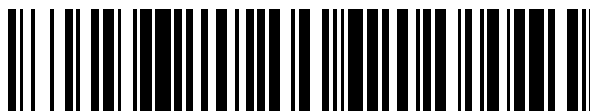


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 592**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2007** **E 10007501 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017** **EP 2248519**

54 Título: **Formas de dosificación de película no mucoadhesiva**

30 Prioridad:

02.10.2006 US 848965 P

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

05.02.2018

73 Titular/es:

APR APPLIED PHARMA RESEARCH S.A.
(100.0%)
Via Corti 5
6828 Balerna, CH

72 Inventor/es:

LEICHS, CHRISTIAN;
BREITENBACH, ARMIN;
LEHRKE, INGO y
GALFETTI, PAOLO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 652 592 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

Formas de dosificación de película no mucoadhesiva

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formas de dosificación de películas que se desintegran de manera oral para entregar agentes farmacéuticos activos, métodos de formulación de las formas de dosificación para promover la absorción gastrointestinal de forma análoga a la liberación inmediata de formas de dosificación sólidas de administración oral, y a métodos para uso de las formas de dosificación para el tratamiento de diversas condiciones médicas.

10

Antecedentes de la invención

15

Recientemente, la industria farmacéutica ha desarrollado formas de dosificación de bandas de películas que se administran de manera oral, y que se usan actualmente para la venta de varios productos de medicamentos populares de venta libre, incluyendo bandas para el aliento Listerine®, bandas Triaminic® delgadas (agente activo= difenhidramina HCl), y bandas Sudafed PE™ de disolución rápida (ingrediente activo = fenilefrina HCl). La biodisponibilidad absoluta de la difenhidramina cuando se ingiere de manera oral es de aproximadamente 61%, y el tiempo para la concentración máxima de suero es de aproximadamente 3-4 horas. La fenilefrina se encuentra sujeta al extenso metabolismo presistémico en la pared del intestino, de manera tal que la biodisponibilidad absoluta de la fenilefrina cuando se ingiere de manera oral es de aproximadamente 40% con respecto a la dosificación intravenosa, y las concentraciones plasmáticas pico se logran en aproximadamente 1-2 horas.

20

25

Además, varios fabricantes han propuesto formulaciones que podrían usarse para entrega de medicamentos con receta. La gran mayoría de estas formulaciones son formulaciones "mucoadhesivas" que se diseñan para adhesión de la forma de dosificación al tejido de la mucosa en la boca, y transmisión del medicamento a partir de la forma de dosificación a través del tejido de la mucosa hacia dentro de la circulación sistémica. Como se describe en el documento de patente U.S. Nro. 6,750,921 de Kim et al., los agentes formadores de película se han usado para fabricar formulaciones de entrega de medicamentos para la aplicación transdérmica o percutánea, pero éstos involucran necesariamente una composición adhesiva para retener el agente in situ lo suficiente como para originar la liberación sostenida del ingrediente activo. Las películas bioerosionables se describen en Tapolsky et al., documento de patente U.S. Nro. 5,800,832. Estas películas tienen una capa adhesiva y una capa de respaldo no adhesiva y se pretende que se adhieran a la superficie de la mucosa. Biegajski et al., documento de patente U.S. Nro. 5,700,478, describe un mucoadhesivo sensible a la presión, soluble en agua, que resulta adecuado para uso en una cavidad corporal revestida de mucosa.

30

35

La presunta ventaja de estas películas mucoadhesivas reside en su capacidad de desviarse del tracto gastrointestinal y obstruir la absorción de medicamento en el tracto gastrointestinal tales como el metabolismo de primera pasada y la descomposición del ingrediente activo en el estómago. Una ventaja adicional para estas formas de dosificación, cuando se las compara con las tabletas, cápsulas y otras formas de dosificación que deben tragarse, se refiere a que algunos grupos de pacientes tienen dificultades para tragar, tales como niños y los adultos mayores.

45

A partir del documento WO2005/039543 A1, se conocen películas de soporte propio para uso farmacéutico y alimenticio. La enseñanza de esta divulgación se dirige a la provisión de una película que se desintegra rápidamente y que tiene una sensación limpia en la boca. Esto se logra mediante el uso de maltodextrina como la sustancia filmógena. La película puede contener ondansetrón como ingrediente activo.

50

Hasta ahora, el arte previo se ha enfocado principalmente en mejorar el perfil de entrega de un agente farmacéutico dado con esta forma de dosificación, mediante el aumento de su velocidad de disolución o absorción, o mediante el desvío de procesos metabólicos que reducen la biodisponibilidad del medicamento. El arte previo no ha reconocido que un producto de medicamento innovador, ya sea una tableta, cápsula, u otra forma de dosificación, ha demostrado ser efectivo a través de pruebas clínicas rigurosas, y que el producto de medicamento innovador ya puede proporcionar la biodisponibilidad óptima del agente farmacéutico. Lo que se necesita es un producto de película que simule la farmacocinética de un producto innovador, y que siga el mismo camino metabólico y de bioabsorción que el producto innovador, para garantizar que la forma de dosificación alcance la eficiencia clínica probada del producto innovador.

55

60

Objetos de la invención

De acuerdo con esto, un objeto de la presente invención se refiere a proporcionar formas de dosificación de película no mucoadhesivas que se desintegran oralmente que contienen ondansetrón que simula el perfil farmacocinético de los productos de medicamentos que se administran oralmente tales como tabletas, cápsulas, suspensiones líquidas, y tabletas de disolución/dispersión oral (ODT).

65

El objeto de la invención se refiere a proporcionar formas de dosificación de película no mucoadhesivas que se desintegran oralmente que contienen ondansetrón que siguen los mismos caminos metabólicos y de bioabsorción a través del tracto gastrointestinal que los medicamentos existentes que se administran oralmente, tales como tabletas, cápsulas, suspensiones líquidas, y tabletas de disolución/dispersión oral (ODT).

Resulta, de este modo, el objeto de la presente invención el proporcionar formas de dosificación de película no mucoadhesivas que se desintegran oralmente que contienen ondansetrón de manera tal que siguen los mismos caminos metabólicos y de bioabsorción, y obtienen los mismos perfiles farmacocinéticas, que los medicamentos existentes que se administran oralmente, tales como tabletas, cápsulas, suspensiones líquidas, y tabletas de disolución/dispersión oral (ODT).

Otro objeto de la presente invención se refiere a proporcionar métodos de tratamiento mediante el uso de formas de dosificación de película de la presente invención, y métodos que promueven la bioequivalencia con respecto a los productos de medicamentos que se administran oralmente tales como tabletas, cápsulas, suspensiones líquidas, y tabletas de disolución/dispersión oral (ODT).

Resumen de la invención

La presente invención proporciona formas de dosificación de película que se formulan o se administran para absorción gastrointestinal del agente farmacéutico activo, y que resultan bioequivalentes a e intercambiables con respecto a los productos de medicamentos existentes que se administran oralmente. Estas formas de dosificación de película no son mucoadhesivas; las mismas se desintegran rápidamente en la boca cuando se exponen a la saliva; y se absorben de manera predominante a través del tracto gastrointestinal. Lo que es más importante, estas formas de dosificación se formulan especialmente para cumplir con requerimientos de biodisponibilidad rigurosos, o para ser bioequivalentes con respecto a las formas de dosificación existentes que se administran oralmente.

