

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2009.03.11	(73) Titular(es): ADARE PHARMACEUTICALS, INC. 1200 LENOX DRIVE, SUITE 100, LAWRENCEVILLE NEW JERSEY, 08648 US
(30) Prioridade(s): 2008.03.12 US 35840 2008.09.12 US 209285	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.12.29	(72) Inventor(es): JIN-WANG LAI US GOPI VENKATESH US NEHAL H. VYAS US VIVEK PUROHIT US
(45) Data e BPI da concessão: 2016.07.06 178/2016	(74) Mandatário: VASCO STILLWELL DE ANDRADE RUA CASTILHO, 165 1070-050 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS QUE COMPREENDEM FÁRMACOS FRACAMENTE BÁSICOS E ÁCIDOS ORGÂNICOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO É DIRIGIDA A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS DE FABRICAR TAIS COMPOSIÇÕES, EM QUE AS COMPOSIÇÕES COMPREENDEM UMA PLURALIDADE DE PARTÍCULAS LPC E LR EM QUE: AS CADA PARTÍCULA LPC COMPREENDE UM NÚCLEO REVESTIDO COM UMA CAMADA LPC; O NÚCLEO COMPREENDE UM FÁRMACO FRACAMENTE BÁSICO, FRACAMENTE SOLÚVEL E UM ÁCIDO ORGÂNICO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL SEPARADOS UM DO OUTRO POR UMA CAMADA LP; CADA PARTÍCULA LR COMPREENDE O FÁRMACO FRACAMENTE BÁSICO, FRACAMENTE SOLÚVEL E LIBERTA PELO MENOS CERCA DE 80 % PESO DO FÁRMACO FRACAMENTE BÁSICO, FRACAMENTE SOLÚVEL EM CERCA DE 5 MINUTOS QUANDO A DISSOLUÇÃO TESTADA UTILIZANDO A METODOLOGIA DE DISSOLUÇÃO DA FARMACOPEIA DOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA (USP) (APARELHO 2-PÁS@ 50 RPM E UM MEIO DE DISSOLUÇÃO EM DUAS FASES A 37 GRAUS C., (PRIMEIRAS 2 HORAS EM 0,1N HCL SEGUIDO DE TESTE NUM TAMPÃO A PH 6,8).

RESUMO

**SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS QUE COMPREENDEM FÁRMACOS
FRACAMENTE BÁSICOS E ÁCIDOS ORGÂNICOS**

A presente invenção é dirigida a composições farmacêuticas e métodos de fabricar tais composições, em que as composições compreendem uma pluralidade de partículas LPC e LR em que: as cada partícula LPC compreende um núcleo revestido com uma camada LPC; o núcleo compreende um fármaco fracamente básico, fracamente solúvel e um ácido orgânico farmacologicamente aceitável separados um do outro por uma camada LP; cada partícula LR compreende o fármaco fracamente básico, fracamente solúvel e liberta pelo menos cerca de 80 % peso do fármaco fracamente básico, fracamente solúvel em cerca de 5 minutos quando a dissolução testada utilizando a metodologia de dissolução da Farmacopeia dos Estados Unidos da América (USP) (Aparelho 2-pás@ 50 RPM e um meio de dissolução em duas fases a 37 GRAUS C., (primeiras 2 horas em 0,1N HCl seguido de teste num tampão a pH 6,8).

DESCRIÇÃO

SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS QUE COMPREENDEM FÁRMACOS FRACAMENTE BÁSICOS E ÁCIDOS ORGÂNICOS

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Para produzir um efeito farmacológico desejado, tem de se disponibilizar um fármaco em concentrações apropriadas no seu local de ação dentro do corpo. Esta disponibilidade é afetada por numerosos fatores incluindo a quantidade do fármaco administrado, a taxa de absorção do fármaco, a distribuição (de ligação ou localização) dentro dos tecidos, metabolismo do fármaco e eliminação do corpo.

Para formas de dosagem de fármaco administradas oralmente, a absorção do fármaco ocorre dentro do trato gastrointestinal. Ao passar pelo trato gastrointestinal, o fármaco deveria ser libertado da forma de dosagem e ficar disponível em solução no, ou próximo do, local de absorção desejado. A taxa à qual o fármaco é libertado de uma forma de dosagem e passa para a solução é importante para a cinética da absorção do fármaco. A forma de dosagem e, portanto, o fármaco está sujeito a pHs variáveis durante o trânsito, por exemplo, que variam de cerca de pH 1,2 (durante o jejum - mas o pH do estômago aumenta tanto quanto 4,0 após o consumo de alimento) a cerca de 7,4 noutras partes do trato digestivo (pH da biliar: 7,0-7,4 e pH intestinal: 5 a 7). Além disso, o tempo de trânsito da forma de dosagem em diferentes partes do trato digestivo pode variar de forma significativa dependendo do tamanho da forma de dosagem e condições locais predominantes. Outros fatores que influenciam a absorção do fármaco incluem propriedades físico-químicas da própria substância do fármaco, tais como o seu pKa, solubilidade, energia cristalina e área de superfície específica, bem como características do próprio trato gastrointestinal, tais como as propriedades dos conteúdos luminiais (pH, tensão de superfície, volume, agitação e

capacidade tamponante) e alterações que ocorrem depois da ingestão de alimento. Conseqüentemente, é, com frequência, difícil conseguir a libertação do fármaco a taxas constantes.

Formas de dosagem orais convencionais são, com frequência, formuladas como formas de dosagem de "libertação imediata" nas quais essencialmente a dose inteira de fármaco é libertada a partir da forma de dosagem dentro de um período de tempo muito curto, por exemplo, minutos, após a administração. Conseqüentemente, a concentração do fármaco no plasma tipicamente aumenta rapidamente até uma concentração pico e subseqüentemente diminui à medida que o fármaco é absorvido dentro dos tecidos, metabolizado e/ou excretado. A concentração no plasma é geralmente característica de um fármaco particular devido às propriedades físicas e metabólicas particulares do fármaco. Em geral, durante alguma porção do período de tempo em que a concentração do fármaco no plasma aumenta, atinge o pico e diminui, o fármaco providencia os seus efeitos terapêuticos, isto é, quando a concentração do fármaco no plasma atinge ou excede a concentração necessária para eficácia clínica. Se a concentração de plasma for demasiado elevada, podem ocorrer efeitos secundários indesejáveis e quando a concentração do fármaco no plasma diminui abaixo do nível clinicamente eficaz, os efeitos terapêuticos desaparecem.

Assim, para providenciar eficácia clínica enquanto se minimizam os efeitos secundários pode ser necessário administrar doses múltiplas de uma forma de dosagem de libertação imediata para manter níveis no plasma clinicamente eficazes ao longo do período de tempo requerido, enquanto se minimizam os efeitos secundários devido a níveis no plasma excessivos.

Foram desenvolvidas formas de dosagem de libertação prolongada ou estendida para minimizar o número de doses administradas para tratar uma condição patológica particular. Formas de dosagem de libertação prolongada geralmente libertam

o fármaco durante um período de tempo estendido comparado com uma forma de dosagem de libertação imediata. Existe um número de tipos diferentes de formas de dosagem oral que foram desenvolvidos, incluindo sistemas de difusão, tais como dispositivos reservatório e dispositivos matriz, sistemas de dissolução, tais como sistemas de dissolução encapsulados (incluindo, por exemplo, "pílulas do tempo mínimas") e sistemas de dissolução de matriz, sistemas de difusão/dissolução de combinação, sistemas osmóticos e sistemas de resina de troca de iões conforme descrito em *Pharmaceutical Sciences* de Remington, edição de 1990, páginas 1682-1685.

Fármacos básicos e ácidos exibem perfis de solubilidade dependentes de pH que variam por mais de 2 ordens de magnitude no intervalo de pH fisiológico. Por exemplo, o antagonista do recetor 5-HT₃ da serotonina fracamente básico cloridrato de ondansetrona é solúvel de forma livre em fluídos gástricos com baixo pH, mas é praticamente insolúvel a pH > 6. Consequentemente, sistemas de entrega de fármaco uma vez ao dia convencionais, tais como formulações de comprimidos matriz que contêm um ou mais polímeros controladores da taxa de dissolução ou ceras hidrofóbicas, formas de dosagem multiparticuladas ou monolíticas revestidas de membrana, falham em entregar ondansetrona no ambiente com pH relativamente elevado do trato intestinal e são, portanto, desadequados para dosagem uma vez ao dia.

Foram utilizados ácidos orgânicos para melhorar a biodisponibilidade, para reduzir a variabilidade inter- e intra-sujeito e para minimizar efeitos dos alimentos para fármacos fracamente básicos. Formas de dosagem multiparticuladas que compreendem fármacos fracamente básicos para providenciar perfis de libertação estendida também são descritas na literatura. Estas formas de dosagem são tipicamente obtidas granulando ou colocando em camadas o fármaco com um ou mais ácidos orgânicos e depois revestindo as partículas resultantes com um revestimento de libertação

estendida. Contudo, tais formas de dosagem não são adequadas para dosagem uma vez ao dia, porque elas falham em manter uma concentração do fármaco no plasma suficientemente elevada, pelo menos em parte porque a libertação do ácido orgânico não é suficientemente prolongada para providenciar dissolução potenciada do fármaco fracamente básico. Além disso, nestas composições os fármacos fracamente básicos podem formar níveis variáveis de sais com os ácidos orgânicos durante o processamento e armazenamento, que podem afetar as propriedades de libertação do fármaco.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

As composições farmacêuticas da presente invenção providenciam perfis de libertação do fármaco melhorados para fármacos fracamente básicos, fracamente solúveis, adequados para dosagem uma vez ao dia. As composições farmacêuticas da presente invenção providenciam uma população de partículas de libertação rápida (LR) que rapidamente libertam o fármaco no trato gastrointestinal, combinada com uma população de partículas de libertação pulsátil cronometrada (LPC) que providenciam níveis do fármaco no plasma clinicamente eficazes ao longo de um período de tempo estendido, adequados para dosagem uma vez ao dia.

Numa modalidade, composições farmacêuticas da presente invenção compreendem uma pluralidade de partículas LPC e LR, em que cada partícula LPC compreende um núcleo revestido com uma camada LPC; o núcleo compreende um fármaco fracamente básico, fracamente solúvel e um ácido orgânico farmacêuticamente aceitável separado um do outro por uma camada LP; cada partícula LR compreende o fármaco fracamente básico, fracamente solúvel e liberta pelo menos cerca de 80 % peso do fármaco fracamente básico, fracamente solúvel em cerca de 5 minutos quando a dissolução testada utilizando metodologia de dissolução da Farmacopeia dos Estados Unidos da América (USP) (Aparelho 2 - pás@ 50 RPM e um meio de dissolução em duas fases a 37°C (primeiras 2 horas em 0,1N HCl seguido de teste num tampão

a pH 6,8).

Noutras modalidades, as partículas LPC compreendem um núcleo inerte (por exemplo, uma pérola de açúcar) revestido sequencialmente com um ácido orgânico farmacologicamente aceitável e um ligante farmacologicamente aceitável; uma camada de libertação prolongada (LP) (por exemplo, que compreende um polímero insolúvel em água farmacologicamente aceitável, plastificado opcionalmente com um plastificante farmacologicamente aceitável); uma camada de fármaco que compreende o fármaco fracamente básico, insolúvel e um ligante farmacologicamente aceitável; uma camada de selagem opcional (por exemplo que compreende um polímero solúvel em água); uma segunda camada LP opcional; e uma camada LPC (por exemplo, que compreende um polímero insolúvel em água, um polímero entérico e um plastificante farmacologicamente aceitável opcional).

Ainda noutras modalidades, as partículas LR compreendem um núcleo inerte (por exemplo, pérola de açúcar, opcionalmente de diâmetro médio menor e o núcleo inerte das partículas LPC); revestido com fármaco fracamente básico, fracamente solúvel e um ligante farmacologicamente aceitável.

Ainda noutras modalidades, as partículas LR compreendem o fármaco fracamente básico, fracamente solúvel, granulado na presença de um ligante polimérico farmacologicamente aceitável, um ácido orgânico farmacologicamente aceitável, e pelo menos um excipiente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1.A ilustra a secção transversal de uma modalidade de uma partícula que contém um ácido orgânico revestido LP. A Figura 1.B ilustra uma secção transversal de uma modalidade de uma partícula LPC que compreende um núcleo que contém ácido orgânico revestido LP.

A Figura 2 mostra os perfis de libertação de ambos ácido fumárico e cloridrato de ondansetrona a partir de partículas LP (Lote# 1084-060 - fármaco em pérolas LI colocado em camadas em núcleos que contém ácido fumárico revestidos com 60/40

EC-10/PEG 400, 10 % peso do Exemplo 1) e de pérolas LPC (Lote# 1292-034 - fármaco em pérolas LI colocado em camadas em núcleos que contêm ácido fumárico revestidos com 75/25 EC-10/PEG 400, 5 % peso) revestidos com EC-10/HP-55/TEC a uma razão de 63/22/15, 15 % peso do Exemplo 6).

A Figura 3 ilustra os perfis de libertação de cloridrato de ondansetrona a partir das partículas LPC do Exemplo 2.

A Figura 4 ilustra os perfis de libertação de cápsulas MR que compreendem pérolas LI e LPC a uma razão de 35/65 por peso do Exemplo 3.

A Figura 5 compara os perfis de ondansetrona no plasma simulados de cápsulas MR do Exemplo 3 com os perfis no plasma reais observados no estudo farmacocinético piloto do Exemplo 4.

A Figura 6 compara os perfis no plasma reais observados no estudo farmacocinético piloto do Exemplo 4.

A Figura 7 ilustra os perfis de ondansetrona no plasma correspondentes às porções LI de cápsulas MR versus primeira dose de Zofran® observados no estudo farmacocinético piloto do Exemplo 4.

