentan en la Tabla 2. La biodisponibilidad relativa en comparación con la referenciada de 8 mg de LI C/12 horas era de aproximadamente 0,85 para todas las formulaciones del ensayo (Fórmulas de Ensayo A, B, y C) al final de las 24

horas.

Tabla 2: parámetros PK del estudio piloto de PK

Parámetros PK Media (I.C. al 90 %)	Ensayo A (20 mg de ondansetrón PF391EA0001)	Ensayo B (24 mg de ondansetrón PF392EA0001)	Ensayo C (24 mg de ondansetrón PF379EA0001)
C _{máx}	89 % (84 - 95 %)	107 % (100 - 114 %)	104 % (97 - 111 %)
AUC _t	109 % (102 - 117 %)	132 % (132 - 152 %)	137 % (128 - 146 %)
AUC _{inf}	113 % (105 - 122 %)	150 % (139 - 161 %)	145 % (135 - 146 %)
Parámetros PK normalizados según la dosis			
Biodisponibilidad relativa (intervalo de confianza al 90 %)	92 % (86 - 98 %)	98 % (92 - 104 %)	95 % (89-101 %)

5

Ejemplo 8:

8 A. Núcleos que contienen ácido fumárico: se estratifican esferas de celulosa microcristalina (Cellets 100 con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 100 µm de Glatt; 933,3 g) con ácido fumárico (240 g) desde una solución (4 % de sólidos) de Klucel LF (26,7 g) según se divulga en el Ejemplo 3, para conseguir una carga de ácido del 10 % en peso. Los núcleos ácidos se secan en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/la humedad residuales y se tamizan a través de tamices de 40-150 mesh.

8 B. Microesferas de LS de ácido fumárico: los anteriores núcleos ácidos (900 g) se recubren con una solución de 270 g de etil celulosa (EC-10) y 30 g de citrato de trietilo (TEC) en una proporción de 90/10 disueltos en 95/5 de acetona/agua (7,5 % de sólidos) para una ganancia de peso del 25 %.

8 C. Microesferas de LI de ondansetrón a una carga nominal del 13 %: las microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón dihidratado con una carga de fármaco del 13 % en peso se producen mediante la pulverización de una solución de clorhidrato de ondansetrón dihidratado (140,4 g) y Klucel LF (15,6 g) en una mezcla al 50/50 de etanol/agua (1.560 g de cada uno) sobre microesferas de LS de ácido recubiertas (900 g) en un Glatt GPCG 3. A las microesferas estratificadas con fármaco se les proporciona un recubrimiento de sellado protector de Pharmacoat® 603 (hipromelosa 2910; 3 cps) (ganancia de peso del 2 %) para formar las microesferas de LI. Las microesferas de LI se secan en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/la humedad residuales y se tamizan para desechar las partículas de mayor y de menor tamaño.

8 D. Microesferas de LPP de ondansetrón: a las microesferas de LI de clorhidrato de ondansetrón se les aplica un recubrimiento de lapso temporal de EC-10/HP-55/TEC (proporción de 68:22:10) en 90/10 de acetona/agua mediante la pulverización de la solución (7,5 % de sólidos) para una ganancia de peso del 30 %, del 35 % y del 40 % y se secan en el Glatt a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las microesferas se secan para desechar cualquier doble que se hubiera podido formar.

8 E. Microesferas de LI con enmascaramiento del sabor: a las microesferas de LI de ondansetrón preparadas de acuerdo con las divulgaciones del Ejemplo 8 C se les enmascara el sabor mediante un recubrimiento en un recubridor de lecho fluido (por ejemplo, un Glatt GPCG 3) con una solución de Ethocel 10 cps y Eudragit® EPO a una proporción de 50:50 de acuerdo con las divulgaciones de la Solicitud de Patente pendiente de publicación con el nº de serie 11/248.596 presentada el 12 de octubre de 2005, para una ganancia de peso del 20 %. Las microesferas con el sabor enmascarado se secan en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/la humedad residuales y se tamizan a través de tamices de 40-80 mesh.