Por lo tanto, en una primera realización principal, la invención proporciona una película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente, capaz de desintegrarse en contacto con la saliva en la cavidad bucal dentro de aproximadamente 60 segundos, en la que dicha película comprende 15,84% de ondansetrón como base, 43,56% de alcohol de polivinilo, 11,88% de polietilenglicol, 3,96% de glicerol anhidro, 19,80% de almidón de arroz, 0,40% de acesulfamo K, 0,59% de dióxido de titanio, 1,98% de mentol y 1,98% de polisorbato por película; siendo todos los porcentajes en peso.

La banda de película de la presente invención puede definirse mediante su farmacocinética, y la banda de película tiene una biodisponibilidad absoluta que resulta superior al 65%, 75%, 85%, e incluso el 95% cuando se administra oralmente. La banda de película tiene una biodisponibilidad absoluta que resulta superior a aproximadamente el 45%, 50%, o 55% y concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) en menos de 3,0, 2,5 o 2 horas. Finalmente, debido a que la forma de dosificación de película se formula o administra especialmente para la absorción gastrointestinal, la forma de dosificación de película tiene una biodisponibilidad absoluta o T_{max} comparable con respecto a una tableta o cápsula de liberación inmediata o tableta de disolución/dispersión oral (ODT) que comprende la misma cantidad de agente farmacéutico activo.

Las películas en sí mismas, y los métodos de uso de las películas se caracterizan por un número de características que aseguran su bioequivalencia con respecto a una tableta o cápsula de liberación inmediata o tableta de disolución/dispersión oral (ODT) comparable, incluyendo:

- Las películas que se diseñan o usan de manera tal que el agente farmacéutico activo se traga y se absorbe de manera predominante o por completo a través del tracto gastrointestinal, en lugar de absorberse a través de la mucosa oral;
- las películas o agente farmacéutico activo se formulan de manera tal que la absorción del agente farmacéutico activo a través de la mucosa oral se retrasa;
- las películas que se diseñan para desintegración rápida cuando se consumen por vía oral, y se tragan más frecuentemente en menos de treinta o sesenta segundos luego de la administración;
- las películas se aplican normalmente de manera directa sobre la lengua para promover la mezcla con la saliva y la posterior deglución del ingrediente activo, y, desalentado, de ese modo, la absorción por la mucosa; y
- de manera adicional, se puede tragar agua dentro de aproximadamente treinta o sesenta segundos luego de la administración de la película, para promocionar la deglución adicional del agente activo y la absorción gastrointestinal.

El medicamento es una banda de película de ondansetrón, que se caracteriza por una biodisponibilidad absoluta de ondansetrón de aproximadamente 45% a aproximadamente 75%, y que se formula como una base para retrasar la absorción a través de la mucosa oral.

5 Ventajas adicionales de la invención se establecerán en parte en la descripción que sigue a continuación, y en parte resultarán obvias a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la puesta en práctica de la invención. Las ventajas de la invención se lograrán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones que se indican especialmente en las reivindicaciones adjuntas. Se debe comprender que la descripción general que antecede y la descripción detallada que sigue a continuación son solamente a modo de ejemplo y explicativas y no restringen la invención, según se reivindica.

Descripción de las figuras

15 La Figura 1 es una comparación de los perfiles de disolución en el tiempo que compara tres formulaciones disponibles comercialmente de ondansetrón con dos formulaciones de ondansetrón RapidFilm, según se describe en la Tabla 4. La línea superior de la invención a 1 minuto es Zofran® 4 mg Zydis® Lingual; la segunda línea a 1 minuto es Zofran® 8 mg Zydis® Lingual; la tercera línea es ondansetrón 8 mg RapidFilm; la cuarta línea es ondansetrón 4 mg RapidFilm; la línea inferior es Zofran® 8 mg Filmtablet.

20 La Figura 2 representa la media (FIG 2A) y la media logarítmica (FIG 2B) de los perfiles de concentración plasmática del medicamento versus el tiempo para 8 mg del producto experimental ondansetrón RapidFilm versus tabletas de Zofran® 8 mg Lingual que se desintegran oralmente, según se describe en la Tabla 6.

25 La Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X que apila tres muestras – (1) polimorfo Forma B de base de ondansetrón, (2) RapidFilm que comprende 4 mg de ondansetrón que tiene la formulación de la Tabla 4 y se almacena a 40°C, y (3) RapidFilm que comprende 4 mg de ondansetrón que tiene la formulación de la Tabla 4 (OND 013 OD), y se almacena a 60°C (84201506).

30 La Figura 4 es un patrón de difracción de rayos x para la Forma B de base de ondansetrón.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se puede comprender de manera más fácil haciendo referencia a la descripción detallada que sigue a continuación de las realizaciones preferidas de la invención y los Ejemplos que se incluyen allí.

Definiciones y Uso de Términos

40 Como se usa en la presente especificación y en las reivindicaciones que siguen a continuación, las formas singulares “un”, “una” y “la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte expresamente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a “un ingrediente” incluye mezclas de ingredientes, la referencia a “un agente farmacéutico activo” incluye más de un agente farmacéutico activo, y lo similar.

45 El término “desintegrar” tiene su significado común y personalizado en las artes farmacéuticas, según se describe en <701> de la U.S. Pharmacopoeia (2005 USP/NF) para tabletas sin recubrimiento, usando una cesta portatubos que opera a 30 ciclos por minuto a través de una distancia de 5,5 cm, en un medio de desintegración a 37°C. Cuando los requerimientos de desintegración se evalúan en el presente documento, los mismos se cumplen preferiblemente en las condiciones de prueba precedentes, a un pH de 4,0 o 6,8. Se dice que una película u otra forma de dosificación se “desintegra” si se desintegra por completo, un estado en el que cualquier residuo que permanece en la pantalla del aparato de prueba, o en la boca, es una masa suave que tiene un núcleo de película no palpable, o fragmentos de un recubrimiento de tableta o de una cubierta de cápsula. La desintegración no implica, de este modo, la disolución completa de la unidad de dosificación o incluso del constituyente activo, a pesar de que una unidad de dosificación disuelta sería normalmente desintegrada por completo. Cuando se hace referencia a Ph. Eur. 2.9.1. (desintegración) en el presente documento, se comprenderá que las condiciones de desintegración que se describen anteriormente conforme a <701> USP pueden emplearse.

50 El término “disolución” tiene también su significado común y personalizado en las artes farmacéuticas, según se describe en <711> y <724> de la U.S. Pharmacopoeia (2005 USP/NF). Por lo tanto, se dice que una película se “disuelve” si, en condiciones de prueba mediante el método de la U.S. Pharmacopoeia (2005 USP/NF), la cantidad de agente activo que se disuelve en el medio de disolución excede un porcentaje predeterminado. Cuando se dan las condiciones de disolución, se comprenderá que la agitación ocurre preferiblemente en regulador de ácido clorhídrico 0,1N (pH=2), o a pH=1,2, pH= 4,0 o 6,8, a 37°C, usando el método de pala a 50 rpm en un aparato de disolución tipo II.