A Figura 8 ilustra os perfis de libertação *in vitro* das porções LI da cápsula MR (PF EA0001) do Exemplo 4 versus Zofran® quando a dissolução testada em 0,1N HCl a diferentes temperaturas.

A Figura 9 ilustra os perfis de libertação *in vitro* de Zofran® versus pérolas LI (PE364EA0004), do Exemplo 3, partículas do fármaco LR (libertação rápida) (pérolas colocadas em camadas de fármaco, Lote #1117-126 do Exemplo 5.B) ou grânulos (Lote# 1117-185, do Exemplo 5.C) quando a dissolução é testada a pH 6,8.

A Figura 10 ilustra os perfis de libertação do fármaco das formulações da cápsula MR do Exemplo 3 (PF380EA0001, PF381EA0001 e PF382EA0001) versus formulações da cápsula MR do Exemplo 6 (PF391EA0001, PF392EA0001 e PF379EA0001).

A Figura 11 ilustra os perfis de concentração de ondansetrona

no plasma - tempo de formulações da cápsula MR (PF391EA0001, PF392EA0001 e PF379EA0001) que compreendem grânulos LR (grânulos de libertação rápida) e pérolas LPC do Exemplo 7.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O Pedido Provisório U.S. N.º 60/762 750 submetido a 27 de janeiro de 2006, Pedido Provisório U.S. N.º 60/762 766 submetido a 27 de janeiro de 2006, Pedido U.S. Série N.º 11/768 167, submetido a 29 de janeiro de 2007 e Pedido U.S. Série N.º 11/668 408, submetido a 29 de janeiro de 2007, são cada incorporados aqui por referência na sua totalidade para todos os fins.

Os pedidos anteriores e todos os outros documentos citados aqui são incorporados por referência na sua totalidade para todos os fins. A citação de qualquer documento não é para ser interpretada como uma admissão que é técnica anterior em relação à presente invenção.

O termo "fármaco fracamente básico, fracamente solúvel" refere-se a um fármaco básico, sais farmacologicamente aceitáveis, polimorfos, solvatos, ésteres, estereoisômeros e misturas dos mesmos. "Fracamente básico" refere-se a fármacos que são livremente a moderadamente solúveis a pHs ácidos, mas são fracamente a praticamente insolúveis a pHs neutros e alcalinos e têm valores de pKa no intervalo de cerca de 5 a 14. Por exemplo, cloridrato de ondansetrona contém uma amina secundária α -hidroxilo com um pKa de 7,4. Os dados de solubilidade dependentes de pH para fármacos fracamente básicos exemplares são apresentados no Quadro 1, abaixo. Por exemplo, cloridrato de ondansetrona é livremente solúvel a um pH inferior a 2, mas tem uma solubilidade inferior a 50 $\mu\text{m}/\text{mL}$ a um pH de 6,8 ou superior. Iloperidona tem uma solubilidade em 0,1N HCl (ácido clorídrico) de cerca de 3 mg/mL, mas a pH 6,8 tem uma solubilidade de apenas cerca de 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Clonazepam é praticamente insolúvel a pHs fisiológicos.

O Quadro 1 lista o aumento de solubilidade de fármacos fracamente básicos em tampões de ácido orgânico. Podem ser

identificados três grupos diferentes. Fármacos do grupo A, conforme representados por cloridrato de ondansetrona, exibem um aumento dramático na solubilidade do fármaco fracamente básico num tampão com um resíduo de ácido fumárico. Por exemplo, a solubilidade de ondansetrona de cerca de 26 mg/mL num tampão que contém apenas 0,05 mg/mL de ácido fumárico permanece inalterada no momento do aumento da concentração de ácido fumárico no tampão até 5 mg/mL. Para fármacos do grupo B, representados por iloperidona, carvedilol e lamotrigina, a solubilidade do fármaco fracamente básico aumenta com concentração crescente do ácido orgânico. Além disso, a capacidade de solubilização de ácidos orgânicos varia amplamente. Para fármacos do grupo C, representados por clonazepam, a adição de um ácido orgânico tem impacto muito limitado, isto é, o aumento da solubilidade aumenta tipicamente a menos de 3 vezes. Por exemplo, a solubilidade de clonazepam é cerca de 11,6 e 6,9 µg/mL em tampões a pH 2,3 e 6,8 que contém uma concentração superior e inferior de ácido fumárico, respetivamente.

Quadro 1: Perfis de solubilidade de fármacos fracamente básicos

Solubilidade de cloridrato de ondansetrona em tampão aquoso		Solubilidade de Iloperidona em tampão aquoso		Solubilidade de Clonazepam em tampão aquoso	
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				

Concentração de Ácido fumárico		Solubilidade de cloridrato de ondansetrona em Ácido fumárico		Solubilidade de Clonazepam em Ácido fumárico	
mg/mL	pH	mg/mL	pH	mg/mL	pH
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				
Concentração de Ácido fumárico		Solubilidade de cloridrato de ondansetrona em Ácido fumárico		Solubilidade de Clonazepam em Ácido fumárico	
mg/mL	pH	mg/mL	pH	mg/mL	pH
Ácido fumárico		Ácido aspártico		Ácido glutâmico	
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				

Numa modalidade, "fármaco fracamente básico, fracamente solúvel" refere-se a um antagonista 5-HT₃ de serotonina seletivo contendo nitrogénio (N) com um pKa no intervalo de cerca de 5 a 14 e uma solubilidade de não mais de 200 µg/mL a um pH de 6,8 e uma razão de dose máxima ótima até solubilidade a pH 6,8 de não menos de 100. Noutras modalidades, o antagonista

5-HT₃ de serotonina seletivo é selecionado do grupo que consiste em ondansetrona, tropisetrona, granisetrona, dolasetrona e palonosetrona e inclui sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, ésteres, estereoisômeros e misturas dos mesmos.

Ondansetrona é indicada para a prevenção de náuseas e vômitos associados com radioterapêutica e/ou quimioterapêutica e prevenção de náuseas e/ou vômitos pós-operatórios. Comprimidos de Zofran® (cloridrato de ondansetrona diidrato, 4, 8 e 24 mg equivalente base) estão comercialmente disponíveis. Ondansetrona é administrada 8 mg "duas vezes ao dia" para quimioterapêutica e 8 mg "três vezes ao dia" para radioterapêutica. Uma dosagem de uma vez ao dia de cloridrato de ondansetrona é comercialmente desejável e simplificaria o regime de dosagem e potencializaria a conformidade dos pacientes. Ondansetrona existe como um racemato e contém uma amina secundária α -hidroxilo com um pKa de 7,4. Cloridrato de ondansetrona exibe um perfil de solubilidade dependente de pH (solubilidade diminuindo por 2-3 ordens de magnitude à medida que o pH aumenta). Ondansetrona é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e sofre algum metabolismo na primeira passagem. A meia-vida de eliminação é em média aproximadamente 3,8 ± 1 horas. Uma vez que a dissolução do fármaco é o fator limitante da taxa para absorção na parte distal do trato GI potencialmente devido à diminuição na solubilidade, a forma de dosagem uma vez ao dia, de acordo com uma modalidade, compreenderia pelo menos duas populações de pérolas - uma população de partículas LI ou LR e outra população de partículas LPC.

O termo "partícula LPC" ou "pérola LPC" refere-se a uma partícula contendo fármaco, por exemplo, uma pérola com fármaco em camadas, granulado contendo fármaco ou partícula de fármaco, revestida com um revestimento LPC ("libertação pulsátil cronometrada"). O revestimento LPC providencia um pulso de libertação imediato do fármaco ou um perfil de libertação do

fármaco prolongado depois de um intervalo de tempo pré-determinado. O termo "intervalo de tempo" refere-se a um período de tempo imediatamente após a administração da partícula contendo fármaco em que menos de cerca de 10%, mais particularmente substancialmente nenhum, do fármaco é libertado a partir da partícula. Nalgumas modalidades, um intervalo de tempo de pelo menos cerca de 2 a 10 horas é atingido revestindo a partícula com, por exemplo, uma combinação de pelo menos um polímero insolúvel em água e pelo menos um polímero entérico (por exemplo, uma combinação de etilcelulose e ftalato de hipromelose). A camada LPC pode conter opcionalmente um plastificante.

O termo "camada LP" refere-se a uma camada que providencia propriedades de libertação prolongada, por exemplo, uma camada que retarda a libertação do fármaco da partícula contendo fármaco, mas não providencia um "intervalo de tempo" apreciável. Uma camada ou revestimento LP compreende, por exemplo, um polímero insolúvel em água, tal como etilcelulose.

Conforme utilizado aqui, o termo "libertação imediata" ou LI refere-se a libertação superior a ou igual a cerca de 50% (especialmente se mascarado pelo sabor para incorporação numa forma de dosagem de comprimido desintegrante oralmente) nalgumas modalidades superior a cerca de 75%, noutras modalidades superior a cerca de 90% e de acordo com certas modalidades superior a cerca de 95% do ativo em cerca de 2 horas, por exemplo, no espaço de cerca de uma hora após administração da forma de dosagem. O termo também se pode referir à libertação do ativo a partir de uma forma de dosagem de libertação pulsátil cronometrada caracterizada por um pulso de libertação imediato após o intervalo de tempo desenhado. Conforme utilizado aqui, bem como em exemplos específicos do mesmo, o termo "partículas de fármaco LR (libertação rápida)" inclui malha 45-60 com camadas de fármaco, noutras modalidades esferas de açúcar de malha 60-80 e lactose solúvel em água e microgrânulos contendo

ácido fumárico que compreendem dito fármaco desenhados para providenciar perfis de dissolução semelhantes aos de um produto fármaco de referência (por exemplo, no caso de cloridrato de ondansetrona, partículas de fármaco LR e Zofran® com perfis de dissolução semelhantes).

Os termos clínicos, 'perfil de concentração no plasma - tempo, C_{max} , AUC, T_{max} , meia-vida de eliminação' têm os seus significados geralmente aceites, e, portanto, não são redefinidos. A menos que indicado em contrário, todas as percentagens e razões são calculadas por peso com base na composição total.

Teste de dissolução de pérolas LI, quer sejam mascaradas pelo sabor ou não, é conduzido com um Aparelho USP 1 (cestos a 100 rpm) ou Aparelho 2 (pás a 50 rpm) em 900 mL de 0,1N HCl a 37°C enquanto que o teste de dissolução de pérolas LR e LPC é conduzido num aparelho USP utilizando um meio de dissolução em duas fases (primeiras 2 horas em 700 mL de 0,1N HCl a 37°C seguido de teste de dissolução a pH = 6,8 obtido pela adição de 200 mL de um modificador de pH). Libertação de ácido/fármaco ao longo do tempo é determinada por HPLC em amostras retiradas a intervalos selecionados.

Existem ocasiões em que o início da libertação do fármaco deveria começar várias horas após a administração oral para providenciar concentração de plasma adequada para ser adequada para um regime de dosagem uma vez ao dia, dependendo da meia-vida de eliminação do ativo. De acordo com aspetos particulares da invenção, a libertação do fármaco pode ser retardada até cerca de 8-10 horas após a administração oral.

Modalidades específicas da invenção serão descritas com maior detalhe com referência às Figuras 1.A e 1.B acompanhantes. Na Figura 1.A, um núcleo revestido LP 10 que compreende um revestimento LP 12 aplicado numa partícula contendo ácido orgânico que compreende uma camada de um ácido orgânico farmacologicamente aceitável num ligante 14 revestido num núcleo de partícula inerte 16. O núcleo de partícula inerte

16, camada de revestimento de ácido orgânico 14 e uma camada LP 12 que controla a taxa de dissolução compõem a partícula contendo ácido orgânico 10 revestida LP. Na Figura 1.B, é ilustrada uma partícula LPC representativa. A pérola LPC 20 compreende um revestimento 22 intervalo de tempo aplicado numa camada LP primária 24, um revestimento de selagem protetor 26 e uma camada de fármaco fracamente básico 28 aplicada numa partícula contendo ácido revestida LP 10. Em certas modalidades da presente invenção, a camada barreira LP intermediária não é aplicada, isto é, a camada LPC é diretamente aplicada sobre a partícula LI revestida por selo.

O fármaco fracamente básico é tipicamente aplicado a partir de uma solução ligante polimérica. O revestimento LP sustenta a libertação do fármaco enquanto que o revestimento de intervalo de tempo providencia o intervalo de tempo (um período de tempo que exhibe menos de cerca de 10%, mais particularmente substancialmente nenhum, da dose libertada). Assim, o revestimento de intervalo de tempo 22, revestimento externo LP (se presente) nas pérolas LI 24 e revestimento interno LP 12 no núcleo contendo ácido juntos controlam as propriedades de libertação de ambos o fármaco e ácido a partir das pérolas LPC.

O fármaco fracamente básico, fracamente solúvel pode estar na forma de cristais de fármaco, partículas de fármaco amorfas, grânulos (por exemplo, fármaco granulado com um ou mais excipientes) ou combinações dos mesmos. Em alternativa, o fármaco pode ser colocado em camadas num núcleo inerte ou num núcleo inerte revestido com outros componentes da composição, por exemplo, ou um ácido orgânico farmacologicamente aceitável e/ou um ou mais selantes ou camadas LP, conforme definido aqui. Numa modalidade, o fármaco é colocado em camadas num núcleo inerte (por exemplo, conforme descrito aqui) que foi primeiro revestido com um ácido orgânico farmacologicamente aceitável e depois revestido com uma camada LP (por exemplo, conforme descrito aqui). Noutras modalidades, o fármaco é primeiro

revestido num núcleo inerte e depois revestido sequencialmente com uma camada LP e uma camada ácida farmacologicamente aceitável. Ainda noutras modalidades, partículas do próprio fármaco (por exemplo, cristalinas e/ou amorfas) são revestidas sequencialmente com uma camada LP e uma camada ácida farmacologicamente aceitável.