8 F. Microgránulos de dispersión rápida: los microgránulos de dispersión rápida que comprenden un alcohol de azúcar tal como manitol y un disgregante tales como crospovidona se preparan siguiendo el procedimiento divulgado en la Solicitud de Patente de EE.UU. pendiente de tramitación nº U.S. 2005/0232988, publicada el 20 de octubre de 2005, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia. Se mezcla D-manitol (152 kg) con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 20 µm o menos (Pearlitol 25 de Roquette, Francia) con 8 kg de povidona reticulada (Crospovidone XL-10 de ISP) en un granulador de alto cizallamiento (GMX 600 de Vector) y se granulan con agua purificada (aproximadamente 32 kg) y se muelen en húmedo mediante el uso de un molino rotatorio de Quadro y se secan en un horno Greunburg. Los microgránulos de dispersión rápida así obtenidos tienen un tamaño medio de partícula en el intervalo de aproximadamente 20-300 µm.

8 G. CDO de clorhidrato de ondansetrón de LM de 24 mg: los microgránulos de dispersión rápida (5.600 g) se mezclan con las microesferas de LI con enmascaramiento del sabor (769 g), las microesferas de LPP con un recubrimiento al 40 % (2.051 g) y una mezcla premezclada de excipientes de un aroma, un edulcorante y un disgregante adicional (1.580 g), en una mezcladora en V de carcasa doble durante 15 minutos para obtener una mezcla distribuida homogéneamente para su compresión. Se comprime en comprimidos que pesan aproximadamente 1.000 mg mediante el uso de una prensa de comprimidos a escala de producción equipada con un sistema de lubricación externo a una dureza media en el intervalo de aproximadamente 40-50 N y una friabilidad de aproximadamente < 0,5 % en peso. Los CDO de clorhidrato de ondansetrón dihidratado de LM de 24 mg así producidos se disgregan rápidamente en la cavidad oral creando una suspensión suave fácil de ingerir que comprende microesferas recubiertas de clorhidrato de ondansetrón, que proporcionarán un perfil objetivo

55

adecuado para un régimen de dosificación de una vez al día.

- 5 A partir de estas demostraciones es evidente que la incorporación de un ácido orgánico como solubilizante en las microesferas de LPP que comprenden un agente bloqueante selectivo de la serotonina 5-HT₃ débilmente básico que muestra un perfil de solubilidad dependiente del pH (es decir, que muestra una disminución en la solubilidad al pH intestinal de 6,8 de aproximadamente 2 órdenes de magnitud en comparación con su solubilidad máxima en los fluidos gástricos) y el recubrimiento funcional con el ácido antes de la aplicación del principio activo, tiene un impacto significativo sobre el lapso temporal, un perfil de liberación del fármaco completo pero deseado antes del agotamiento del tampón. Adicionalmente, el principio activo permanece en su forma inalterada en la forma de
- 10 dosificación sólida hasta que es liberado para su absorción en el tracto GI. Adicionalmente, la dosis en bolo que comprende una rápida liberación de partículas de fármaco está diseñada para proporcionar una disolución más rápida, similar a la del producto farmacológico de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas de liberación pulsátil programada (LPP) y de liberación rápida (LR), en la que:
- 5 las partículas de LPP comprenden, cada una, un núcleo recubierto con una capa de LPP;
 el núcleo comprende un fármaco débilmente básico poco soluble y un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, separados entre sí por una capa de liberación sostenida (LS);
 las partículas de LR comprenden, cada una, el fármaco débilmente básico poco soluble, granulado en presencia
 10 de un aglutinante polimérico farmacéuticamente aceptable, un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende una primera microesfera inerte, una capa de un ácido orgánico, la capa de LS y una capa de fármaco;
 15 en la que:
- la capa del ácido orgánico comprende el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable y un primer aglutinante polimérico farmacéuticamente aceptable;
 la capa de LS comprende un primer polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable; y
 20 la capa de fármaco comprende el fármaco débilmente básico poco soluble y un segundo aglutinante polimérico farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la capa de LPP comprende un polímero insoluble en agua y un polímero entérico farmacéuticamente aceptables.
 25
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que las partículas de LR comprenden, cada una, un granulado que comprende el fármaco débilmente básico poco soluble, un aglutinante polimérico farmacéuticamente aceptable, al menos un excipiente y al menos un disgregante.
- 30 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que las partículas de LR comprenden, cada una, un granulado que comprende el fármaco débilmente básico poco soluble, un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, un aglutinante polimérico farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente.
6. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el fármaco débilmente básico poco soluble
 35 comprende un antagonista del receptor de la serotonina 5-HT₃.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el antagonista del receptor de la serotonina 5-HT₃ se selecciona entre el grupo que consiste en ondansetrón, tropisetron, granisetron, dolasetron y palonosetrón.
- 40 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en etil celulosa, acetato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímeros neutros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos que contienen grupos de amonio cuaternario y ceras.
- 45 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el polímero entérico se selecciona entre el grupo que consiste en acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros sensibles al pH de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, y goma laca.
- 50 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que las partículas de LPP comprenden, cada una, una microesfera de azúcar de 25-30 mesh recubierta secuencialmente con la capa de ácido orgánico, una primera capa de LS; la capa del fármaco; una capa de sellado opcional; y una segunda capa opcional de LS.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la capa del ácido orgánico comprende ácido
 55 fumárico e hidroxipropil celulosa.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la primera capa de LS comprende etil celulosa y un plastificante farmacéuticamente aceptable.
- 60 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la primera capa de LS comprende etil celulosa y un plastificante farmacéuticamente aceptable y la segunda capa de LS no está presente.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la capa de sellado opcional está presente y
 comprende hidroxipropil metil celulosa.
 65
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el fármaco débilmente básico poco soluble de las