65 El término “liberación inmediata” cuando se usa en el presente documento, se refiere a una forma de dosificación que permite que el medicamento se disuelva en los contenidos gastrointestinales, sin intención de retrasar o prolongar la disolución o absorción del medicamento. El término incluye tabletas, cápsulas, suspensiones líquidas,

- 5 tableta de disolución/dispersión oral (ODT), y otras formas de dosificación dirigidas a la liberación inmediata del ingrediente activo una vez administradas (preferiblemente administración oral). En cambio, una forma de dosificación de “liberación modificada” es una forma de dosificación cuya línea de tiempo y/o ubicación de las características de liberación de medicamento se eligen para cumplir objetivos terapéuticos o convenientes que no se ofrecen por medio de las formas de dosificación convencionales tales como una solución o forma de dosificación de liberación inmediata. Las formas de dosificación orales sólidas de liberación modificada incluyen productos de medicamento de liberación retrasada y extendida.
- 10 Una forma de dosificación de “liberación inmediata” como se usa en el presente documento se refiere a una forma de dosificación que se adapta para liberar al menos el 80% o 90% de un ingrediente farmacéutico activo en 60 minutos o menos cuando se mide en un aparato de disolución tipo II (según se describe en <711> y <724> de la U.S. Pharmacopoeia (2005 USP/NF)), en regulador de ácido clorhídrico 0,1N (pH=2), o a pH=1,2, pH= 4,0 o 6,8, a 37°C. En una realización preferida, al menos el 80%, 90% o 100% se disuelve en no más de 45 o 30 minutos. La agitación ocurre preferiblemente usando el método de paleta a 50 rpm. Finalmente, se comprenderá que cuando se hace referencia a Ph. Eur. 2.9.3 (paleta sobre disco) en el presente documento, las condiciones de disolución precedentes conforme a <711> y <724> de la U.S. Pharmacopoeia (2005 USP/NF) pueden aplicarse.
- 15 Una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata se considera de “disolución rápida” cuando no menos que el 80% de la cantidad de la etiqueta de la sustancia del medicamento se disuelve (es decir, se libera) dentro de 15 minutos en cada uno de los siguientes medios: (1) pH 1,2, (2) pH 4,0, y (3) pH 6,8, de acuerdo con las normas ICH Q6.
- 20 Una “tableta de disolución/dispersión oral (ODT)” se refiere a una tableta sin recubrimiento dirigida a ubicarse en la boca en donde puede dispersarse rápidamente antes de ser tragada, según se describe en Eur. Ph. 5.0. Una ODT se desintegra dentro de tres minutos durante una prueba de acuerdo con la prueba de desintegración que se describe en el presente documento.
- 25 El término “no mucoadhesivo” significa que la forma de dosificación no se diseña para administración del agente farmacéutico activo a través de la mucosa oral. Es decir, la forma de dosificación no se diseña para adherirse a las superficies de mucosa de la cavidad bucal como una película intacta o residuo de película desintegrado.
- 30 A menos que se especifique lo contrario, el término “% en peso” como se usa en el presente documento con referencia al producto final (es decir, la película, al contrario que la formulación que se usa para crearla), denota el porcentaje del peso seco total contribuido por el ingrediente sujeto. Este valor teórico puede diferir del valor experimental, debido a que, en la práctica, la película retiene normalmente algo de agua y/o etanol que se usa en la preparación.
- 35 Cuando se dan dosis para un medicamento y su sal, se comprenderá que la dosis que se calcula se basa en el peso molecular del ingrediente farmacéutico activo, que incluye especies catiónicas y aniónicas en el caso de una sal, y solo la base cuando el principio activo no se presenta como una sal. Además, cuando se hace referencia a la sal de un medicamento y sus sales farmacéuticamente aceptables, se comprenderá que se apunta a las sales de la forma de base del medicamento base.
- 40 Cuando se dan los intervalos mediante la especificación del extremo inferior de un intervalo por separado del extremo superior del intervalo, se comprenderá que el intervalo puede definirse mediante la combinación selectiva de una cualquiera de las variables del extremo inferior con una cualquiera de las variables del extremo superior que resultan posibles desde el punto de vista matemático.
- 45 Cuando el término “aproximadamente” o “cerca” se usa en el presente documento compensará la variabilidad que permite la industria farmacéutica y que es inherente a los productos farmacéuticos, tales como las diferencia en la fuerza del producto debido a la variación de fabricación y la degradación del producto inducida por el tiempo. El término permite cualquier variación que en la puesta en práctica de los productos farmacéuticos permitiría que el producto se evalúe para ser considerado bioequivalente con respecto a la fuerza mencionada de un producto que se reivindica.
- 50 El término “biodisponibilidad absoluta” se refiere a la disponibilidad del medicamento activo en la circulación sistémica luego de la administración no intravenosa (es decir, luego de la administración oral, rectal, transdérmica, subcutánea). Para determinar la biodisponibilidad absoluta de un medicamento, se debe llevar a cabo un estudio farmacocinético para obtener una concentración plasmática de medicamento versus tiempo para el medicamento luego de ambas administraciones, intravenosa (IV) y no intravenosa. La biodisponibilidad absoluta es el área corregida por la dosis bajo la curva (AUC) no intravenosa dividida por AUC intravenosa.
- 55 Cuando se dan los parámetros farmacocinéticos en el presente documento (es decir, T_{max} , biodisponibilidad absoluta, etc.), se comprenderá que los mismos pueden referirse a la farmacocinética media, promedio e individual que se observa, y que se apunta a la farmacocinética media cuando se reivindica, a menos que se indique lo contrario.
- 60
- 65

5 Según se evalúa anteriormente, la invención proporciona una película fisiológicamente aceptable que se adapta especialmente bien a la rápida desintegración cuando se coloca en la lengua de un paciente, y facilita la absorción gastrointestinal del agente farmacéutico activo. La película y el agente activo no necesitan disolverse por completo en la boca, y preferiblemente, la película no se disuelve por completo. Cuando se realizan pruebas a Ph. Eur. 2.9.3, paleta sobre disco, la película se disuelve preferiblemente (al menos el 80% o 100% de liberación del agente activo) dentro de aproximadamente 15, 10 o 5 minutos, cuando se realizan pruebas a pH 1,2, 4,0 o 6,8.

10 La película se puede caracterizar, además, por el tiempo que tarda en desintegrarse por completo, y se desintegra preferiblemente a un residuo suave dentro de los 10, 20, 30 o 60 segundos de administración, luego de los que se traga. Estos tiempos de desintegración se observan preferiblemente en la cavidad oral cuando se administra la película, así como también cuando se prueba para desintegración usando el método que se describe en Ph. Eur. 2.9.1. La pronta desintegración y deglución de la película contribuyen a asegurar la absorción gastrointestinal de la forma de dosificación. La película no es del tipo mucoadhesiva convencional, que se diseña para entregar el agente activo transmucosamente.

20 La película puede definirse mediante su biodisponibilidad absoluta (es decir, el grado total de absorción) del ingrediente activo y la película tiene una biodisponibilidad absoluta mayor a 45%, 55%, 65%, 75%, 85% o incluso 95%. La película se define mediante la velocidad o grado de absorción del agente activo dentro del torrente sanguíneo, además de, o de manera alternativa, a la biodisponibilidad absoluta del agente activo. Por ejemplo, la película puede definirse por T_{max} (es decir, el tiempo para concentración máxima del agente activo en el plasma) y la película tiene un T_{max} menor a aproximadamente 3,0, 2,5 o 2,0 horas. De manera alternativa o adicional, la película puede definirse mediante una biodisponibilidad absoluta superior a aproximadamente 45%, 50%, o 55%.

25 La invención se define mediante su bioequivalencia con respecto a una tableta de dosificación de liberación inmediata o cápsula o tableta de disolución/dispersión oral (ODT) que contiene la misma cantidad de agente farmacéutico activo (es decir, un "producto de referencia").