Numa modalidade, o núcleo inerte pode ser uma esfera de açúcar, uma esfera de celulose, uma esfera de dióxido de silício, esfera de manitol-celulose microcristalina ou afins, com uma distribuição do tamanho de partícula adequada (por exemplo, esferas de açúcar de malha 20-25 e esferas de açúcar de malha 60-80 ou esferas celulósicas de 100-200 µm para partículas LR).

Quando o fármaco é colocado em camadas num núcleo inerte ou num núcleo inerte revestido, o fármaco pode ser dissolvido num solvente adequado e revestido utilizando vários métodos, por exemplo, processos de revestimentos de leito de fluídos. Em alternativa, o fármaco pode ser combinado com um ligante farmacologicamente aceitável e colocado em camadas no núcleo. Um meio solvente aquoso ou um farmacologicamente aceitável pode ser utilizado para preparar partículas núcleo baseadas em partículas inertes revestidas. O tipo de ligante inerte que é utilizado para ligar o ácido orgânico solúvel em água ou fármaco fracamente básico à partícula inerte ou ao núcleo contendo ácido revestido LP não é crítico, mas normalmente compreende ligantes solúveis em água ou solúveis em álcool, tais como polivinilpirrolidona (PVP ou povidona), copolímeros de polivinilpirrolidona e álcool vinílico, copolímeros de polivinilpirrolidona e acetato de vinilo, copolímeros de polivinilpirrolidona com cloreto de vinilo, copolímeros de polivinilpirrolidona com butirato de vinilo, copolímeros de polivinilpirrolidona com laurato de vinilo, copolímeros de polivinilpirrolidona com estearato de vinilo, hidroxipropilcelulose ou hipromelose (HPMC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose,

carboxialquilceluloses, óxido de polietileno, polissacarídeos, tais como dextrans, amidos, tais como amido de milho, acácia, dissolvidos ou dispersos em água, álcool, acetona ou misturas dos mesmos. O ligante pode ser utilizado a qualquer concentração capaz de ser aplicada à partícula inerte. Tipicamente, o ligante é utilizado a uma concentração de cerca de 0,5 a 10% por peso. O ácido orgânico ou o fármaco fracamente básico pode estar preferencialmente presente nesta formulação de revestimento na forma de solução. A concentração do fármaco pode variar dependendo da aplicação, mas tipicamente será utilizado a concentrações de cerca de 5 a 30% por peso dependendo da viscosidade da formulação de revestimento.

Noutras modalidades, a partícula pode compreender um cristal de ácido orgânico (por exemplo, ácido fumárico) com um tamanho de partícula médio desejado, revestido com um polímero insolúvel em água (ou a combinação de um polímero insolúvel em água e um solúvel em água ou polímero entérico), depois revestida com uma camada de fármaco de tal modo que a libertação do ácido é mais lenta do que ou sincronizada com a libertação/dissolução do fármaco a partir da partícula, assegurando, assim, que a libertação do ácido não está completa antes da exaustão do fármaco.

De acordo com outras modalidades, os núcleos contendo fármaco podem ser preparados por rotogranulação ou por granulação seguida de expulsão-esferonização ou compressão em micro-comprimidos. O ácido orgânico, um ligante e opcionalmente outros excipientes farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, diluentes/preenchidores) podem ser misturados num granulador de alto corte ou num granulador de leito de fluídos, tal como um granulador Glatt GPCG e granulado para formar aglomerados. A massa húmida pode ser expelida e esferonizada para produzir partículas esféricas (bolas). A mistura que compreende partículas ácidas, um ligante e opcionalmente um preenchedor/diluyente ou grânulos contendo fármaco também podem ser comprimidos em micro-comprimidos

(cerca de 1-1,5 mm de diâmetro) para produzir bolas contendo ácido orgânico. Nestas modalidades, o conteúdo em ácido pode ser tão elevado quanto 95% por peso com base no peso total do núcleo granulado, expelido ou comprimido. Estes núcleos contendo ácido são revestidos com uma membrana LP antes da colocação do fármaco em camadas e subsequente revestimento com polímeros funcionais.

As partículas LPC da presente invenção incluem uma camada que compreende um ácido farmacologicamente aceitável, separado da camada contendo fármaco por uma camada LP. A camada LP compreende um polímero insolúvel em água.

Ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis representativos que potenciam a solubilidade do fármaco incluem ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido glutâmico e afins. A razão de ácido orgânico para fármaco varia de cerca de 5:1 a 1:10 por peso, incluindo 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 e 1:10.

Tira-se partido da propriedade potenciadora de solubilidade dos tampões de ácido orgânico, e ao mesmo tempo, a formação *in situ* de compostos de adição ácidos é prevenida tendo uma camada LP entre a camada de ácido orgânico interna e a camada de fármaco fracamente básico. A camada LP controla precisamente a libertação do ácido orgânico de modo a assegurar que nenhum fármaco é deixado para trás na forma de dosagem por falta de ácido solubilizante na partícula LPC.

Exemplos representativos de polímeros insolúveis em água úteis na camada LP incluem etilcelulose, acetato de polivinilo (por exemplo, Kollicoat SR#30D de BASF), acetato de celulose, acetato butirato de celulose, copolímeros neutrais baseados em acrilato de etilo e metilmetacrilato, copolímeros de ésteres de ácido acrílico e metacrílico com grupos de amónio quaternário, tais como Eudragit® NE, RS e RS30D, RL ou RL30D e afins.

O polímero insolúvel em água da camada LP pode ainda ser plastificado com um ou mais plastificantes farmacologicamente aceitáveis. Exemplos representativos de plastificantes incluem triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, ftalato de acetil tri-n-butil citrato dietilo, óleo de rícino, sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilados e afins ou misturas dos mesmos. O plastificante, quando utilizado, pode compreender cerca de 3 a 30 % peso e mais tipicamente cerca de 10 a 25 % peso com base no polímero. O tipo de plastificante e seu conteúdo depende do polímero ou polímeros e natureza do sistema de revestimento (por exemplo, baseado em solução ou dispersão, aquoso ou baseado em solvente e os sólidos totais).

A camada contendo ácido farmacologicamente aceitável pode depois ser revestida com um segundo revestimento LP opcional, um revestimento de selagem (por exemplo, hipromelose) e/ou uma camada LPC que compreende um polímero insolúvel em água farmacologicamente aceitável (por exemplo, conforme descrito aqui), combinado com ou mais polímeros solúveis em água ou entéricos.

Exemplos representativos de polímeros solúveis em água úteis na invenção incluem polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), polietilenoglicol e afins.

Exemplos representativos de polímeros entéricos úteis na invenção incluem ésteres de celulose e seus derivados (acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose), acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico-metilmetacrilato sensíveis ao pH e goma-laca. Estes polímeros podem ser utilizados como um pó seco ou uma dispersão aquosa. Alguns materiais comercialmente disponíveis que podem ser utilizados são copolímeros de ácido metacrílico vendidos sob o nome comercial Eudragit® (L100, S100, L30D) fabricados por Rohm Pharma, Cellacefate® (acetato ftalato de celulose) de Eastman Chemical Co., Aquateric® (dispersão

aquosa de acetato ftalato de celulose) de FMC Corp. e Aqoat[®] (dispersão aquosa de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose) de Shin Etsu K.K.

Um meio solvente aquoso ou um farmacologicamente aceitável pode ser utilizado para preparar partículas núcleo contendo ácido orgânico para colocação do fármaco em camadas, ou seja, pérolas contendo ácido colocando em camada um ácido em núcleos inertes (por exemplo, esferas de açúcar) ou pérolas LI colocando o fármaco em camada em núcleos contendo ácido ou diretamente em esferas de açúcar a partir de uma solução ligante de polímero apropriada em equipamento de leito de fluídos. Além disso, uma dispersão aquosa de polímeros funcionais que estão disponíveis como dispersões ou um sistema solvente podem ser utilizados para dissolver polímeros funcionais para revestir pérolas contendo ácido, pérolas LI ou pérolas LP.

Em geral, é desejável aprimorar a superfície das partículas com fármaco colocado em camadas antes de aplicar os revestimentos de membrana barreira ou para separar as diferentes camadas da membrana aplicando uma película fina de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (por exemplo, Pharmacoat 603 ou Opadry[®] Clear). Enquanto que HPMC é tipicamente utilizado, também podem ser utilizados outros iniciadores, tais como hidroxipropilcelulose (HPC) ou metilcelulose de viscosidade inferior. Qualquer um dos revestimentos descritos aqui pode ser aplicado utilizando qualquer uma das técnicas de revestimento vulgarmente utilizadas na indústria farmacêutica, mas o revestimento em leito de fluídos é particularmente útil.

Os revestimentos individuais nos núcleos contendo ácido e pérolas LI variarão de cerca de 5 a 50% por peso dependendo da solubilidade relativa de ácido orgânico para fármaco, natureza do fármaco, composição do revestimento e do intervalo de tempo necessário. Numa modalidade, as partículas LPC contendo ácido e fármaco podem ser providenciadas com um revestimento LP de um polímero insolúvel em água plastificado,

tal como etilcelulose (EC-10), a cerca de 5-50% por peso para sustentar a libertação do ácido ao longo de cerca de 5-20 horas. Em certas outras modalidades, as partículas contendo ácido e fármaco podem ser providenciadas com um revestimento LPC de uma etilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose (hipromelose) ftalato (HP-55) plastificadas a cerca de 10-50% por peso, enquanto que pérolas LI são revestidas com etilcelulose (EC-10) a 5-20% por peso para atingir a libertação de fármaco sincronizada com a do ácido. Ainda noutra modalidade da presente invenção, as pérolas LI podem ser providenciadas sem qualquer revestimento barreira e o revestimento LPC externo de EC-10/HP-55/plastificante a cerca de 45,5/40/14,5 para um ganho de peso de cerca de 30-50% por peso controla a libertação do fármaco depois do intervalo de tempo. A composição da camada de revestimento e os pesos individuais dos polímeros são fatores importantes a serem considerados para atingir um perfil de libertação de fármaco/ácido e intervalo de tempo desejado antes de libertação de fármaco apreciável.

Numa modalidade, o núcleo ativo da forma de dosagem da presente invenção pode compreender uma partícula inerte revestida com um ácido orgânico, um revestimento LP, com fármaco colocado em camadas (pérolas LI), ainda barreira ou revestido LP e/ou revestido com intervalo de tempo. A quantidade de ácido orgânico e a carga de fármaco no núcleo dependerá do fármaco, da dose, da sua solubilidade dependente do pH, aumento da solubilidade e meia-vida de eliminação. Aqueles habilitados na técnica serão capazes de selecionar uma quantidade apropriada de fármaco/ácido para revestir no núcleo e aplicar um revestimento LP de espessura apropriada antes da colocação do fármaco em camadas e ainda revestimento com polímero funcional para programar a libertação do ácido que, de acordo com certas modalidades, é sincronizada com a do fármaco para assegurar a libertação completa do fármaco antes da exaustão do ácido das pérolas LPC.

Em modalidades específicas, o fármaco é colocado em

camadas nas pérolas contendo ácido fumárico revestidas LP (por exemplo, uma pérola de açúcar revestida com uma camada contendo ácido fumárico). O fármaco (por exemplo, ondansetrona) e uma solução de ligante polimérico (por exemplo, povidona) são revestidos numa pérola contendo ácido fumárico revestida LP e, subsequentemente, revestida com um revestimento de selagem protetor que compreende um polímero hidrofílico, tal como Pharmacoat 603 (Hipromelose 2910 3 cps) ou Opadry® Clear, para formar pérolas LI. Numa modalidade, as pérolas LI contendo fármaco podem ser revestidas duas vezes - uma membrana de revestimento barreira interna com um polímero insolúvel em água (por exemplo, etilcelulose) isolado ou em combinação com um polímero solúvel em água e um revestimento de intervalo de tempo de um polímero insolúvel em água em combinação com um polímero entérico para produzir pérolas LPC com um intervalo de tempo (libertação com um começo retardado) de aproximadamente 1 a 10 horas na administração oral. O polímero insolúvel em água e polímero entérico pode estar presente a uma razão de peso de cerca de 9:1 a cerca de 1:4, por exemplo a uma razão de peso de cerca de 3:1 a 1:1. O revestimento tipicamente compreende de cerca de 5% a cerca de 60%, por exemplo de cerca de 10% a cerca de 50% por peso das pérolas revestidas. De acordo com ainda outra modalidade, as pérolas LI podem simplesmente ser revestidas com uma combinação de um polímero insolúvel em água e um polímero entérico nas quantidades previamente mencionadas.

Se uma libertação rápida inicial do fármaco é desejada, as formas de dosagem da presente invenção podem compreender uma combinação de partículas LPC e LI e/ou LR, onde as partículas LI e/ou LR providenciam uma libertação rápida inicial do fármaco e a libertação prolongada é providenciada pelas partículas LPC. Nalgumas modalidades, as formas de dosagem da presente invenção compreendem uma combinação de pérolas LPC e LI e, noutras modalidades, as formas de dosagem da presente invenção compreendem combinações de partículas LPC e LR ou

combinações de partículas LPC, LI e LR.

