



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112015022398-2 B1**



**(22) Data do Depósito: 14/03/2014**

**(45) Data de Concessão: 11/01/2022**

**(54) Título:** COMPRIMIDO DE ONDANSETRONA E PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA EMBALADA

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/4178; A61K 9/28.

**(30) Prioridade Unionista:** 14/03/2013 US 61/782,395.

**(73) Titular(es):** REDHILL BIOPHARMA LTD..

**(72) Inventor(es):** REZA FATHI; GILEAD RADAY.

**(86) Pedido PCT:** PCT IB2014001633 de 14/03/2014

**(87) Publicação PCT:** WO 2014/181195 de 13/11/2014

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 10/09/2015

**(57) Resumo:** COMPRIMIDO DE ONDANSETRONA E PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA EMBALADA. A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem oral sólida inclui um núcleo que compreende uma matriz de polímero não iônico, uma primeira quantidade de um primeiro fármaco antiemético ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo disperso dentro da matriz, e um sal do mesmo disperso na matriz; um primeiro revestimento de selagem de uma matriz de polímero não iônico que envolve o núcleo; e uma camada imediata de fármaco de liberação que envolve o primeiro revestimento de selagem, em que a camada de fármaco de liberação imediata compreende um polímero não iônico e uma segunda quantidade de um segundo fármaco antiemético ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo disperso nele, em que a camada de fármaco é suficientemente concebida para libertar a segunda quantidade do fármaco antiemético durante um período de, pelo menos, 1 hora, em que a forma de dosagem oral sólida é suficientemente concebida para libertar o primeiro valor do primeiro fármaco antiemético e a segunda quantidade do segundo fármaco antiemético durante um período mínimo de 16 horas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COM-PRIMIDO DE ONDANSETRONA E PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA EMBALADA**".

PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

[001] Este pedido de Patente reivindica o benefício de e a prioridade do Pedido de Patente Provisório Número de Série 61/782.395, depositado em 14 de Março de 2013, toda a descrição da qual é incorporada na presente invenção por meio de referência na sua totalidade.

ANTECEDENTES

[002] Os antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> são uma classe de fármacos que atuam como antagonistas do receptor do receptor de 5-HT<sub>3</sub>, um subtipo de receptor de serotonina encontrado nos terminais do nervo vago e em certas áreas do cérebro. Com a exceção notável de alosetron e cilansetron, que são usados no tratamento da síndrome do intestino irritável, todos os antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> são antieméticos, usados na prevenção e tratamento da náusea e vômitos. Eles são particularmente eficazes no controle da náusea e vômito produzidos pela quimioterapia do câncer e são considerados como o padrão de ouro para o efeito. O Ondansetrona é um antagonista do receptor de 5-HT<sub>3</sub> de serotonina usado sozinho ou com outros medicamentos para prevenir náusea e vômitos, e é usado para a prevenção de náuseas e vômitos causados pelo tratamento com fármacos para o câncer (quimioterapia) e terapia de radiação. É também usado para prevenir e tratar a náusea e vômitos após a cirurgia.

SUMÁRIO

[003] As formas de dosagem sólida de liberação prolongada são descritas na presente invenção. Mais particularmente, as formas de dosagem sólida de liberação prolongada de antieméticos são descritas na presente invenção para a prevenção de náuseas e vômitos. De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrito um

comprimido de liberação prolongada de Ondansetrona que inclui um núcleo que compreende um agente de liberação sustentada que compreende Ondansetrona, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um eletrólito; um primeiro agente de revestimento de selagem; uma camada de fármaco de liberação imediata em torno do primeiro agente de revestimento de selagem que compreende Ondansetrona, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e um segundo agente de revestimento de selagem, em que a camada de liberação imediata é suficientemente concebida para libertar cerca de ¼ de uma dose total de Ondansetrona dentro de cerca de 1 hora após a administração oral, e em que o núcleo é suficientemente concebido para libertar a dose remanescente de Ondansetrona por um período de até 24 horas através da liberação de ordem zero. Em uma modalidade, o núcleo compreende cerca de 18 mg de base livre de Ondansetrona. Em uma modalidade, o núcleo compreende cerca de 20 mg de base livre de Ondansetrona. Em uma modalidade, o núcleo compreende cerca de 28 mg de base livre de Ondansetrona. Em uma modalidade, o eletrólito é o citrato de sódio anidro di-hidratado presente em uma concentração na gama de cerca de 50% a cerca de 100% em peso do agente de liberação sustentada. Em uma modalidade, o agente de liberação sustentada é uma matriz dilatável hidrofílica. Em uma modalidade, a matriz dilatável hidrofílica do núcleo é METHOCEL™ K4M premium DC, a hipromelose do primeiro revestimento de selagem e o segundo revestimento de selagem é METHOCEL™ E5 premium LV, e a hipromelose da camada de fármaco de liberação imediata é de METHOCEL™ E5 Premium LV. Em uma modalidade, a matriz dilatável hidrofílica do núcleo é METHOCEL™ K4M premium CR, a hipromelose do primeiro revestimento de selagem e o segundo revestimento de selagem é METHOCEL™ E5 premium LV, e a hipromelose da camada de fármaco de liberação imediata é de METHOCEL™ E5

Premium LV. Em uma modalidade, a camada de libertação imediata compreende cerca de 6 mg de Ondansetrona.