microesferas de LPP y de LR comprende ondansetrón, o una sal, un solvato y/o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que:

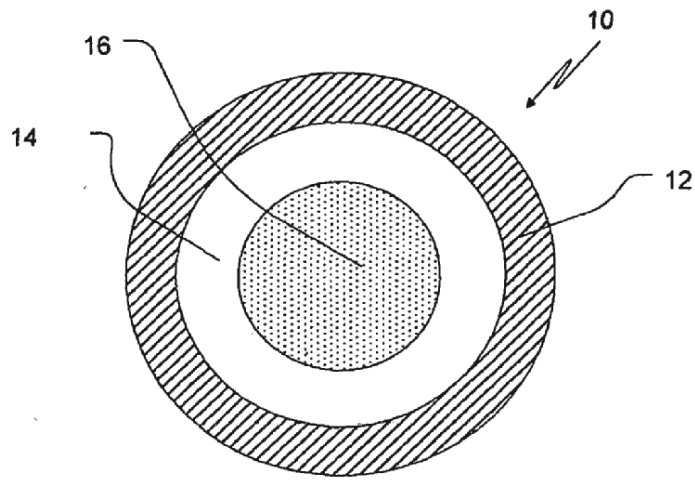
- 5 cada una de las partículas de LPP comprenden:
- 10 la capa de ácido orgánico que comprende ácido fumárico e hidroxipropil celulosa;
 - la primera capa de LS que comprende etil celulosa y un primer plastificante farmacéuticamente aceptable;
 - la capa de fármaco que comprende hidroxipropil celulosa y ondansetrón o una sal, un solvato y/o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables;
 - la capa de sellado opcional que está presente y que comprende hidroxipropil metil celulosa;
 - la capa de LPP que comprende etil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa y un segundo plastificante farmacéuticamente aceptable;

15 comprendiendo, cada una de las partículas de LR, un granulado que comprende:

- 20 ondansetrón o una sal, un solvato y/o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables;
- ácido fumárico;
- lactosa;
- celulosa microcristalina; y
- crospovidona.

17. Una cápsula que comprende la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 16.

- 25 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento de la emesis, comprendiendo el método la administración de la composición a un paciente que lo necesite.



(FIG. 1.A)