Conforme descrito aqui, as partículas LI libertam mais de cerca de 50% do fármaco no intervalo de cerca de duas horas de dosagem. As partículas LR são um tipo particular de partícula de libertação imediata com uma taxa de libertação do fármaco significativamente superior comparada com as partículas LI, por exemplo, que libertam pelo menos cerca de 80% do fármaco no intervalo de cerca de cinco minutos quando a dissolução é testada utilizando a metodologia de dissolução da Farmacopeia dos Estados Unidos da América (USP) (Aparelho 2-pás@ 50 RPM e um meio de dissolução em duas fases a 37 GRAUS C., (primeiras 2 horas em 0,1N HCl seguido de teste num tampão a pH 6,8). Numa modalidade, as partículas LR compreendem o fármaco fracamente básico, fracamente solúvel colocado em camadas em núcleo inertes com tamanhos de partícula pequenos, tais como esferas de açúcar de malha 60-80. Noutras modalidades, as partículas LR compreendem o fármaco granulado com pelo menos um excipiente solúvel em água, tal como lactose e pelo menos um ácido orgânico, tal como ácido fumárico. Ambos os tipos de partículas LR contendo ondansetrona descritos acima mostram dissolução rápida semelhante à do produto fármaco de referência, Zofran® comprimidos LI, 8 mg sob um método de dissolução discriminatório *in vitro* utilizando Aparelho USP 2 em tampão 500 mL a pH 6,8.

Assim, numa modalidade, as composições farmacêuticas multiparticuladas da presente invenção compreendem partículas de fármaco de libertação rápida (por exemplo, pérolas com fármaco colocado em camadas que compreendem esferas de açúcar ou grânulos de malha 60-80) e uma ou mais populações de partículas LPC. Nalgumas modalidades, as composições farmacêuticas multiparticuladas da presente invenção, contendo populações de partículas LPC e LR libertam o fármaco e ácido a taxas semelhantes. Noutras modalidades, tais composições libertam o ácido mais lentamente do que o fármaco para evitar que fármaco não dissolvido fique para trás dentro

das partículas LPC.

Em modalidades particulares, as composições farmacêuticas multiparticuladas da invenção compreendem partículas de fármaco de libertação rápida e uma ou mais populações de pérolas revestidas LPC de um agente bloqueador 5-HT₃ de serotonina seletivo, em que a pérola LPC compreende:

- a) uma partícula núcleo contendo ácido orgânico (cristal, bola, pérola de ácido orgânico e afins);
- b) uma membrana de libertação prolongada ou barreira na partícula núcleo contendo ácido que compreende um polímero insolúvel em água ou um polímero insolúvel em água em combinação com um polímero solúvel em água ou entérico;
- c) um fármaco fracamente básico colocado em camadas na partícula núcleo contendo ácido revestida com barreira e opcionalmente providenciado com um revestimento de selagem protetor para formar uma pérola de libertação imediata (LI);
- d) se providenciar pérolas LP, uma membrana de revestimento LP na pérola LI que compreende um polímero insolúvel em água ou um polímero insolúvel em água em combinação com um polímero solúvel em água que forma uma pérola LP; e/ou
- e) se providenciar pérolas LPC, uma membrana de revestimento de intervalo de tempo na pérola revestida LP da etapa d, ou diretamente na pérola LI da etapa c, que compreende uma combinação de um polímero insolúvel em água e polímeros entéricos para formar uma pérola de libertação pulsátil cronometrada (LPC).

As composições das populações de pérolas LPC, de acordo com aspetos particulares da invenção, tipicamente exibem perfis de libertação desejados ou alvo de ambos o fármaco e ácido orgânico depois de um intervalo de tempo pré-determinado de pelo menos 2 horas quando testado para libertação de fármaco e/ou ácido orgânico utilizando a metodologia de dissolução em duas fases descrita aqui.

Uma composição farmacêutica de um agente bloqueador 5-HT₃ de serotonina seletivo com uma solubilidade de não mais

de cerca de 200 µg/mL a pH 6,8 e uma razão de dose máxima ótima para solubilidade a pH 6,8 de não mais de cerca de 100, tal como cloridrato de ondansetrona diidrato, pode ser preparada preenchendo populações de pérolas LPC e LR numa cápsula de gelatina dura ou comprimindo num comprimido convencional.

De acordo com aspetos particulares da presente invenção, a forma de dosagem farmacêutica multiparticulada pode compreender partículas fármaco LR, uma primeira população de pérolas LPC e uma ação de pérolas LR ou uma segunda população de pérolas LPC. Em certas modalidades, a razão de partículas fármaco LR para a primeira população de pérolas LPC para as pérolas LR ou para a segunda população de pérolas LPC pode variar de cerca de 10:90:0 a cerca de 40:10:50.

A presente invenção também providencia um método para fabricar uma forma de dosagem multiparticulada que compreende partículas de fármaco de libertação rápida e uma ou mais populações de pérolas de libertação pulsátil cronometrada ou um ou mais ativos fracamente básicos que compreendem Núcleos contendo ácido orgânico revestidos LP, isto é, uma série de pulsos bem controlada em termos de tempo de modo que os agentes ativos e o ácido, sendo depositados em camadas bem separadas/isoladas da pérola LPC, não entram em contacto um com o outro para formar compostos de adição ácidos até a forma de dosagem entrar em contacto com um meio de dissolução ou fluídos corporais após ingestão oral. Assim, a forma de dosagem produzida exhibe perfis de libertação compostos do fármaco e do ácido que são comparáveis, mais particularmente, o perfil de libertação do ácido é mais lento do que o do fármaco de modo que nenhum fármaco não dissolvido é deixado para trás na forma de dosagem por falta de ácido orgânico solubilizante.

De acordo com uma modalidade da presente invenção, o método de preparar formas de dosagem uma vez ao dia que compreendem pérolas LPC podem incluir as etapas de:

- a. providenciar uma partícula núcleo contendo ácido orgânico (por exemplo, um cristal de ácido orgânico com uma

distribuição de tamanho de partícula desejada ou uma partícula que compreende uma partícula inerte (por exemplo, uma esfera de açúcar, uma esfera de celulose, uma esfera de manitol-celulose microcristalina ou uma esfera de dióxido de silício) colocada em camadas com um ácido orgânico a partir de uma solução de ligante polimérico);

b. revestir a partícula núcleo contendo ácido orgânico com uma membrana de revestimento LP que consiste de um polímero insolúvel em água, tal como EC-10 (etilcelulose com uma viscosidade média de 10 cps) isolado ou em combinação com um polímero solúvel em água (por exemplo, povidona ou PEG 400) ou um polímero entérico, tal como ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (por exemplo, HP-55);

c. aplicar uma camada de um fármaco fracamente básico, tal como cloridrato de ondansetrona diidrato numa partícula núcleo contendo ácido orgânico revestida LP e ainda aplicar um revestimento de selagem protetor de Pharmacoat 603 ou Opadry® Clear para formar uma pérola LI;

d. opcionalmente aplicar uma membrana de revestimento barreira numa pérola LI com uma solução de um polímero insolúvel em água (por exemplo, etilcelulose) isolado ou em combinação com um polímero solúvel em água (por exemplo, polietilenoglicol, PEG 400) para produzir uma pérola LP; e

e. aplicar uma membrana de revestimento de intervalo de tempo na pérola LP da etapa d, ou diretamente na pérola LI da etapa c, com uma solução de um polímero insolúvel em água em combinação com um polímero entérico (por exemplo, etilcelulose e ftalato de hipromelose) a uma razão de cerca de 10:1 a 1:4 para formar uma pérola partícula fármaco de libertação pulsátil cronometrada (LPC) de acordo com as revelações no Pedido de Patente U.S. Série N.º 11/120 139 co-pendente submetido a 2 de maio de 2005. Pedido de Patente U.S. Série N.º 11/668 167 com uma data de prioridade de 27 de janeiro de 2006; Pedido de Patente U.S. Série N.º 11/668 408 com uma data de prioridade de 27 de janeiro de 2006. Pedido

de Patente U.S. Série N.º 11/847 219 com uma data de prioridade de 31 de agosto de 2006; Patente U.S. 6 500 454, Patente U.S. 6 627 223, Patente U.S. 6 663 888 e Patente U.S. 7 048 945 cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade para todos os fins.

f. preencher partículas fármaco LR (conforme descrito aqui) e uma ou mais populações de pérolas LPC em cápsulas de gelatina duras ou comprimido em comprimidos convencionais exibindo perfis de plasma compostos adequados para um regime de dosagem uma vez ao dia com incidência reduzida de eventos adversos, incluindo não conformidade.

A presente invenção também é dirigida a formas multi-dose, isto é, produtos fármaco na forma de formas de dosagem multiparticuladas (por exemplo, cápsulas de gelatina duras ou comprimidos convencionais preparados utilizando uma prensa de comprimidos rotativa) que compreende uma ou mais populações de pérolas para administração oral para providenciar perfis farmacocinéticos alvo em pacientes em necessidade de tratamento. Os comprimidos convencionais dispersam rapidamente à entrada do estômago. A uma ou mais populações de pérolas revestidas podem ser comprimidas juntas com excipientes apropriados em comprimidos (por exemplo, um ligante, um diluente/preenchidor e um desintegrante para comprimidos convencionais).

Nalgumas modalidades, pérolas LI e LR (libertação imediata e rápida) para incorporação em formas de dosagem acabadas são preparadas colocando em camadas dito fármaco a partir de uma solução ligante de polímero em núcleos inertes de tamanho médio utilizados para preparar pérolas LPC e/ou LP e núcleos inertes de tamanho de partícula pequeno, tal como de malha 45-60, ou especificamente em núcleo inertes de malha 60-80, respetivamente. Em alternativa, podem ser preparadas partículas LR com um tamanho de partícula médio de não mais de 400 µm granulando dito fármaco, um excipiente solúvel em água, tal como lactose e um ácido orgânico.

Os exemplos não limitantes seguintes ilustram as formas de dosagem de entrega do fármaco como cápsulas ou comprimidos convencionais, compreendem um pulso de libertação rápido semelhante ao do produto de referência. Tais composições mantêm uma concentração de fármaco no plasma a um nível que providencia um benefício clínico aceitável e minimiza a ocorrência de efeitos secundários associados com C_{max} ou C_{min} .

Exemplo 1:

1.A Núcleos contendo ácido fumárico: Hidroxipropilcelulose (Klucel LF, 23,9 g) foi lentamente adicionado a álcool *proof* SD 3C 190 desnaturado durante agitação rigorosa para dissolver e depois o ácido fumárico (215,4 g) foi lentamente adicionado para dissolver. Um Glatt GPCG 5 equipado com uma inserção Wurster de vaporizador de fundo de 9", coluna de partição de 10" e tubagem de 16 mm foi carregada com 3750 g de esferas de açúcar de malha 25-30. As esferas de açúcar foram colocadas em camadas com a solução de ácido fumárico enquanto se mantinha a temperatura do produto a cerca de 33-34°C e velocidade do ar *inlet* e abertura das abas de 38%. Os núcleos ácidos foram secos na unidade durante 10 min para lavar o solvente/humidade residual e crivado por telas de malha 20-30.

1.B Núcleos de ácido fumárico revestidos LP: Os núcleos de ácido fumárico (3750 g) do ponto anterior foram revestidos com uma solução de EC-10 e PEG 400 dissolvidos em 98/2 acetona/água (6% sólidos) para um ganho de peso de 10% por peso a suas razões, ou seja, (B.1) 60/40 e (B.2) 75/25 para examinar o seu efeito na libertação do fármaco a partir de pérolas LP e LPC. As condições de processamento foram como se segue: pressão do ar de atomização: 2,0 bar; diâmetro do bocal: 1,0 mm; placa de distribuição do ar do fundo: 'B' com calibre 15 tela de malha 100; intervalo de vaporização/agitação: 30s/3 s; temperatura do produto mantida a 3561°C; volume de ar *inlet*: 155-175 cfm (metros cúbicos por segundo) e taxa de vaporização aumentada de 8 a

30 g/minuto;

1.C Pérolas LI de cloridrato de ondansetrona: Povidona (PVPK-29/32, 19,5 g) foi lentamente adicionada a 50/50 água/Álcool desnaturado 3C, 190 Proof (3699,4 g) durante mistura para dissolver. Cloridrato de ondansetrona diidrato (175,2 g) foi lentamente adicionado à solução ligante para dissolver o fármaco. Núcleos ácidos revestidos LP (3700 g) obtidos a partir de B.1 e B.2 acima foram revestidos no Glatt GPCG 5 com a solução de fármaco (5% sólidos), enquanto se mantinha a temperatura do produto a 3661°C; e volume de ar *inlet* a 60 - 65 cfm e taxa de vaporização a ser aumentada de cerca de 20 - 25 g/min. As pérolas com fármaco colocado em camadas foram providenciadas com um revestimento de selagem protetor de Pharmacoat® 603 (hipromelose 2910; 3 cps) (2% ganho de peso) para formar pérolas LI.

1.D Pérolas LP de cloridrato de ondansetrona: Pérolas LI de cloridrato de ondansetrona (3700 g) do ponto anterior foram revestidas com barreira (revestidas LP) vaporizando uma solução (7,5% sólidos) de 90/10 EC-10/TEC (citrato de trietilo) a 5 e 10% por peso e secas no Glatt durante 10 minutos para lavar o solvente residual em excesso. As pérolas secas foram crivadas para descartar quaisquer duplos se formados.

1.E Pérolas LPC de cloridrato de ondansetrona: Pérolas LP de cloridrato de ondansetrona (3500 g) do Exemplo 1D foram ainda revestidas com uma membrana de revestimento de intervalo de tempo de EC-10/HP-55/TEC (citrato de trietilo) a uma razão de 45,5/40,0/14,5 para um ganho de peso de cerca de 30%, 40% e 50%. As pérolas LPC foram para lavar o solvente residual e crivadas.