30 El producto de referencia puede definirse mediante diversas propiedades farmacocinéticas o físicas. Por ejemplo, el producto de referencia puede caracterizarse mediante su biodisponibilidad absoluta, y preferiblemente, la biodisponibilidad absoluta es mayor a aproximadamente 65%, 75%, 85% o incluso 95% cuando se administra oralmente, y/o un T_{max} superior a aproximadamente o de 4,5 horas. El producto de referencia puede caracterizarse, además, mediante su T_{max} y/o biodisponibilidad absoluta, a decir, un T_{max} menor a aproximadamente 3,0, 2,5, 2,0 o incluso 1,5 o 1,0 horas, y/o una biodisponibilidad absoluta superior a aproximadamente 45%, 50%, o 55%.

40 De manera alternativa, el producto de referencia podría caracterizarse mediante su tiempo de desintegración, el cual, en diversas realizaciones, podría exceder los 5, 10, 20, 30, 40 o 45 minutos, cuando se realizan pruebas conforme a Ph. Eur. 2.9.1, y preferiblemente sería menor a los 60, 75, o 90 minutos. El producto de referencia podría definirse, además, mediante su tiempo de disolución. Los tiempos de disolución para la comparación de los productos de referencia de la presente invención, cuando se realizan pruebas conforme a Ph. Eur. 2.9.3, en base al tiempo incurrido en disolver el 75, 80, 85, 90 o 95% en peso de la sustancia de medicamento, cuando se realizan pruebas a pH 1,2, 4,0 y/o 6,8, son preferiblemente superiores a aproximadamente 5, 10, 20, 30, 40 o 45 minutos, y son inferiores a aproximadamente 90, 75 o 60 minutos. En una realización preferida, el perfil de disolución para el producto de referencia se define de acuerdo con la siguiente especificación: no menos del 70, 80, 90 o 95% se disuelve luego de 60 minutos cuando se realizan pruebas conforme a Ph. Eur. 2.9.3 (paleta sobre disco). En una realización, el producto de referencia es una cápsula, que se caracteriza, de manera opcional, por su cubierta de gelatina. En otra realización, el producto de referencia es una tableta, que se caracteriza, de manera opcional, por una película o recubrimiento entérico. En otra realización, el producto de referencia es una tableta de disolución/dispersión oral (ODT).

50 La película se puede caracterizar, además, mediante diversas características físicas, incluyendo su estructura, tamaño y forma. Por ejemplo, en una realización, la película es una película homogénea de capa única. En otra realización, la película tiene un peso de aproximadamente 30 a 150 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 120 miligramos. La película puede variar su espesor en cualquier medida desde aproximadamente 10 a aproximadamente 200 micrones, y no excede preferiblemente los 8 o 7 cm^2 de superficie.

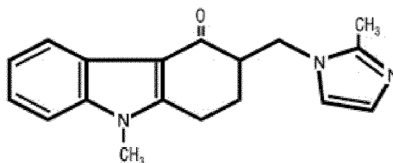
60 Prueba de bioequivalencia

La prueba de bioequivalencia requiere normalmente una prueba in vivo en humanos en la que la concentración del ingrediente activo o fracción activa y, según corresponda, su metabolito(s) activo, en la sangre entera, plasma, suero, u otro fluido biológico adecuado se mide como una función del tiempo. Definida como biodisponibilidad relativa ("BA"), la bioequivalencia ("BE") involucra una comparación entre una prueba y el producto de medicamento de referencia. A pesar de que BA y BE se relacionan estrechamente, las comparaciones de BE dependen normalmente de (1) un criterio, (2) un intervalo de confianza para el criterio, y (3) un límite BE predeterminado.

Un diseño de estudio de BE in vivo estándar se basa en la administración de, ya sea una única, o múltiples dosis de los productos de prueba y referencia a individuos sanos en distintas ocasiones, con asignación al azar de las dos secuencias posibles de administración del producto de medicamento. Un análisis estadístico para mediciones farmacocinéticas, tales como el área bajo la curva (AUC) y concentración pico (C_{max}) se basa preferiblemente en el así denominado "procedimiento de dos pruebas unilaterales" para determinar si los valores promedio para las mediciones farmacocinéticas que se determinan luego de la administración de los productos de prueba y de referencia son comparables. Este enfoque se denomina bioequivalencia promedio e involucra el cálculo de un intervalo de confianza del 90% para la relación de los promedios (media geométrica de la población) de las mediciones para los productos de prueba y de referencia. Para establecer BE, el intervalo de confianza que se calcula debería caer dentro de un límite de BE, es decir, 80-125% para la relación de los promedios de producto. Detalles adicionales con respecto a los procedimientos BE pueden encontrarse en FDA's July 1992 Guidance Document denominado "Statistical Procedures for Bioequivalence Studies Using a Standard Two-Treatment Crossover Design", incorporándose los contenidos del mismo al presente documento a modo de referencia.

El agente activo

El agente farmacéuticamente activo es ondansetrón como su base. Ondansetrón se conoce químicamente como \pm 1,2,3,9 tetrahydro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-uno, y su base se representa mediante la siguiente estructura química:



La invención proporciona una banda de película de ondansetrón, en la que el ondansetrón se proporciona en forma de base para promover la absorción GI del ondansetrón.

La invención proporciona, además, una película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente, capaz de desintegrarse en contacto con la saliva en la cavidad bucal dentro de aproximadamente 60 segundos, que consiste de 8,0 mg de ondansetrón como base, 22,0 mg de alcohol de polivinilo, 6,0 mg de polietilenglicol, 2,0 mg de glicerol anhidro, 10,0 mg de almidón de arroz, 0,2 mg de acesulfamo K, 0,3 mg de dióxido de titanio, 1,0 mg de mentol y 1,0 mg de polisorbato.

En una realización adicional, la invención se refiere a una película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente, capaz de desintegrarse en contacto con la saliva en la cavidad bucal dentro de aproximadamente 60 segundos, que consiste de 4,0 mg de ondansetrón como base, 11,0 mg de alcohol de polivinilo, 3,0 mg de polietilenglicol, 1,0 mg de glicerol anhidro, 5,0 mg de almidón de arroz, 0,1 mg de acesulfamo K, 0,15 mg de dióxido de titanio, 0,5 mg de mentol y 0,5 mg de polisorbato.

Se conoce que el ondansetrón puede existir en varias formas polimórficas, incluyendo Formas A, B, C, D y E (véase los documentos WO 03/093260 y WO 2005/080381). Se ha encontrado de manera inesperada que la pureza cristalina del ondansetrón en el producto final influye en las propiedades físicas de la película final, y que la forma B de alta pureza se prefiere especialmente. En especial, para películas que se almacenan a temperaturas mayores a 60°C, se han detectado cambios físicos en el RapidFilm, incluyendo rigidez, deformaciones y pliegues agregados, y estos cambios se asocian con una disminución en la intensidad pico y la pureza reducida de la Forma B. Véase Fig. 4 (en la que OND 13 OD se refiere a un producto RapidFilm que se almacena a 40°C, y 84201506 se refiere a la misma formulación que se almacena a 60°C).

Por lo tanto, en inclusive otra realización, la película comprende polimorfo de forma B que es esencialmente libre de otras formas polimórficas, es decir, con una pureza mayor al 70, 80, 90, 95, 98, o incluso el 99%. La forma B puede evaluarse mediante difracción de rayos X como se describe más particularmente en el Ejemplo 8. De manera alternativa o adicional, el producto se caracteriza por una fusión endotérmica a $244 \pm 2^\circ\text{C}$ cuando se somete a calorimetría de escaneo diferencial.