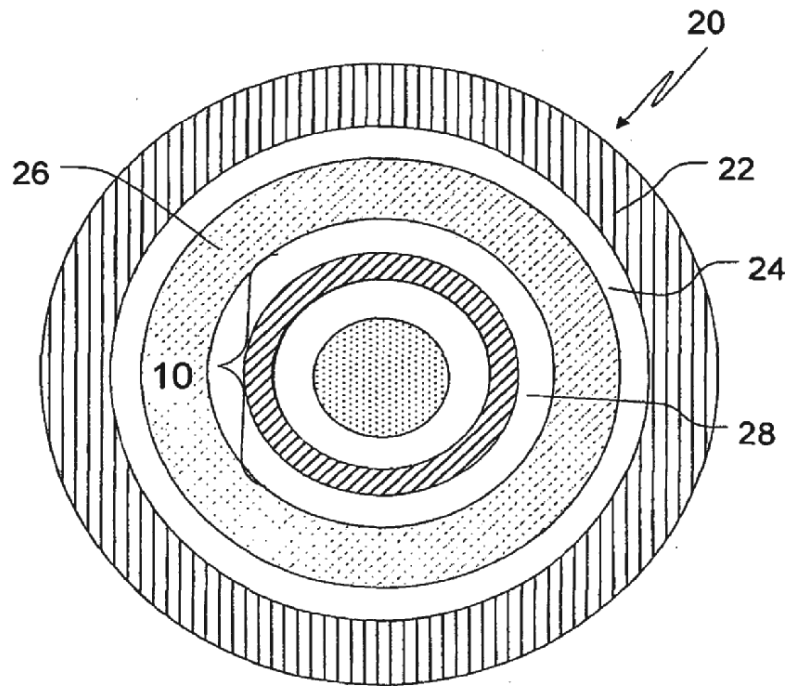


FIG. 1.B

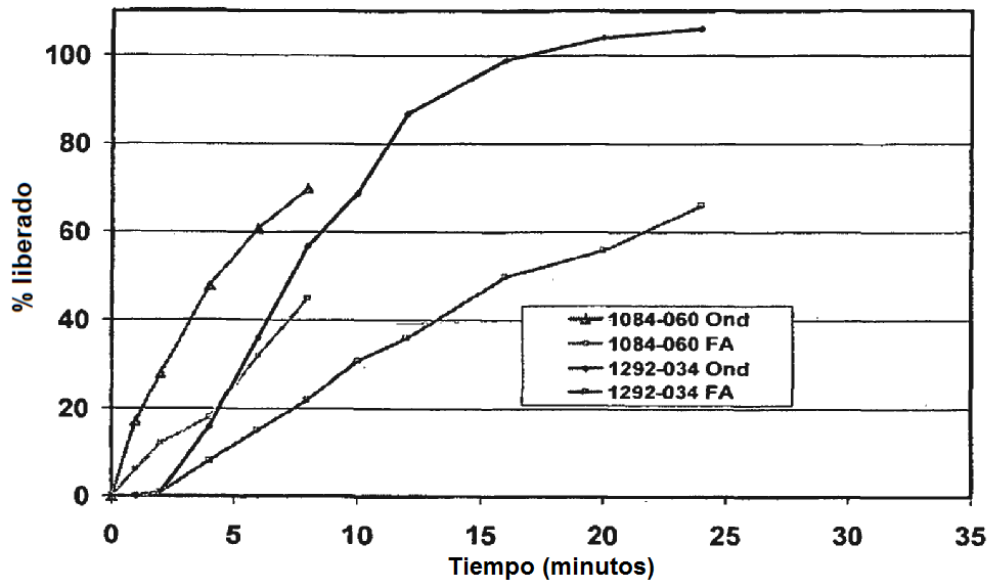


FIG. 2

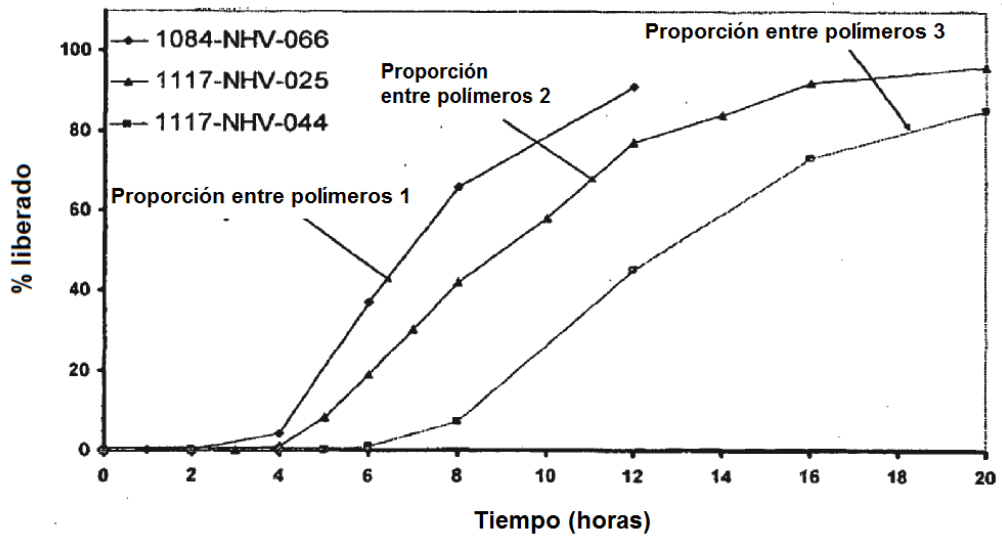


FIG. 3

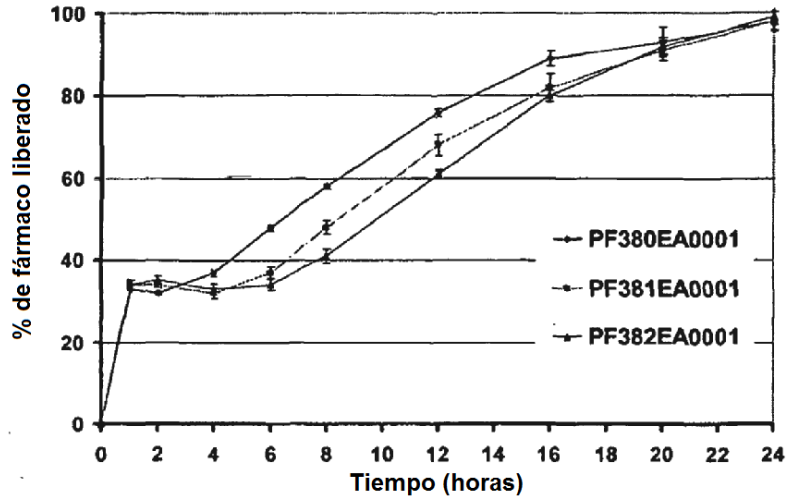


FIG. 4

Estudio piloto de PK