A Figura 2 mostra os perfis de liberação sincronizada atingidos para ácido fumárico e ondansetrona a partir de pérolas LP (Lote# 1084-060 - pérolas LI revestidas com 60/40 EC-10/PEG 400 a 10% por peso em núcleos contendo ácido fumárico revestidos com 75/25 EC-10/PEG 400 a 10%) e a partir de pérolas

LPC (Lote# 1292-034 - pérolas LI IR colocadas em camadas em núcleos contendo ácido fumárico revestidos com 75/25 EC-10/PEG 400 a 10%) revestidos com EC-10/HP-55/TEC a uma razão de 63/22/15 para um ganho de peso de 15% por peso (preparado conforme descrito no Exemplo 6, abaixo). A libertação de ácido fumárico é significativamente inferior do que a de ondansetrona, assegurando, assim, que nenhuma ondansetrona é deixada para trás dentro da pérola revestida devido à exaustão do ácido fumárico.

Exemplo 2:

2.A Núcleos contendo ácido fumárico: Núcleos contendo ácido fumárico foram preparados pelo procedimento descrito no Exemplo 1. A exceto que foi utilizado Álcool desnaturado 90/10 (SD 3C, 190 Proof)/água em vez do álcool isolado.

2.B Núcleos contendo ácido fumárico revestidos LP: Os núcleos de ácido fumárico (3750 g) do ponto anterior foram revestidos com uma solução de EC-10 e ou PEG 400 (B.1) a uma razão de 60/40 ou TEC (B.2) a uma razão de 90/10 como o plastificante, dissolvido em 98/2 acetona/água (6% sólidos) para um ganho de peso de 10%.

2.C Pérolas LI de cloridrato de ondansetrona: Pérolas LI de cloridrato de ondansetrona de B.1 e B.2 anterior foram preparadas conforme revelado no Exemplo 1.C. As pérolas com camadas de fármaco foram providenciadas com um revestimento de selagem protetor com Pharmacoat® 603 (hipromelose 2910; 3 cps) para um ganho de peso de 2%.

2.D Pérolas LP de cloridrato de ondansetrona: Pérolas LI de cloridrato de ondansetrona (1080 g) foram revestidas com barreira (revestidas LP) vaporizando uma solução de EC-10 e ou PEG 400 (D.1) a uma razão de 60/40 ou TEC (D.2) a uma razão de 90/10 como o plastificante, dissolvido em 98/2 acetona/água (7,5% sólidos) para um ganho de peso de 10% e secas no Glatt à mesma temperatura durante 10 minutos para lavar o solvente residual em excesso. As pérolas secas foram crivadas para descartar quaisquer duplos se formados.

2. E Pérolas LPC de cloridrato de ondansetrona: Pérolas LP de cloridrato de ondansetrona de D.1 e D.2 anterior foram ainda revestidas com uma membrana de revestimento de intervalo de tempo de EC-10/HP-55/TEC a três razões de 45,5/40/14,5 (E.1 - Lote# 1084-066), 50,5/35/14,5 (E.2 - Lote# 1117-025) e 60,5/25/14,5 (E.3 - Lote# 1117-044) dissolvido em 90/10 acetona/água (7,5% sólidos) para um ganho de até 50% por peso. As pérolas LPC foram secas no Glatt para lavar o solvente residual e crivadas através de um crivo de malha 18. A Figura 3 mostra os perfis de libertação para cloridrato de ondansetrona a partir de pérolas LPC revestidas com EC-10/HP-55/TEC a três razões diferentes (E.1, E.2 e E.3). Mais especificamente, a Figura 3 mostra os perfis de libertação para as seguintes formulações:

(1) Pérolas LPC Lote# 1084-066 - o revestimento de EC-10/HP-55/TEC a uma razão de 45,5/40/14,5 a 50% por peso aplicado em pérolas LI revestidas com 60/40 EC-10/PEG 400 (7,5% sólidos) a 10% enquanto pérolas LI (5% fármaco colocado em camadas de 90/10 ondansetrona/PVP) compreendem núcleos de ácido fumárico (4% colocado em camadas em esferas de açúcar de ácido/Klucel) revestidas com 60/40 EC-10/PEG 400 a 10%.

(2) Pérolas LPC Lote# 1117-025 - o revestimento de EC-10/HP-55/TEC a uma razão de 50,5/35/14,5 (7,5% sólidos) a 50% por peso aplicado em pérolas LI revestidas com 90/10 EC-10/TEC (7,5% sólidos) a 10% enquanto pérolas LI (6% fármaco colocado em camadas de 90/10 ondansetrona/ Klucel LF a 5% sólidos) compreendem núcleos de ácido fumárico (colocado em camadas em esferas de açúcar de ácido/PVP) revestidas com 90/10 EC-10/TEC a 7,5% sólidos para uma carga de fármaco de 10% por peso.

(3) Pérolas LPC Lote# 1117-044 - o revestimento de EC-10/HP-55/TEC a uma razão de 60,5/25/14,5 a 50% por peso aplicado a Pérolas LI revestidas com 90/10 EC-10/TEC a 10% enquanto pérolas LI (6% fármaco colocado em camadas de 90/10 ondansetrona/Klucel LF) compreendem núcleos de ácido

fumárico (colocado em camadas em esferas de açúcar de ácido/PVP) revestidas com 90/10 EC-10/TEC a 10%.

Exemplo 3:

3. A Núcleos contendo ácido fumárico: Hidroxipropilcelulose (Klucel LF, 53,6 g) foi lentamente adicionada a 90/10 190 álcool *proof*/água a 4% sólidos durante agitação rigorosa até dissolvidos e depois ácido fumárico (482,1 g) foi lentamente adicionado até dissolvido. Um Glatt GPCG 5 equipado com uma inserção Wurster de vaporizador de fundo de 9", coluna de partição de 10" foi carregado com 3750 g de esferas de açúcar de malha 25-30. As esferas de açúcar foram colocadas em camadas com a solução de ácido fumárico enquanto se mantinha a temperatura do produto a cerca de 33-35°C e uma taxa de vaporização de 8-60 mL/min. Os núcleos ácidos foram secos na unidade durante 10 min para lavar o solvente residual/humidade e crivados através de uma malha 40-80.

3.B Núcleos contendo ácido fumárico revestidos LP: Os núcleos ácidos (3750 g) do ponto anterior foram revestidos com uma solução (a 7,5% sólidos) de 177,6 g de etilcelulose (EC-10) e 19,7 g de citrato de trietilo (TEC) a uma razão de 90/10 dissolvido em 95/5 acetona/água para um ganho de peso de 5% por peso seguindo os procedimentos revelados anteriormente.

3.C Pérolas LI de cloridrato de ondansetrona: Hidroxipropilcelulose (Klucel LF, 44,3 g) foi lentamente adicionada a 50/50 190 álcool *proof*/água (4247,4 g álcool + 4247,4 g água a 5% sólidos) durante agitação rigorosa para dissolver e cloridrato de ondansetrona (402,8 g) foi lentamente adicionado durante agitação para dissolver o fármaco. Núcleos ácidos revestidos LP (3500 g) foram revestidos no Glatt GPCG 5 com a solução de fármaco e as pérolas com fármaco em camadas foram providenciadas com um revestimento de selagem protetor de Pharmacoat 603 (80,5 g para cerca de 2% ganho de peso) e secas no Glatt para produzir pérolas LI (tamanho do lote: 4028 g).

3.D Pérolas LP de cloridrato de ondansetrona: Pérolas LI de

cloridrato de ondansetrona (3500 g) foram revestidas com barreira (revestidas LP) vaporizando uma solução (7,5% sólidos) de 90/10 EC-10/TEC a 5% por peso e secas no Glatt à mesma temperatura durante 10 minutos para lavar o solvente residual em excesso. As pérolas secas foram crivadas para descartar quaisquer duplos se formados.

3.E Pérolas LPC de cloridrato de ondansetrona: Pérolas LP de cloridrato de ondansetrona (2600 g) do ponto anterior foram ainda revestidas com uma membrana de revestimento de intervalo de tempo de EC-10/HP-55/TEC a uma razão de 60,5/25/14,5 dissolvida em 90/10 acetona/água (7,5% sólidos) para um ganho de peso de 30%, 45% e 50%. As pérolas revestidas foram curadas a 60°C durante 30 minutos na mesma unidade e crivadas através de um crivo de malha 18 após arrefecimento à temperatura ambiente.

3.F Cápsulas MR de cloridrato de ondansetrona: Pérolas LI de cloridrato de ondansetrona (PE364EA0001) e pérolas LPC (Lote# PE366EA0001 com um revestimento de intervalo de tempo de 30%, Lote# PE367EA0001 com um revestimento de intervalo de tempo de 45% e Lote# PE368EA0001 com um revestimento de intervalo de tempo de 50%) foram encapsuladas a uma razão de 35% / 65% em cápsulas de gelatina duras para produzir cápsulas MR (libertação modificada), 16 mg (lotes# PF380EA0001, lotes# PF381EA0001 e lotes# PF382EA0001) QD (doseados uma vez ao dia) para um estudo piloto de biodisponibilidade em humanos em comparação com o Zofran® 8 mg comercializado (como ondansetrona) doseados duas vezes ao dia (duas vezes ao dia). A Figura 4 mostra os perfis de libertação do fármaco a partir de cápsulas MR agudas que compreendem pérolas LI e LPC. Utilizando os perfis de libertação de fármaco *in vitro* apresentados na Figura 4, os perfis de concentração de ondansetrona no plasma - tempo calculados são apresentados na Figura 5.

Exemplo 4:

Um estudo prova de conceito (PDC) piloto cruzado de 4

braços foi conduzido que incluiu 12 homens Caucasianos, voluntários saudáveis com idades entre 18 a 55 anos com um período de lavagem de 7 dias. Cada voluntário foi doseado com 250 mL de água mineral uma única dose de 16 mg Formulação teste (ou A (PF380EA0001), B (PF381EA0001) ou C (PP382EA0001) do Exemplo 3) às 8 da manhã ou dois 8 mg Zofran® (isto é, um às 8 da manhã e o outro às 16:30h depois de uma noite em jejum (pelo menos 12 horas) e o almoço foi servido às 11 da manhã. Foram colhidas amostras de sangue às 0 (pré-dose), 20 min, 40 min, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8,5 horas (antes da segunda dose), 9 horas 10 min, 9,5 horas, 10 horas, 10,5 horas, 11,5 horas, 12,5 horas, 14,5 horas, 17 horas, 20 horas, 22 horas, 24 horas e 36 horas. Os perfis PK (farmacocinéticos) são apresentados na Figura 6. O estudo piloto farmacocinético demonstra que os perfis do plasma das Formulações teste A (PE380EA0001), B (PE381EA0001) e C (PE382EA0001) são aqueles característicos de formulações de libertação prolongada, isto é, a meia-vida aparente é significativamente mais longa do que com Zofran. AUC ou C_{max} das Formulações teste não se desviam substancialmente dos de Zofran® (isto é, AUC dentro de $\pm 25\%$ e C_{max} aproximadamente 70% de Zofran). O C_{max} real para Zofran® 8 mg foi 30 ng/mL em comparação com os 24 ng/mL previstos enquanto que o C_{max} real para a componente LI foi cerca de 24 ng/mL quando normalizado. Aproximadamente 70% de Zofran® 8 mg duas vezes ao dia (doseado duas vezes) foi absorvido em 24 horas. Formulações teste A a C exibiram a tendência esperada após a dosagem até ao ponto de cruzamento a cerca de 15-16 horas; depois disso, a Fórmula C continuou a exibir um perfil concentração de plasma-tempo menor ao contrário do comportamento esperado.

É aparente da Figura 6 que a incorporação de um ácido orgânico, como o solubilizador para os fármacos fracamente básicos que exibem um perfil de solubilidade dependente do pH (isto é, que mostram uma diminuição na solubilidade ao pH intestinal 6,8 por cerca de 2 ordens de magnitude em comparação

com a sua solubilidade máximo no fluído GI) e revestimento funcional do ácido antes de aplicar o ingrediente ativo tem impacto significativo no intervalo de tempo, um perfil de libertação do fármaco desejado, mas completo antes da exaustão do tampão e, assim, absorção completa na parte distal do trato GI onde o fármaco é praticamente insolúvel.

É aparente da Figura 7 que a libertação e, portanto, a absorção da porção de libertação imediata das formas de dosagem teste são significativamente mais lentas e incompletas quando comparadas com as de uma única dose do produto de referência, Zofran.

Foram realizadas investigações para desenvolver uma metodologia de dissolução discriminatória na tentativa de compreender as diferenças de desempenho entre as formulações teste e de referência e para reformular a porção LI da formulação teste com um perfil de dissolução semelhante ao do produto teste. A Figura 8 mostra os perfis de dissolução das pérolas LI que foram incorporados nas formulações de cápsula teste versus Zofran® quando se testou a dissolução a diferentes temperaturas. Apesar das dissoluções a partir das pérolas LI em 0,1N HCl terem sido mais lentas a temperaturas mais baixas, a temperatura por si só não pareceu contribuir para as diferenças observadas. A solubilidade do fármaco diminui por cerca de 2 ordens de magnitude no momento da alteração no pH de 1,2 a pH 6,8, foi colocada a hipótese que um atraso no esvaziamento gástrico, por exemplo, causaria um atraso em C_{max} .

Exemplo 5

5.A Pérolas LR de cloridrato de ondansetrona a uma carga de fármaco de 5%:

Hidroxipropilcelulose (Klucel LF de Aqualon, 16,5 g) foi lentamente adicionada a 50/50 água/Álcool desnaturado 3C, 190 Proof (1500 g cada) durante mistura para dissolver. Cloridrato de ondansetrona diidrato (150 g) foi lentamente adicionado à solução ligante para dissolver o fármaco. Esferas de açúcar de malha 60-80 (2773,5 g) foram

revestidas no Glatt GPCG 5 com a solução de fármaco (5% sólidos) para atingir uma carga de fármaco de 5% por peso nas condições seguintes (placa de distribuição de ar: B com tela de malha 100; diâmetro do bocal: 1 mm; altura de partição: 10"; inserção Wurster de vaporizador de fundo de 9"; temperatura do produto a 36 - 37°C; volume de ar *inlet* a 60 - 65 cfm e taxa de vaporização a ser aumentada de cerca de 20 - 25 g/min). As pérolas com fármaco em camadas foram providenciadas com um revestimento de selagem protetor de Pharmacoat 603 (hipromelose 2910; 3 cps) (2% ganho de peso) para formar pérolas LR. As pérolas LR foram secas na unidade durante 10 min para lavar o solvente residual/humidade e crivadas através de telas de malha 40-80. Mais de 90% das pérolas LI estavam no intervalo de tamanho de partícula de malha <50 - 100>.