En otra realización, la invención proporciona métodos de uso de bandas de película de ondansetrón de la presente invención, para el tratamiento o prevención de emesis, incluyendo emesis que resulta de náusea y vómito posteriores a una operación, náusea y vómito inducidos por quimioterapia, y náusea y vómito inducidos por radiación. Por lo tanto, la invención proporciona, además, un método para tratamiento o prevención de emesis en un paciente humano que comprende la administración en la lengua de dicho paciente, preferiblemente de una a tres veces por día, de una banda de película de ondansetrón de la presente invención que comprende de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 mg de base de ondansetrón, preferiblemente de 4 a 8 mg de base de ondansetrón. El método se pone en práctica, preferiblemente, con una etapa adicional que promueve la absorción

gastrointestinal de dicho ondansetrón, tal como la deglución de dicha película dentro de aproximadamente 60 segundos a partir de dicha administración, con o sin agua.

5 Los perfiles farmacocinéticos particulares del medicamento de interés se establecen a continuación en la Tabla A.

TABLA A

Agente Farmacéutico	Dosis Preferida	Cronograma de Dosificación Preferida	Parámetros Farmacocinéticos Preferidos
Base de Ondansetrón (Zofran®)	4 mg 8 mg 24 mg	1-3 veces por día, No Exceder los 24 mg Por Día	Biodisponibilidad en Individuos Sanos = cerca de 45-75% (56% para tabletas de 8 mg) T _{max} = 1,5 – 2,5 Horas Concentraciones Plasmáticas no son proporcionales en dosis Biodisponibilidad mejorada ligeramente por alimentos

Formato de despacho/empaquetamiento

10 Las películas de la presente invención pueden proporcionarse en diversas configuraciones de despacho y/o empaquetamiento. Por ejemplo, en una realización, las películas podrían empaquetarse en una tarjeta de dosis que contiene una pluralidad de películas envueltas por separado que se protegen mediante cubiertas laminares removibles que son impermeables a la humedad. Ejemplos de tarjetas de dosis adecuadas se informan, por ejemplo, en el documento de patente U.S. 6,520,329, WO 2006/056161, WO 02/059012, EP 1 353 857, y WO 01/62621.

15 En otra realización, las películas pueden empaquetarse en un estuche liso impermeable a la humedad que se sella herméticamente que comprende dos paredes que se adhieren alrededor de los bordes. En una realización preferida, el empaquetamiento impide que la forma de dosificación absorba más del 4,0, 3,0, 2,0 o incluso el 1,0 del % en peso de humedad en los tres meses de almacenamiento a 40°C y el 75% de humedad relativa.

20 La invención se refiere a una película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente, capaz de desintegrarse en contacto con la saliva en la cavidad bucal dentro de aproximadamente 60 segundos, que comprende ondansetrón como base, en la que dicha película comprende 15,84% de ondansetrón como base, 43,56% de alcohol de polivinilo, 11,88% de polietilenglicol, 3,96% de glicerol anhidro, 19,80% de almidón de arroz, 0,40% de acesulfamo K, 0,59% de dióxido de titanio, 1,98% de mentol y 1,98% de polisorbato por película; siendo todos los porcentajes en peso.

25 Dicha película se caracteriza predominantemente mediante la absorción gastrointestinal cuando se coloca en la lengua, permitiendo que se desintegre, y sea posteriormente deglutida; dicha película puede comprender de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 mg de ondansetrón, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y puede tener un T_{max} de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 horas. Dicho ondansetrón tiene una biodisponibilidad absoluta en dicha forma de dosificación de aproximadamente 45% a aproximadamente 75%.

30 En una realización, dicho ondansetrón que contiene la película comprende base de ondansetrón de Forma B.

35 La invención se refiere, además, al uso de dicha película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente que contiene ondansetrón en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de emesis en un paciente humano, para la administración de dicha película en la lengua de dicho paciente, para la deglución de dicha película dentro de los 60 segundos a partir de la administración, y, predominantemente, para la absorción gastrointestinal de dicho ondansetrón o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 La invención se refiere, además, al uso de dicha película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente que contiene ondansetrón en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de emesis en un paciente humano, en la que dicha emesis surge de náusea y vómito posteriores a una operación, náusea y vómito inducidos por quimioterapia, o náusea y vómito inducidos por radiación.

45 La invención de refiere, además, al uso de dicha película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente que contiene ondansetrón en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de emesis en un paciente humano, en la que dicha película comprende base de ondansetrón de Forma B.

5 La invención de refiere, además, al uso de dicha película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente que contiene ondansetrón en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de emesis en un paciente humano, en la que más del 95% en peso de dicho ondansetrón se absorbe gastrointestinalmente.

En una realización dicha película se encuentra en la forma de una capa única.

10 En una realización adicional, dicha película que se usa en la fabricación de un medicamento se proporciona en una tarjeta de dosis que contiene una pluralidad de películas envueltas por separado que se protegen mediante cubiertas laminares removibles que son impermeables a la humedad.

15 En una realización de la invención, dicha película que se usa en la fabricación de un medicamento se envuelve por separado en un estuche liso impermeable a la humedad que comprende dos paredes que se adhieren alrededor de los bordes.

20 En una realización preferida, dicho método comprende, además, el empaquetamiento de dicha película de dicho segundo lote en una tarjeta de dosis que contiene una pluralidad de películas envueltas por separado que se protegen mediante cubiertas laminares removibles que son impermeables a la humedad.

25 En una realización, dicho método comprende, además, el empaquetamiento de dicha película de dicho segundo lote en un estuche liso impermeable a la humedad que comprende dos paredes que se adhieren alrededor de los bordes.

Ejemplos

30 Los siguientes ejemplos se establecen de manera tal que proporcionan una divulgación y descripción completas de cómo los compuestos que se reivindican en el presente documento se crean y se evalúan a aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica, y se presentan, meramente, a modo de ejemplo de la invención y no se pretende limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben considerar algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura se mide en °C o a temperatura ambiente, y la presión coincide con la atmosférica o se encuentra próxima a ella.

35 Ejemplo 1 – Formulación de ondansetrón representativa

40 La Tabla 1 representa una formulación de película representativa que contiene 8,0 mg de ondansetrón como su base, para promover la absorción gastrointestinal.

Tabla 1: Formulación representativa de forma de dosificación de película de base de ondansetrón

Pos.	Ingrediente	Cantidad por Película [mg]	Cantidad por Película [%]
1	Ondansetrón (como base)	8,0	15,84
2	Mowiol (alcohol de polivinilo)	22,0	43,56
3	PEG (polietilenglicol)	6,0	11,88
4	Glicerol anhidro	2,0	3,96
5	Almidón de arroz	10,0	19,80
6	Acesulfamo K	0,2	0,40
7	Dióxido de titanio	0,3	0,59
8	Mentol	1,0	1,98
9	Polisorbato	1,0	1,98
	TOTAL	50,5	100,0

Ejemplo 1A – Comparación de biodisponibilidad de Tabletas marca Zofran®

5 Las tablas 2 y 3 presentan datos farmacocinéticos clínicos para tabletas de 8 mg y de 24 mg de marca Zofran® de liberación inmediata, según se informa en la prescripción aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para este producto:

10 Tabla 2: Farmacocinética en Voluntarios Normales de Dosis de Tabletas de únicamente 8 mg de Zofran®

Grupo por edad (años)	Peso Medio (kg)	n	Concentración Plasmática Pico (ng/mL)	Tiempo de Concentración Plasmática Pico (h)	Vida Media de Eliminación Media (h)	Remoción de Plasma Sistémico L/h/kg	Biodisponibilidad Absoluta
18-40							
M	69,0	6	26,2	2,0	3,1	0,403	0,483
F	62,7	5	42,7	1,7	3,5	0,354	0,663
61-74							
M	77,5	6	24,1	2,1	4,1	0,384	0,585
F	60,2	6	52,4	1,9	4,9	0,255	0,643
≥ 75							
M	78,0	5	37,0	2,2	4,5	0,277	0,619
F	67,6	6	46,1	2,1	6,2	0,249	0,747

15 Tabla 3: Farmacocinética en Voluntarios Normales de Dosis de Tabletas de únicamente 24 mg de Zofran®

Grupo por edad (años)	Peso Medio (kg)	n	Concentración Plasmática Pico (ng/mL)	Tiempo de Concentración Plasmática Pico (h)	Vida Media de Eliminación Media (h)
18-43 M	84,1	8	125,8	1,9	4,7
F	71,8	8	194,4	1,6	5,8

15 Ejemplo 2: Estudio de Disolución de Ondansetrón Comparativo

20 Los estudios de disolución se realizaron en cinco diferentes productos de ondansetrón que se administraron oralmente: Zofran®4 mg, Zydys® Lingual; Zofran® 8 mg Zydys® Lingual; ondansetrón 4 mg RapidFilm que tiene la formulación de la Tabla 4; ondansetrón 8 mg RapidFilm que tiene la formulación de la Tabla 4 (perforado en rectángulos de 6 cm²); y Zofran® 8 mg Filmtablet.

Tabla 4: Formulación de Ondansetrón RapidFilm

Ingredientes	Fórmula de Lote Maestro [g/100g]	Forma de dosificación de Fórmula [mg/unidad] [película final de 3,00 cm ²]
Ondansetrón Base	6,8116	4,000
Alcohol de polivinilo 4-88	18,7321	11,000
PEG 1000	5,1088	3,000
Glicerol anhidro	1,7032	1,000
Almidón de arroz	8,5149	5,000

Acesulfamo K		0,1707	0,100
Dióxido de titanio		0,2559	0,150
Levomentol		0,8514	0,500
Polisorbato 80		0,8514	0,500
Etanol al 96%		23,7519	Removido
Agua purificada		33,2481	Removido

5 Los estudios de disolución se llevaron a cabo de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.4, paleta, plomo, 900 ml, usando HCL 1N agua regulada a pH 1,0. La agitación ocurrió a 100 rpm y 37°C. La farmacocinética relativa se informa en la Tabla 5 a continuación y en la Figura 1.

Tabla 5:

Lot.	5G033	R208046	OND008OD_8mg	5H010	OND008OD_4mg
Tiempo	Tableta de Película de Zofran 8mg	Zofran 8 mg Zydis Lingual	Ondanaetron 8 mg Rapid Film	Zofran 4 mg Zydia Lingual	Ondanaetron 4 mg Rapid Film
[min]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
0	0	0	0	0	0
1	0,8	100,3	97,1	102,3	71,8
3	9	104,6	102	101,7	98,4
5	22,7	103,4	102,4	101,4	103,3
7	63,4	102,1	101,7	101,3	105
10	103,3	100,8	100,8	101,8	105,2

10 Ejemplo 3: Estudio comparativo de Biodisponibilidad de Ondansetrón

Se realizó un estudio clínico para comparar el perfil de biodisponibilidad y los parámetros farmacocinéticos de dos productos medicinales que contenían 8 mg de ondansetrón: (1) ondansetrón RapidFilm formulado con la formulación que se informó en la Tabla 4, y (2) Tabletas de desintegración lingual-oral de Zofran®8 mg. Zydis.

15 El estudio se distribuyó al azar, en una dosis única, dos formas, entrecruzamiento de dos secuencias, etiqueta abierta con estudio de período de lavado de siete días bajo condiciones de ayuno. Se permitió que la tableta de desintegración oral y RapidFilm se disolvieran en la boca del individuo durante aproximadamente 10 segundos antes de que se pidiera la deglución al individuo. El estudio incluyó 7 machos adultos caucásicos sanos.

20 La Tabla 6 informa los parámetros farmacocinéticos y de bioequivalencia que se observaron durante el estudio. La Figura 1 es una comparación de perfiles de disolución en el tiempo que compara tres formulaciones de ondansetrón disponibles comercialmente con dos formulaciones de ondansetrón RapidFilm, según se describe en la Tabla 4. La Figura 2 representa la media (FIG 2A) y la media logarítmica (FIG 2B) de los perfiles de concentración plasmática del medicamento versus el tiempo para el producto experimental ondansetrón RapidFilm 8 mg (Tabla 4) versus 25 tabletas de Zofran® 8 mg Lingual que se desintegran oralmente.

30

Tabla 6:

Parámetro Farmacocinético	Producto experimental (Media algebraica ± SD)	Producto de Referencia (Media algebraica ± SD)	
C _{max} (ng/ml)	18,75 ± 6,262	20,37 ± 6,470	
AUC _{0-t} (ng*hr/ml)	94,11 ± 38,078	100,05 ± 48,826	
AUC _{0-∞} (ng*hr/ml)	98,18 ± 39,345	103,66 ± 49,691	
T _{max} (hr)	1,58 ± 0,408	1,71 ± 0,749	
T _{lag} (hr)	0,08 ± 0,204	0,08 ± 0,204	
T _{1/2} (hr)	3,45 ± 0,817	3,62 ± 0,624	
K _{eliminación} (hr ⁻¹)	0,2111 ± 0,05284	0,1965 ± 0,03480	
(AUC _{0-t} /AUC _{0-∞})%	95,67 ± 1,467	96,24 ± 1,362	
Parámetro de Evaluación BE	C _{max} (80,00-125,00)	AUC _{0-t} (80,00-125,00)	AUC _{0-∞} (80,00-125,00)
Estimación puntual (%)	91,84	96,32	96,79
Límite Inferior (%)	72,64	82,87	83,81
Límite superior (%)	116,13	111,96	111,78
Prob<80,00	0,1389	0,0291	0,02339
Prob>125,00	0,0244	0,0105	0,0096

Ejemplo 4 – Métodos de Caracterización de formas Cristalinas

- 5 Instrumentación – Se pueden obtener patrones de difracción de rayos x en un difractómetro de rayos x Miniflex (Rigayu), al dejar la muestra en un soporte de muestra estático. El radio de goniómetro es de 150 mm.

10 El tubo de rayos x tiene un objetivo de cobre, con una intensidad de corriente de 15mA y un voltaje de 30 kV: la radiación generada mediante el método Cockcroft-Walton se constituye a partir de K_{α1}(1,540562 Å) y K_{α2}(1,544398 Å); se usa un filtro de níquel para la supresión de radiación K_β(1,392218 Å).

15 El detector es un centelleador NaI con una ventana de berilio. Ocurre un escaneo continuo usando un ancho de muestra de 0,01 grad y una velocidad de escaneo de 2 grad/min; 2 θ intervalo de 2 ÷ 50 grad. El soporte de muestra era vidrio amorfo y la muestra fue prensada con una placa de vidrio.

Se realizaron termogramas de Calorimetría de Barrido Diferencial (DCS) con un instrumento DSC 821[®] (Mettler Toledo). La temperatura se fijó en 10°C/minuto, y el flujo de nitrógeno a 30 ml/min.

20 La Figura 4 representa un patrón de difracción de rayos x para base de ondansetrón de Forma B; los picos de difracción de rayos X se informan en la Tabla 7.