Simulación y comparación de los perfiles plasmáticos de la referencia frente a tres formulaciones de ensayo de Eurand

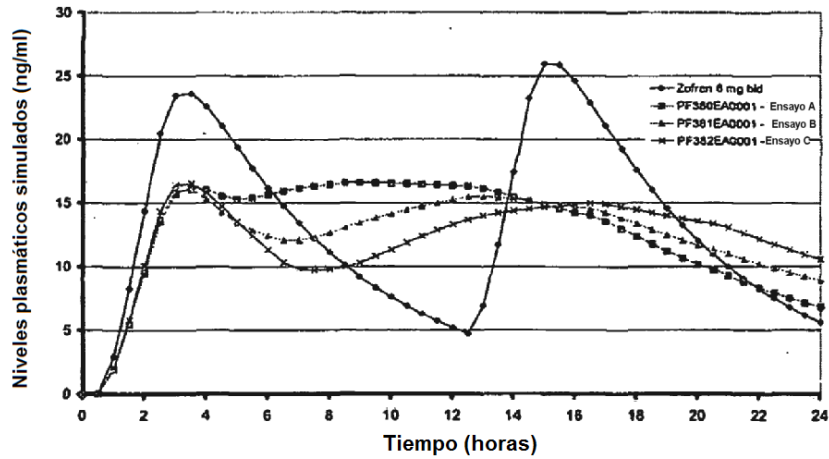


FIG. 5

Estudio piloto de PK

Perfiles plasmáticos de la referencia frente a tres formulaciones de ensayo de Eurand