5.B Pérolas LR de cloridrato de ondansetrona a uma carga de fármaco de 10%:

Hidroxipropilcelulose (33,0 g) foi lentamente adicionada a 50/50 água/Álcool desnaturado 3C, 190 *Proof* (2500 g cada) durante mistura para dissolver. Cloridrato de ondansetrona (300 g) foi lentamente adicionado à solução ligante para dissolver o fármaco. Esferas de açúcar de malha 60-80 (2607 g) foram revestidas no Glatt GPCG 5 com a solução de fármaco (5% sólidos) para atingir uma carga de fármaco de 10% por peso nas condições anteriores. Mais de 90% das pérolas LR estavam no intervalo de tamanho de partícula de malha <50 - 100>.

5. C Grânulos LR de cloridrato de ondansetrona a uma carga de fármaco de 10%: Ácido fumárico (270 g) seguido de Klucel LF (120 g) e cloridrato de ondansetrona (600 g) foram lentamente adicionados a uma mistura 50/50 de álcool etílico desnaturado 190 *Proof* e água (5000 g cada) num tanque de aço inoxidável para dissolver durante agitação. Um Glatt GPCG 5 equipado com uma inserção Wurster de vaporizador de topo foi pré-aquecido durante não menos de 30 min e carregado com

lactose seca vaporizada (Lactose Fast Flo; 2130 g), celulose microcristalina (MCC, Avicel PK102; 2400 g); Crospovidona (XL-10; 480 g) e granulados durante vaporização a 25-100 g/min nas condições seguintes: taça de granulação: GPCG 5 com vaporizador de topo; ponta do bocal: 1,2 mm; temperatura do ar *inlet*: 55°C; alvo de fluxo do ar: 80 cfm; Pressão do ar de atomização: 2,0 bar; alvo de temperatura do produto: 50°C. A granulação foi seca a 55°C para uma perda no valor de secagem de <2%. Os grânulos foram crivados através de uma malha de 20 e misturados com estearato de magnésio (10 g por 5000 g de grânulos) num misturador V com 0,5 pés cúbicos que roda a 21 rpm durante 5 minutos.

Mostrou-se que os perfis de dissolução das partículas de fármaco de libertação rápida (com camadas de fármaco nas esferas de açúcar de malha 60-80 e lactose solúvel em água e grânulos contendo ácido fumárico) dos Exemplos 5.A, 5.B e 5.C são semelhantes aos dos comprimidos LI de Zofran® 8 mg quando a dissolução é testada a pH 6,8 (ver Figura 9 que mostra o perfis de dissolução para pérolas LI colocadas em camadas em esferas de açúcar de malha 25-30 do Exemplo 3.C (Lote# PE364EA0004 utilizado para preencher nas cápsulas MR utilizadas no estudo PDC do Exemplo 4), pérolas LR do Exemplo 5.B (Lote# 1117-126), RR grânulos do Exemplo 5.C (Lote# 1117-185) e para Zofran).

Exemplo 6

6. A Núcleos contendo ácido fumárico: Esferas de açúcar de malha 25-30 (3750 g) foram colocadas em camadas com ácido fumárico (482,1 g) a partir de uma solução (4% sólidos) de Klucel LF (53,6 g) conforme revelado no Exemplo 3 para atingir uma carga ácida de 11,25% por peso. Os núcleos ácidos foram secos na unidade durante 10 min para lavar o solvente residual/humidade e crivados através de telas de malha 20-30.

6.B Núcleos de ácido fumárico revestidos LP: Os núcleos ácidos (3750 g) do ponto anterior foram revestidos com uma solução de 177,6 g de etilcelulose (EC-10) e 19,7 g de citrato de trietilo (TEC) a uma razão de 90/10 dissolvido em 95/5

acetona/água (7,5% sólidos) para um ganho de peso de 5%.

6.C Pérolas LI de cloridrato de ondansetrona: foram produzidas pérolas LI de cloridrato de ondansetrona diidrato com uma carga de fármaco de 10% por peso vaporizando uma solução (5% sólidos) de cloridrato de ondansetrona diidrato (402,8 g) e Klucel LF (44,3 g) numa mistura 50/50 etanol/água (4247,4 g cada) em pérolas LP de ácido fumárico (3500 g) num Glatt GPCG 5 nas condições seguintes: Placa de distribuição de ar: B com calibre 15 em tela de malha 100; Diâmetro do bocal: 1 mm; Altura de partição: 10"; inserção Wurster de vaporizador de fundo de 9"; Temperatura do produto a $34 \pm 1^\circ\text{C}$; Volume de ar inlet a 150 cfm; Pressão do ar de atomização - 1,5 bar; e Taxa de vaporização a ser aumentada de 8 para 30 mL/min. As pérolas com camadas de fármaco foram providenciadas com um revestimento de selagem protetor de Pharmacoat 603 (hipromelose 2910; 3 cps) (2% ganho de peso) para formar pérolas LI. As pérolas LI foram secas na unidade durante 10 min para lavar o solvente residual/humidade e crivadas para descartar partículas acima e abaixo do tamanho.

6.D Pérolas LPC de cloridrato de ondansetrona a revestimento de 15%: Foram aplicadas pérolas LI de cloridrato de ondansetrona (3500 g) com um revestimento de intervalo de tempo (razão: 63:22:15) de etilcelulose (389,1 g), HP-55 (ftalato de hipromelose, 135,9 g) e TEC (citrato de trietilo, 92,6 g) em 90/10 acetona/água vaporizando a solução (18% sólidos) a 15% por peso e secas no Glatt à mesma temperatura durante 10 minutos para lavar o solvente residual em excesso. As pérolas secas foram crivadas para descartar quaisquer duplos se formados.

6. E Pérolas LPC de cloridrato de ondansetrona a revestimento de 10%: Foram aplicadas pérolas LI de cloridrato de ondansetrona (3500 g) com um revestimento de intervalo de tempo (razão: 63:22:15) de etilcelulose (245,0 g), HP-55 (ftalato de hipromelose, 85,6 g) e TEC (citrato de trietilo, 58m3 g) em 90/10 acetona/água vaporizando a solução (18%

sólidos) a 10% por peso e secas no Glatt à mesma temperatura durante 10 minutos para lavar o solvente residual em excesso. As pérolas secas foram crivadas para descartar quaisquer duplos se formados.

Exemplo 7

7. A Cápsulas MR de cloridrato de ondansetrona PF391 EA0001: Quantidades apropriadas de Grânulos de Liberação Rápida (100,0 mg de grânulos LR do Lote# PE391EA0001) preparados conforme revelado em 5.C e pérolas LPC (166,2 mg de pérolas LPC do Lote# PE392EA0001) preparadas conforme revelado em 6.E foram preenchidos em cápsulas de gelatina duras de tamanho '0' para produzir Formulações teste A: Cápsulas MR, 20 mg (8 mg LR + 12 mg LPC ($T_{80\%}$ ~ 8 horas)).

7.B Cápsulas MR de cloridrato de ondansetrona PF392EA0001: Quantidades apropriadas de Grânulos de Liberação Rápida (100,0 mg de grânulos LR do Lote# PE391EA0001) preparados conforme revelado em 5.C e Pérolas LPC (221,6 mg de pérolas LPC do Lote# PE292EA0001) preparadas conforme revelado em 6.E foram preenchidos em cápsulas de gelatina duras de tamanho '0' para produzir Formulações teste B: Cápsulas MR, 24 mg (8 mg LR + 16 mg LPC ($T_{80\%}$ ~ 8 horas)).

7.C Cápsulas MR de cloridrato de ondansetrona PF379EA0001: Quantidades apropriadas de Grânulos de Liberação Rápida (100,0 mg de grânulos LR do Lote# PE391EA0001) preparados conforme revelado em 5.C e pérolas LPC (234,6 mg de pérolas LPC do Lote# PE393EA0001) preparadas conforme revelado em 6.D foram preenchidos em cápsulas de gelatina duras de tamanho '0' para produzir Formulações teste C: Cápsulas MR, 24 mg (8 mg LR + 16 mg LPC ($T_{80\%}$ ~ 12 horas)).

A Figura 10 demonstra os perfis de liberação a partir de formulações de cápsula MR utilizadas no estudo PDC do Exemplo 4, que foram revestidas com um revestimento barreira e um revestimento de intervalo de tempo com EC-10/HP-55/TEC a uma razão de 60,5/25/14,5 para um ganho de peso de 30%, 45% e 50% (PF380EA0001, PF381EA0001 e PF382EA0001, todas contendo 8 mg

pérolas LI + 8 mg pérolas LPC)) e formulações de cápsula MR, PF391EA0001 (8 mg grânulos LR + 12 mg pérolas LPC), PF392EA0001 (8 mg grânulos LR + 16 mg de pérolas LPC) e PF379EA0001 (8 mg grânulos LR + 16 mg de pérolas LPC). Todas as formulações de cápsula MR foram ajustadas em termos de dose (componente LI/LR para 8 mg e componente LPC para 12-mg ou 16-mg). As formulações de cápsula MR do Exemplo 7 (PF391EA0001, PF392EA0001 e PF379EA0001) têm intervalos de tempo menores, bem como perfis de libertação mais rápidos para maximizar a libertação de ondansetrona e absorção concomitante na parte distal do trato GI.

7.D Estudo farmacocinético piloto sobre Cápsulas MR de cloridrato de ondansetrona vs. Zofran: Foi conduzido um estudo PK (farmacocinético) piloto cruzado de 4 braços que incluiu 12 homens Caucasianos, voluntários saudáveis com idades entre 18 a 55 anos com um período de lavagem de 7 dias. Cada voluntário foi doseado com 250 mL de água mineral sem gás, um único Teste 1 (20 mg; PF391EA0001), Teste 2 (24 mg; PF391EA0001) ou Teste 3 (24 mg; PF379EA0001) do Exemplo 7, às 8 da manhã ou dois Zofran® (8 mg) às 8 da manhã e 16:30h depois de uma noite em jejum (pelo menos 12 horas e o almoço foi servido às 11 da manhã). Foram colhidas amostras de sangue às 0 (pré-dose), 20 min, 40 min, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8,5 horas (antes da segunda dose), 9 horas 10 min, 9,5 horas, 10 horas, 10,5 horas, 11,5 horas, 12,5 horas, 14,5 horas, 17 horas, 20 horas, 22 horas, 24 horas w 36 horas. A Figura 11 demonstra os perfis médios de concentração de plasma-tempo atingidos. Os parâmetros farmacocinéticos (os reais, bem como normalizados por dose) são apresentados no Quadro 2. A biodisponibilidade relativa comparada com 8 mg LI duas vezes ao dia de referência foi aproximadamente 0,85 para todas as Formulações teste (Fórmula teste A, B e C) no final de 24 horas.

Quadro 2: Parâmetros farmacocinéticos do estudo farmacocinético piloto

Parâmetros farmacocinéticos Média (90% I.C.)	Teste-A (Ondansetrona 20 mg PF391EA0001)	Teste-B (Ondansetrona 24 mg PF392EA0001)	Teste-C (Ondansetrona 24 mg PF379EA0001)
C_{max}	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%)
	Parâmetros farmacocinéticos normalizados por dose		
Biodisponibilidade Relativa (90% Intervalo de confiança)	92% (86 - 98%)	98% (92 - 104%)	95% (89-101%)

Exemplo 8:

8.A Núcleos contendo ácido fumárico: Esferas de celulose microcristalina (Cellets 100 com um tamanho de partícula médio de cerca de 100 µm de Glatt; 933,3 g) são colocadas em camadas com ácido fumárico (240 g) a partir de uma solução (4% sólidos) de Klucel LF (26,7 g) conforme revelado no Exemplo 3 para atingir uma carga ácida de 10% por peso. Os núcleos ácidos são secos na unidade durante 10 min para lavar o solvente residual/humidade e crivados através de telas de malha 40-150.

8.B Pérolas LP de ácido fumárico: Os núcleos ácidos (900 g) do ponto anterior são revestidos com uma solução de 270 g e etilcelulose (EC-10) e 30 g de citrato de trietilo (TEC) a uma razão de 90/10 dissolvidos em in 95/5 acetona/água (7,5% sólidos) para um ganho de peso de 25%.

8.C Pérolas LI de ondansetrona a uma carga devida de 13%: São

produzidas pérolas LI de cloridrato de ondansetrona diidrato com uma carga de fármaco de 13% por peso vaporizando uma solução de cloridrato de ondansetrona diidrato (140,4 g) e Klucel LF (15,6 g) numa mistura 50/50 etanol/água (1560 g cada) em pérolas de ácido revestidas LP (900 g) num Glatt GPCG 3. As pérolas com camadas de fármaco são providenciadas com um revestimento de selagem protetor de Pharmacoat® 603 (hipromelose 2910; 3 cps) (2% ganho de peso) para formar pérolas LI. As pérolas LI são secas na unidade durante 10 min para lavar o solvente residual/humidade e crivadas para descartar partículas acima e abaixo do tamanho.