25

Tabla 7:

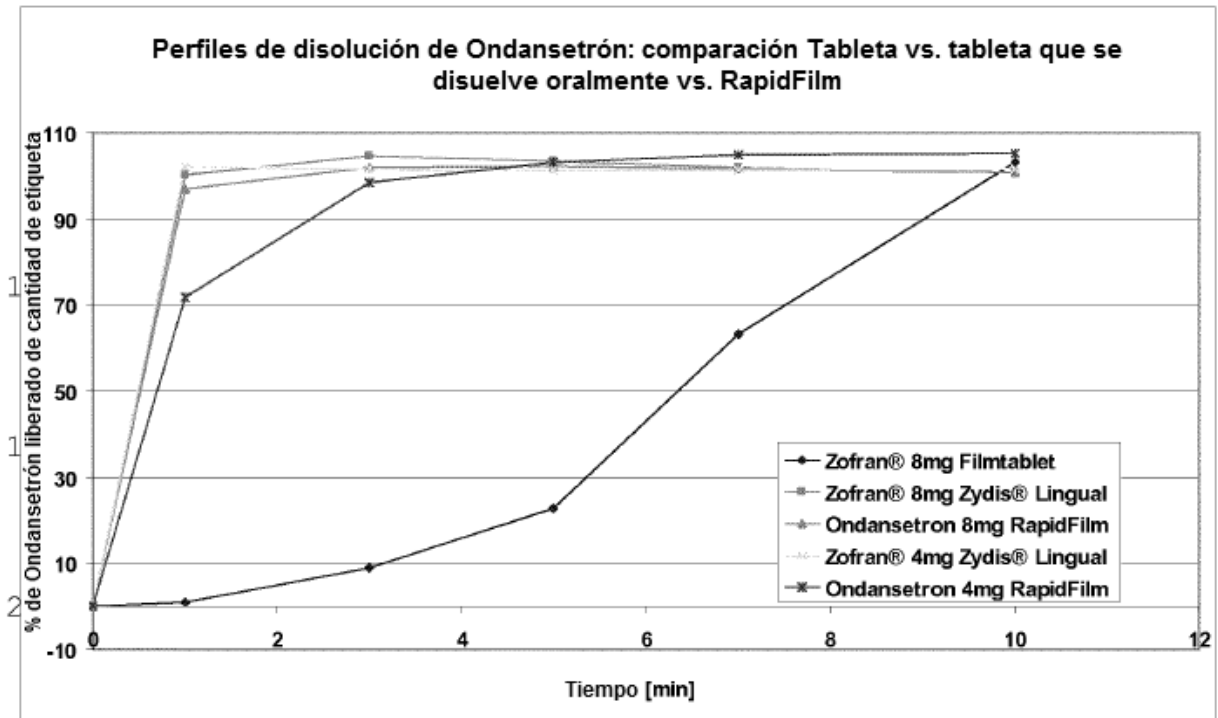
Pico no.	2theta	Ancho Flex	d-valor	Intensidad	I/Io
1	5,560	*****	15,8817	477	8
2	7,160	0,188	12,3359	6800	100
3	10,360	0212	8,1400	5031	74
4	11,120	0235	7,9502	3949	59
5	13,140	0259	6,7322	1855	28
6	14,640	0,188	6,0456	2315	35
7	16,320	0,306	5,4269	2690	40
8	17,180	0212	5,1571	968	15
9	20,600	0,188	4,3080	2995	45
10	21,220	0,212	4,1835	2184	33
11	22,020	0,141	4,0333	1150	17
12	23,980	0235	3,7079	3420	51
13	24,660	0259	3,6072	3563	53
14	25,260	0306	3,5228	5176	77
15	26,500	0,282	3,3607	2324	36
16	27,700	0,165	3,2178	1443	22

5

Se pretende que la especificación y los ejemplos se consideren únicamente a modo de ejemplo, con un verdadero alcance de la invención que se indica en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente, capaz de desintegrarse en contacto con la saliva en la cavidad bucal en aproximadamente 60 segundos, en la que dicha película comprende 15,84% de ondansetrón como base, 43,56% de alcohol de polivinilo, 11,88% de polietilenglicol, 3,96% de glicerol anhidro, 19,80% de almidón de arroz, 0,40% de acesulfamo K, 0,59% de dióxido de titanio, 1,98% de mentol y 1,98% de polisorbato por película; siendo todos los porcentajes en peso.
- 10 2. Una película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la película consiste de 8,0 mg de ondansetrón como base, 22,0 mg de alcohol de polivinilo, 6,0 mg de polietilenglicol, 2,0 mg de glicerol anhidro, 10,0 mg de almidón de arroz, 0,2 mg de acesulfamo K, 0,3 mg de dióxido de titanio, 1,0 mg de mentol y 1,0 mg de polisorbato.
- 15 3. Una película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la película consiste de 4,0 mg de ondansetrón como base, 11,0 mg de alcohol de polivinilo, 3,0 mg de polietilenglicol, 1,0 mg de glicerol anhidro, 5,0 mg de almidón de arroz, 0,1 mg de acesulfamo K, 0,15 mg de dióxido de titanio, 0,5 mg de mentol y 0,5 mg de polisorbato.
4. Una película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende ondansetrón de Forma B.
- 20 5. Una película no mucoadhesiva que se desintegra oralmente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento o prevención de emesis.