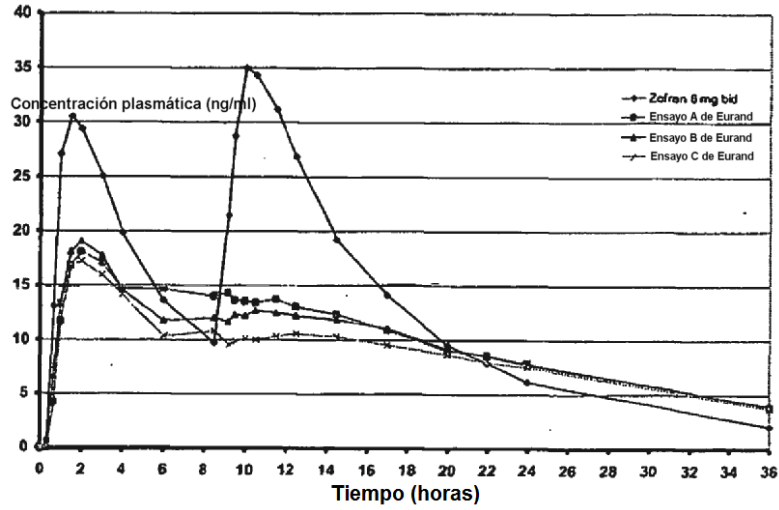


FIG. 6

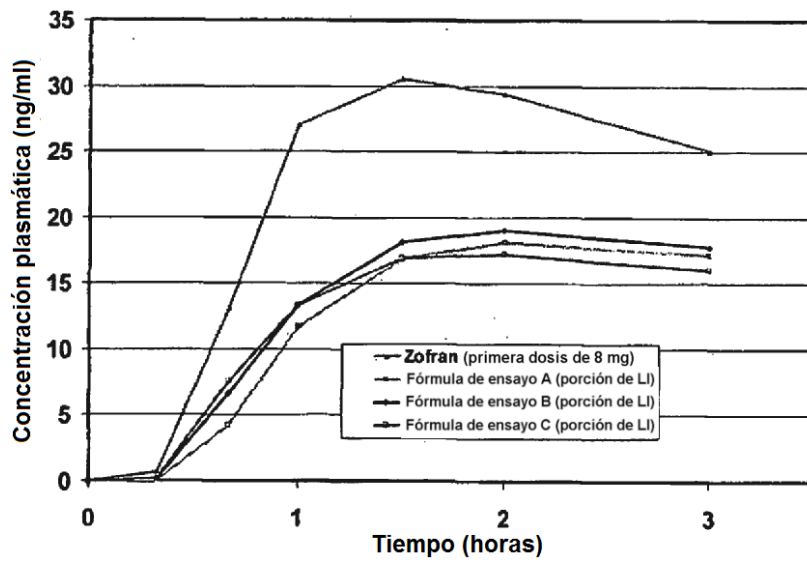
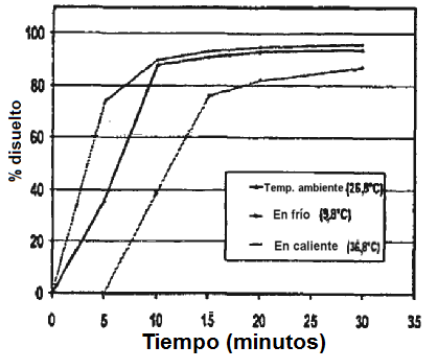