8.D Pérolas LPC de ondansetrona: São aplicadas pérolas LI de cloridrato de ondansetrona com um revestimento de intervalo de tempo de EC-10/HP- 55/TEC (razão: 68:22:10) em 90/10 acetona/água vaporizando a solução (7,5% sólidos) para um ganho de peso de 30%, 35% e 40%, e secas no Glatt à mesma temperatura durante 10 minutos para lavar o solvente residual em excesso. As pérolas secas foram crivadas para descartar quaisquer duplos se formados

8.E Pérolas LI mascaradas pelo sabor: Pérolas LI de ondansetrona preparadas de acordo com as revelações do Exemplo 8.C são mascaradas pelo sabor por revestimento num revestidor de leito de fluídos (por exemplo, um Glatt GPCG 3) com uma solução de Ethocel 10 cps e Eudragit® EPO a uma razão de 50:50 de acordo com as revelações do pedido de patente co-pendente série N.º 11/248 596 submetido a 12 de outubro de 2005 para um ganho de peso de 20%. As pérolas mascaradas pelo sabor são secas na unidade durante 10 min para lavar o solvente residual/humidade e crivadas através de telas de malha 40-80.

8.F Microgrânulos rapidamente dispersíveis: Os microgrânulos rapidamente dispersíveis que compreendem um álcool de açúcar, tal como manitol e um desintegrante, tal como crospovidona são preparados seguindo o procedimento revelado na Publicação do Pedido de Patente U.S. co-pendente

N.º 2005/0232988, publicado a 20 de outubro de 2005, os conteúdos do qual são, por este meio, incorporados por referência. D-manitol (152 kg) com um tamanho de partícula médio de aproximadamente 20 µm ou inferior (Pearlitol 25 de Roquette, França) é misturado com 8 kg de povidona reticulada (Crosopovidona XL-10 de ISP) num granulador de alto corte (GMX 600 de Vector) e granulado com água purificada (aproximadamente 32 kg) e moído húmido utilizando um moinho rotativo de Quadro e seco num forno Greunburg. Os microgrânulos rapidamente dispersíveis assim obtidos terão um tamanho de partícula médio no intervalo de aproximadamente 20-300 µm.

8.G ODT MR. Cloridrato de ondansetrona 24 mg: Os microgrânulos rapidamente dispersíveis (5600 g) são misturados com pérolas LI mascaradas pelo sabor (769 g), pérolas LPC a 40% de revestimento (2051 g) e mistura excipiente pré-misturada de um aromatizante, adoçante e desintegrante adicional (1580 g), num misturador em V de cascas gêmeas durante 15 minutos para obter mistura homogeneamente distribuída para compressão. Os comprimidos que pesam aproximadamente 1000 mg são comprimidos utilizando uma prensa de comprimidos de escala de produção equipada com um sistema de lubrificação externo a uma dureza média no intervalo de cerca de 40-50 N e friabilidade de cerca de <0,5% por peso. MR ODT Cloridrato de ondansetrona diidrato, 24 mg assim produzidos desintegram-se rapidamente na cavidade oral criando uma suspensão macia, fácil de engolir que compreende pérolas revestidas de cloridrato de ondansetrona que providenciarão um perfil alvo adequado para um regime de dosagem uma vez ao dia.

A partir destas demonstrações, é aparente que a incorporação de um ácido orgânico, como o solubilizador em pérolas LPC que compreendem um agente bloqueador 5-HT3 de serotonina seletivo fracamente básico que exibem um perfil de solubilidade dependente de pH (isto é, que mostram uma

diminuição na solubilidade ao pH intestinal 6,8 por cerca de 2 ordens de magnitude comparado com a sua solubilidade máxima no fluido gástrico) e revestimento funcional do ácido antes de aplicar o ingrediente farmacêutico ativo tem impacto significativo no intervalo de tempo, um perfil de libertação de fármaco desejado, mas completo, antes da exaustão do tampão. Além disso, o ingrediente farmacêutico ativo permanece na forma inalterada na forma de dosagem sólida até ser libertado para absorção no trato GI. Além disso, a dose bólus que compreende partículas de fármaco de libertação rápida é desenhada para providenciar uma dissolução mais rápida semelhante à do produto fármaco de referência.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- US 76275006 P [0014]
- US 76276606 P [0014]
- US 76816707 A [0014]
- US 66840807 A [0014]
- US 12013905 A [0054]
- US 66816706 A [0054]
- US 66840806 A [0054]
- US 84721906 A [0054]
- US 6500454 B [0054]
- US 6627223 B [0054]
- US 6663888 B [0054]
- US 7048945 B [0054]
- EP 11248596 A [0070]
- US 20050232988 A [0070]

Documentos de não patente citados na descrição

- Remington's Pharmaceutical Sciences. 1990, 1682-1685 [0005]

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica que compreende uma pluralidade de partículas de libertação rápida (LR) e de libertação pulsátil cronometrada (LPC), em que:

cada partícula LPC compreende um núcleo revestido com uma camada LPC;

o núcleo compreende um fármaco fracamente básico, fracamente solúvel e um ácido orgânico farmacologicamente aceitável separado um do outro por uma camada de libertação prolongada (LP);

cada partícula LR compreende o fármaco fracamente básico, fracamente solúvel, granulado na presença de um ligante polimérico farmacologicamente aceitável, um ácido orgânico farmacologicamente aceitável e pelo menos um excipiente.

2. A composição farmacêutica da reivindicação 1, em que o núcleo compreende uma primeira pérola inerte, uma camada de ácido orgânico, a camada LP e uma camada de fármaco;

em que:

a camada de ácido orgânico compreende o ácido orgânico farmacologicamente aceitável e um primeiro ligante polimérico farmacologicamente aceitável;

a camada LP compreende um primeiro polímero insolúvel em água farmacologicamente aceitável; e

a camada de fármaco compreende o fármaco fracamente básico, fracamente solúvel e um segundo ligante polimérico farmacologicamente aceitável.

3. A composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a camada LPC compreende um polímero insolúvel em água farmacologicamente aceitável e um polímero entérico.

4. A composição farmacêutica da reivindicação 1, em que cada partícula LR compreende um granulado que compreende o fármaco

fracamente básico, fracamente solúvel, um ligante polimérico farmacologicamente aceitável, pelo menos um excipiente e pelo menos um desintegrante.

5. A composição farmacêutica da reivindicação 2, em que cada partícula LR compreende um granulado que compreende o fármaco fracamente básico, fracamente solúvel, um ácido orgânico farmacologicamente aceitável, um ligante polimérico farmacologicamente aceitável e pelo menos um excipiente.

6. A composição farmacêutica da reivindicação 1 ou 2, em que o fármaco fracamente básico, fracamente solúvel compreende um antagonista do recetor 5-HT₃ da serotonina.

7. A composição farmacêutica da reivindicação 6, em que o antagonista do recetor 5-HT₃ da serotonina é selecionado do grupo que consiste em ondansetrona, tropisetrona, granisetrona, dolasetrona e palonosetrona.

8. A composição farmacêutica da reivindicação 2, em que o polímero insolúvel em água farmacologicamente aceitável é selecionado do grupo que consiste em etilcelulose, acetato de celulose, acetato de polivinilo, copolímeros neutros de acrilato de etilo e metilmetacrilato, copolímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos que contêm grupos de amónio quaternário e ceras.

9. A composição farmacêutica da reivindicação 3, em que o polímero entérico é selecionado do grupo que consiste em acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico e metilmetacrilato sensíveis ao pH e goma-laca.

10. A composição farmacêutica da reivindicação 5, em que cada partícula LPC compreende uma pérola de açúcar de malha 25-30 revestida sequencialmente com a camada de ácido orgânico, uma primeira camada LP; a camada de fármaco; uma camada de selagem opcional; e uma segunda camada LP opcional.

11. A composição farmacêutica da reivindicação 10, em que a camada de ácido orgânico compreende ácido fumárico e hidroxipropilcelulose.

12. A composição farmacêutica da reivindicação 10, em que a primeira camada LP compreende etilcelulose e um plastificante farmacêuticamente aceitável,

13. A composição farmacêutica da reivindicação 10, em que a primeira camada LP compreende etilcelulose e um plastificante farmacêuticamente aceitável e a segunda camada LP não está presente.

14. A composição farmacêutica da reivindicação 10, em que a camada de selagem opcional está presente e compreende hidroxipropilmetilcelulose.

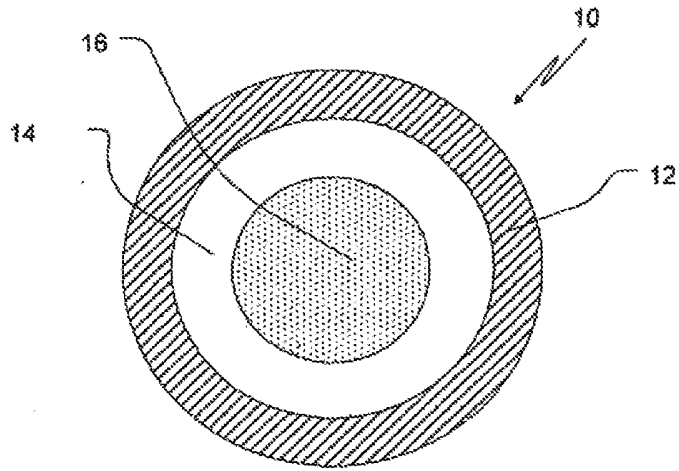
15. A composição farmacêutica da reivindicação 10, em que o fármaco fracamente básico, fracamente solúvel nas pérolas LPC e LR compreende ondansetrona ou um sal, solvato e/ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo.

16. A composição farmacêutica da reivindicação 10, em que:
cada partícula LPC compreende:
a camada de ácido orgânico compreende ácido fumárico e hidroxipropilcelulose;
a primeira camada LP compreende etilcelulose e um primeiro plastificante farmacêuticamente aceitável;
a camada de fármaco compreende hidroxipropilcelulose e

ondansetrona ou um sal, solvato e/ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo;
a camada de selagem opcional está presente e compreende hidroxipropilmetilcelulose, ;
a camada LPC compreende etilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e um segundo plastificante farmacologicamente aceitável;
cada partícula LR compreende um granulado que compreende:
ondansetrona ou um sal, solvato e/ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo;
ácido fumárico;
lactose;
celulose microcristalina; e
crospovidona.

17. Uma cápsula que compreende a composição farmacêutica da reivindicação 1 ou 16.

18. A composição farmacêutica da reivindicação 1 para utilização num método de tratar vômitos, compreendendo o método administrar a composição a um paciente em necessidade do mesmo.



(FIG. 1.A)