25

FIG 1

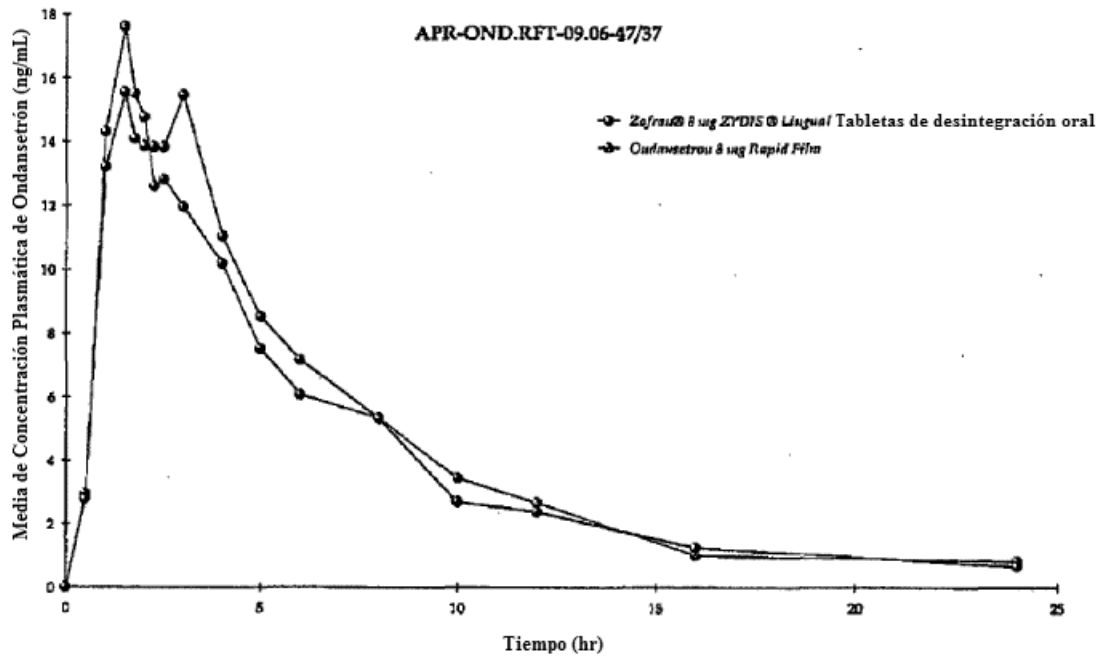


FIG 2A

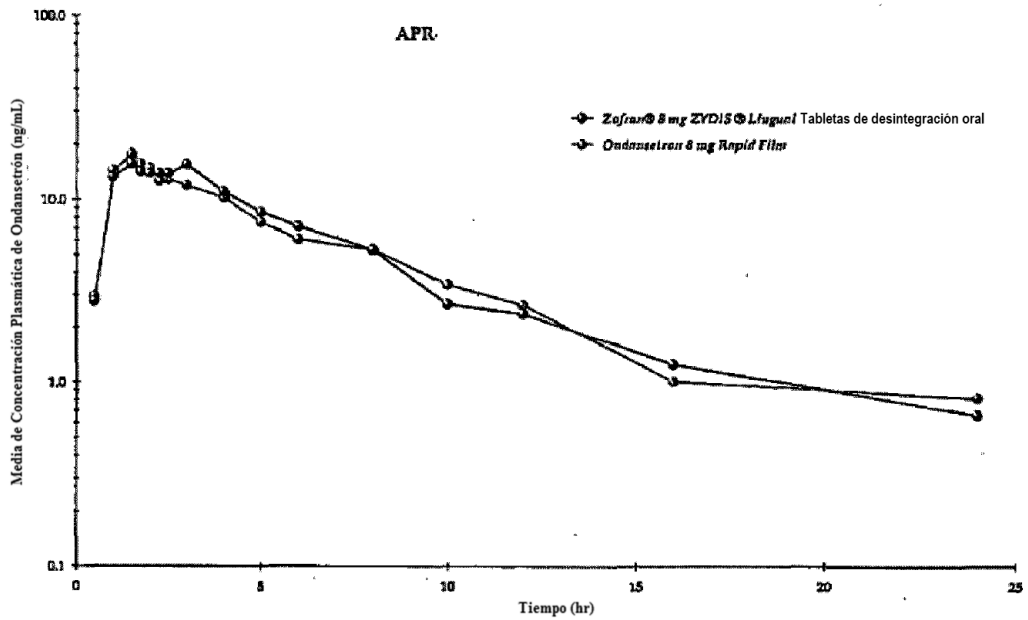


FIG 2B

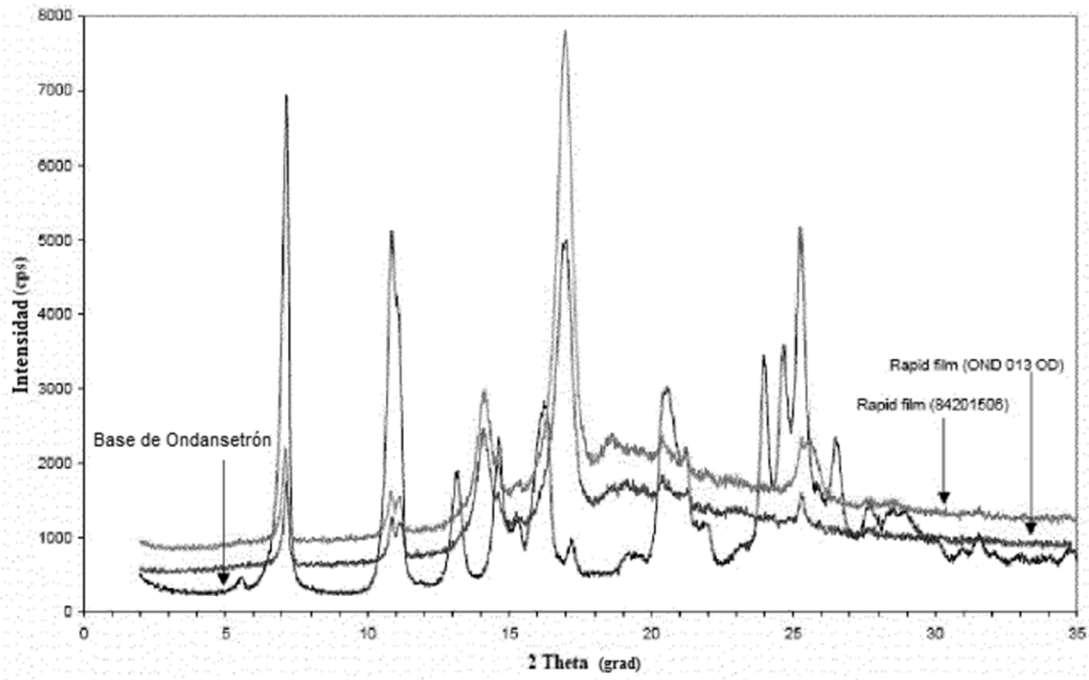
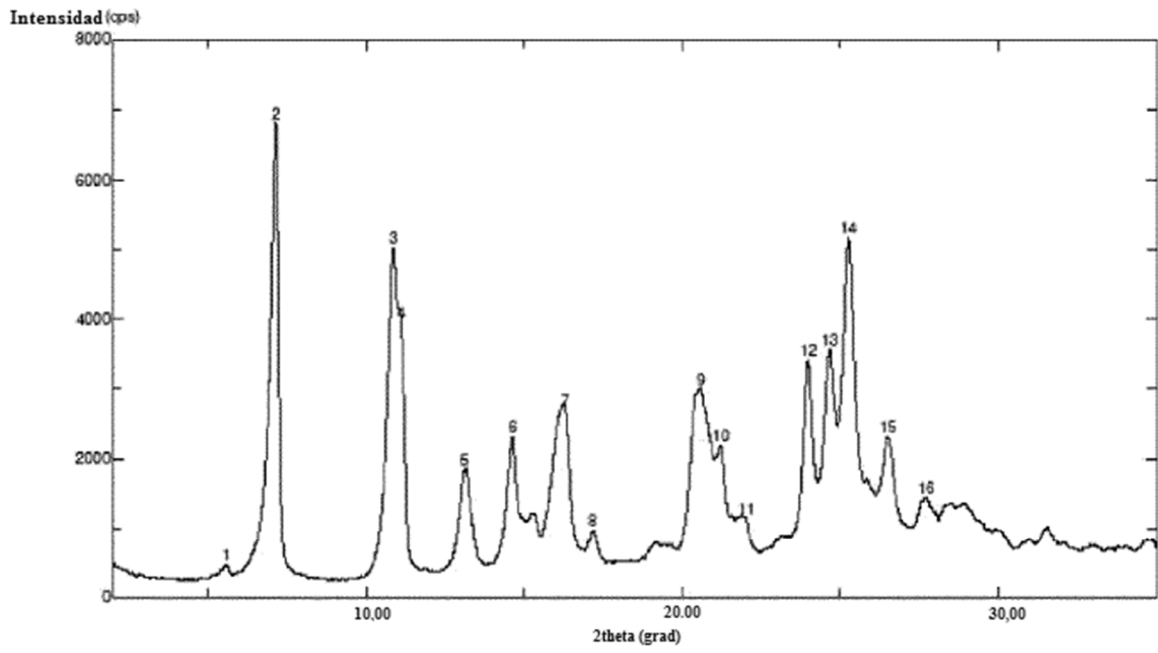


FIG 3



Patrón de difracción de rayos x para base de ondansetrón de Forma B

FIG 4