FIG. 7

8 A: porción de LI de la cápsula de LM



8 B: comprimido de LI de Zofran de 8 mg

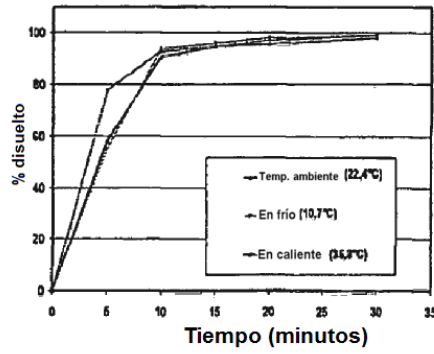


FIG. 8

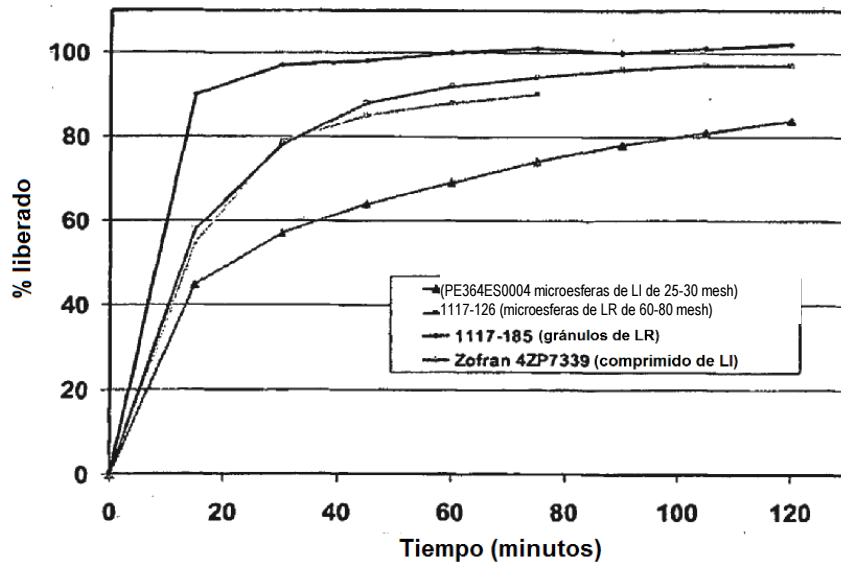
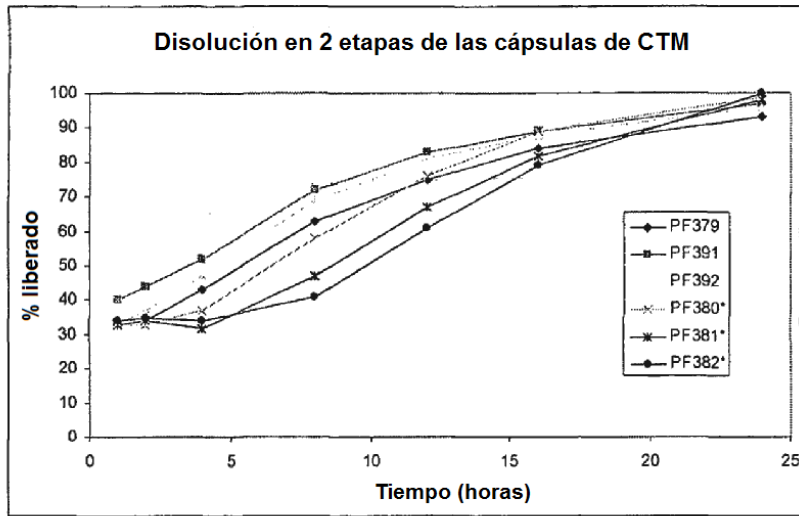
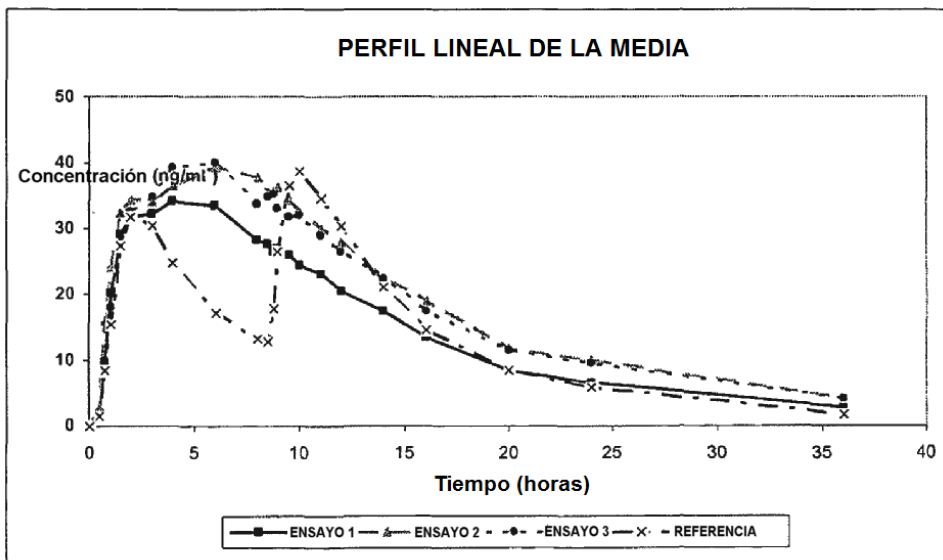


FIG. 9



Disolución: aparato 2 de la USP (pala a 50 RPM (700 ml de HCl 0,1 N durante las primeras 2 h, seguido de un ensayo a un pH de 6,8 mediante la adición de 200 ml de tampón modificado

FIG. 10



T1: PF391EA001 (8 mg de LR + 12 mg de LPP con un T_{80} de 8 h
 T2: PF392EA001 (8 mg de LR + 16 mg de LPP con un T_{80} de 8 h
 T3: PF379EA001 (8 mg de LR + 16 mg de LPP con un T_{80} de 12 h
 Referencia: 8 mg de Zofran (BID con 8 h de diferencia)

FIG. 11