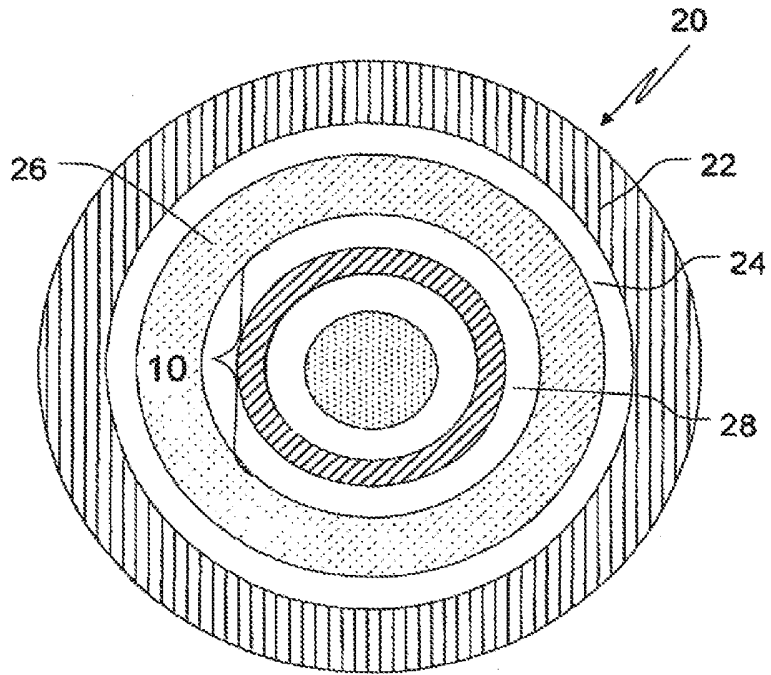


FIG. 1.B

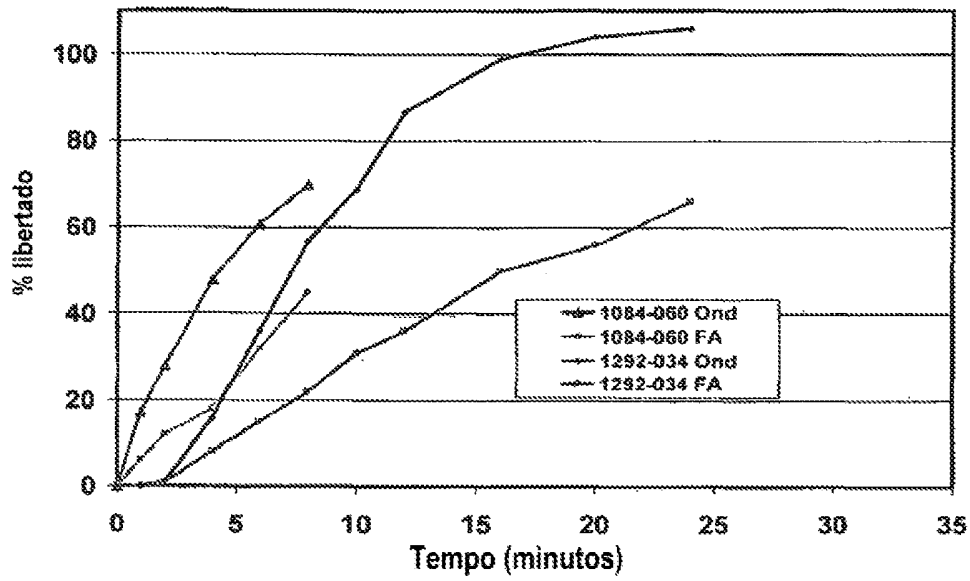


FIG. 2

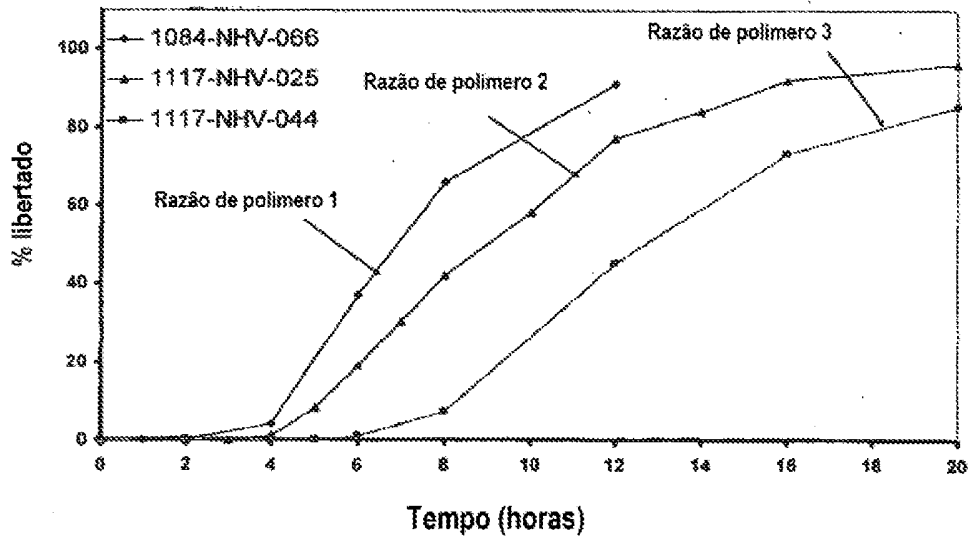


FIG. 3

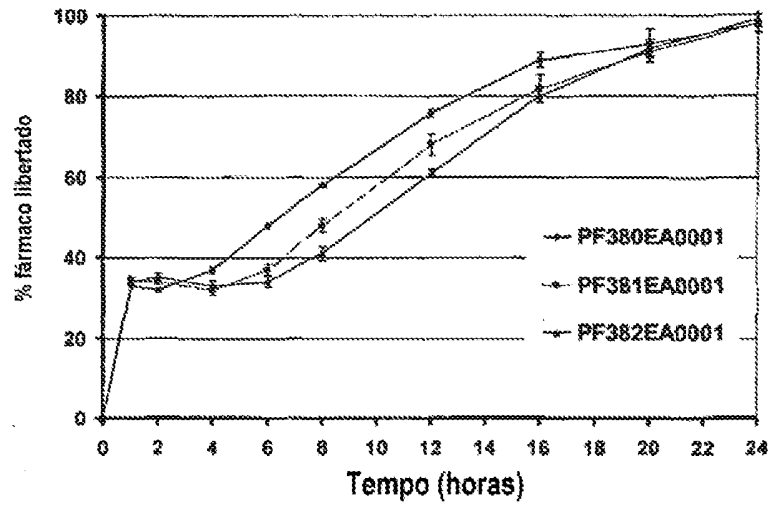


FIG. 4

Estudo PK piloto

Simulação e comparação de perfis de plasma de referência versus três formulações teste de Eurand

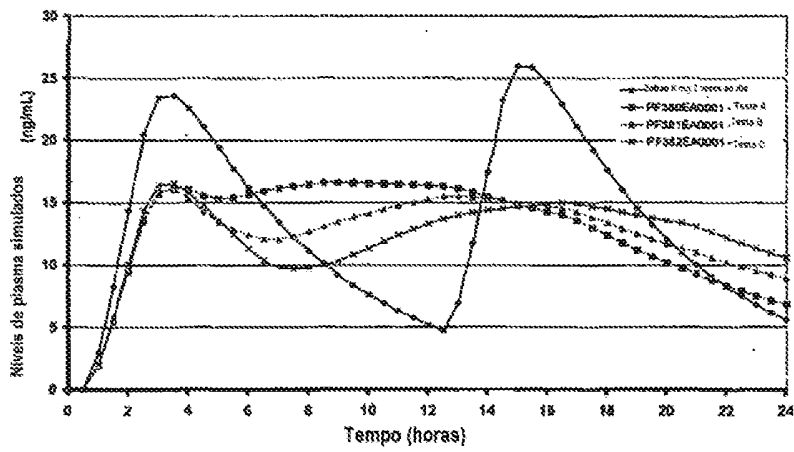


FIG. 5

Estudo PK piloto
Perfis de plasma de referência versus três formulações teste de Eurand

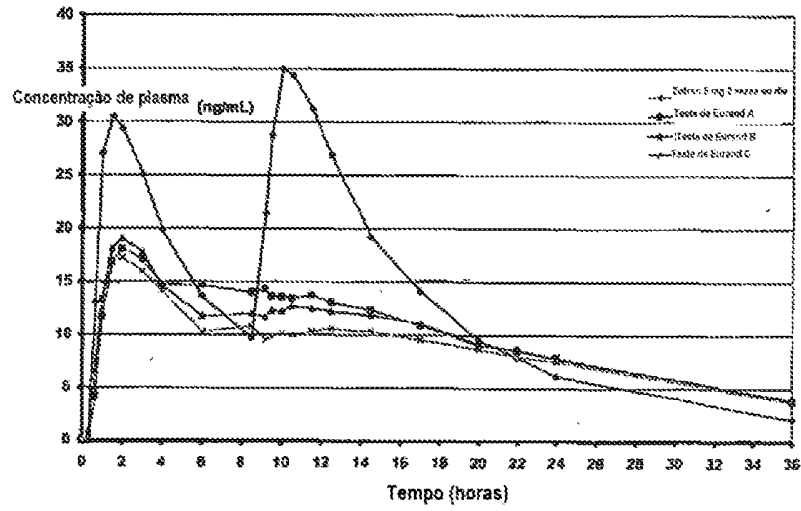


FIG. 6

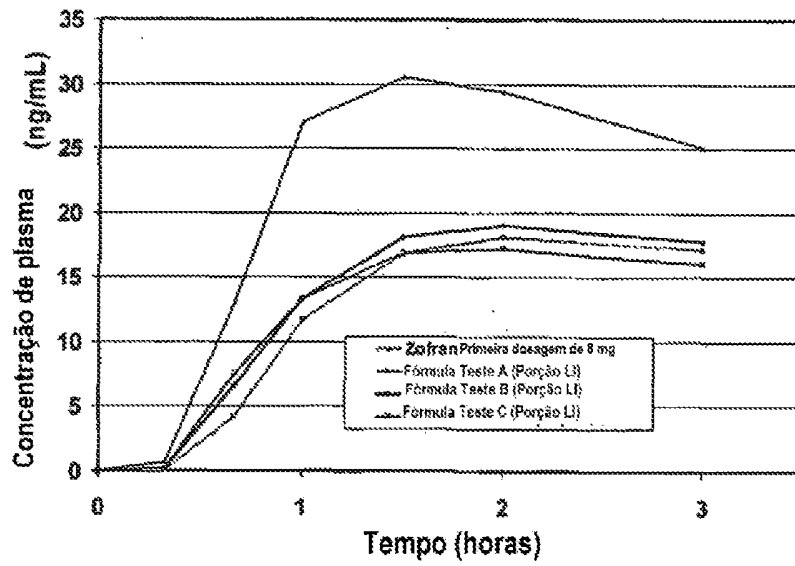


FIG. 7

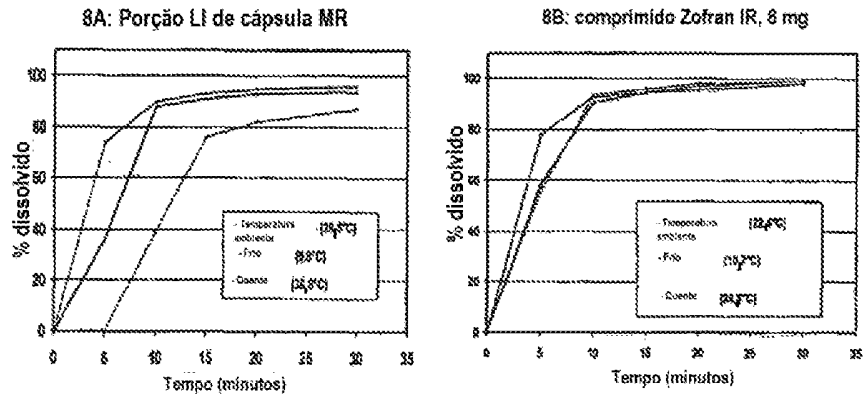


FIG. 8

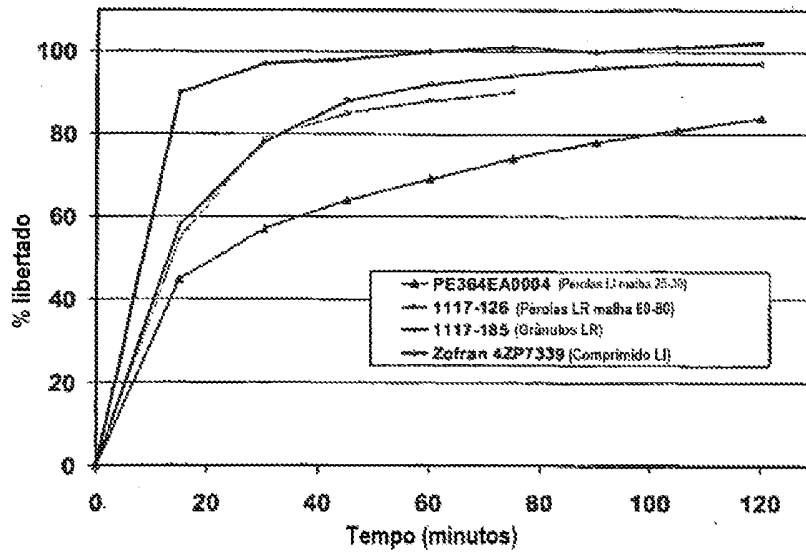
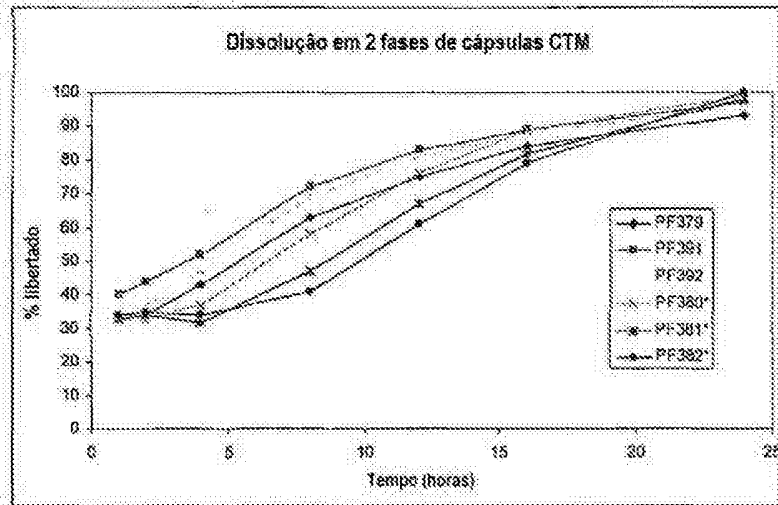
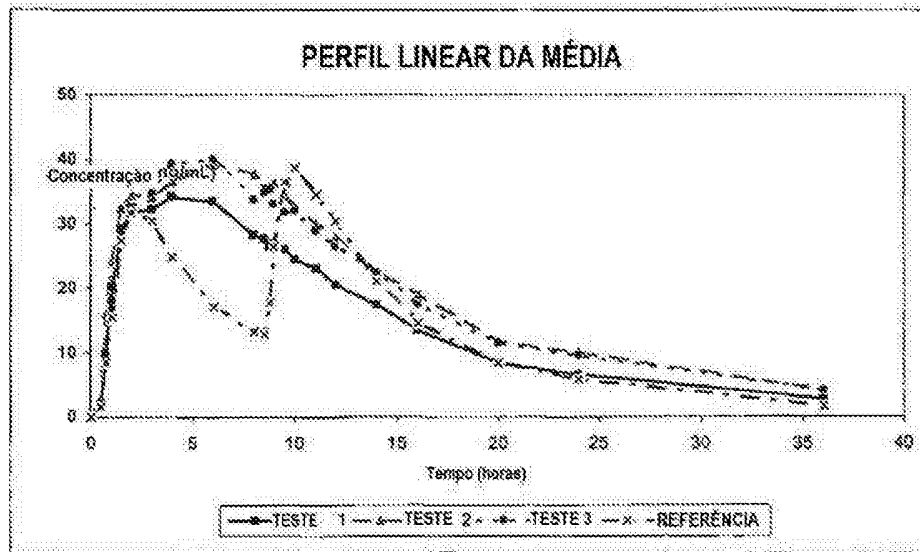


FIG. 9



Dissolução: aparelho USP 2 (pás a 50 RPM (700 mL de 0,1 N HCl durante as primeiras 2 horas seguido de teste a pH 6,8 adicionando 200 mL de tampão modificado)

FIG. 10



T1: PF391EA001 (8 mg RR + 12 mg TPR com T_{85} de 8 horas)
 T2: PF392EA001 (8 mg RR + 16 mg TPR com T_{85} de 8 horas)
 T3: PF379EA001 (8 mg RR + 16 mg TPR com T_{85} de 12 horas)
 Referência: Zofran (2 vezes ao dia de 8 em 8 horas)

FIG. 11