[004] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrito um comprimido de libertação prolongada de Ondansetrona que inclui um núcleo que compreende uma matriz dilatável hidrofílica que compreende Ondansetrona, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e citrato de sódio anidro di-hidrogenofosfato; um primeiro revestimento de selagem que compreende hipromelose e plasACRYL™; uma camada de fármaco de libertação imediata que envolve o primeiro revestimento de selagem que compreende Ondansetrona, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, hipromelose e plasACRYL™; e um segundo revestimento de selagem que compreende hipromelose e plasACRYL™ T20, em que a camada de libertação imediata é suficientemente concebida para libertar cerca de ¼ de uma dose total de Ondansetrona dentro de cerca de 1 hora após a administração oral, e em que o núcleo é suficientemente concebido para libertar a dose remanescente de Ondansetrona por um período de até 24 horas através de ordem zero de libertação. Em uma modalidade, o núcleo compreende cerca de 18 mg de base livre de Ondansetrona. Em uma modalidade, o núcleo compreende cerca de 20 mg de base livre de Ondansetrona. Em uma modalidade, o núcleo compreende cerca de 28 mg de base livre de Ondansetrona. Em uma modalidade, o citrato de sódio anidro está presente em uma concentração na gama de cerca de 50% a cerca de 100% em peso da matriz dilatável hidrofílica. Em uma modalidade, a matriz dilatável hidrofílica do núcleo é METHOCEL™ K4M premium DC, a hipromelose do primeiro revestimento de selagem e o segundo revestimento de selagem é METHOCEL™ E5 premium LV, e a hipromelose da camada de fármaco de libertação imediata é de METHOCEL™ E5 Premium LV. Em uma modalidade, a matriz dilatável hidrofílica do núcleo é METHOCEL™ K4M premium

CR, a hipromelose do primeiro revestimento de selagem e o segundo revestimento de selagem é METHOCEL™ E5 premium LV, e a hipromelose da camada de fármaco de libertação imediata é de METHOCEL™ E5 Premium LV. Em uma modalidade, a camada de libertação imediata compreende cerca de 6 mg de Ondansetrona.

[005] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada que inclui uma porção interna, em que a parte interna compreende uma primeira dose de pelo menos um antagonista da serotonina; um primeiro revestimento, em que o primeiro revestimento encapsula de maneira direta a porção interna da forma de dosagem sólida; uma camada de revestimento do fármaco, em que o revestimento de camada de fármaco encapsula de maneira direta o primeiro revestimento, em que a camada de revestimento do fármaco compreende uma segunda dose do antagonista de pelo menos um de serotonina, em que a camada de revestimento do fármaco é, pelo menos, 4%, em peso, do sólido forma de dosagem, em que a segunda dose é igual a pelo menos 15%, em peso, de uma dose total de pelo menos um antagonista da serotonina na forma de dosagem sólida, e em que a primeira dose é igual à dose total menos a segunda dose; e um segundo revestimento, em que o segundo revestimento encapsula de maneira direta o revestimento de camada de fármaco, em que a parte interna tem uma solubilidade em água de X, em que o primeiro revestimento, o revestimento de camada de fármaco, e o segundo revestimento tem uma solubilidade em água de pelo menos Y, e em que X é menos de Y. Em uma modalidade, o antagonista do receptor de serotonina, pelo menos um é o cloridrato de 3-Ondansetrona. Em uma modalidade, a segunda dose é igual a pelo menos 20%, em peso, do total da dose de pelo menos um antagonista de serotonina-3 do receptor na forma de dosagem sólida. Em uma modalidade, o antagonista do receptor de serotonina,

pelo menos um é o cloridrato de 3-Ondansetrona. Em uma modalidade, a segunda dose é igual a pelo menos 25%, em peso, do total da dose de pelo menos um antagonista de serotonina-3 do receptor na forma de dosagem sólida. Em uma modalidade, o primeiro revestimento e o segundo revestimento compreendem um material hidrofílico. Em uma modalidade, a camada de fármaco compreende de uma maneira adicional um material hidrofílico. Em uma modalidade, o material hidrofílico é a hipromelose. Em uma modalidade, o primeiro revestimento e o segundo revestimento são, cada um de pelo menos 1,5%, em peso, da forma de dosagem sólida. Em uma modalidade, a relação entre a hipromelose a pelo menos um de serotonina-3 antagonista do receptor na camada de fármaco é cerca de 4:6. Em uma modalidade, uma quantidade total de hipromelose na primeira camada de revestimento, a camada de fármaco, e o segundo revestimento é inferior a 4%, em peso, da forma de dosagem sólida. Em uma modalidade, o núcleo compreende ainda citrato de sódio em uma quantidade de menos do que 15%, em peso, do núcleo. Em uma modalidade, X é suficientemente inferior a Y de modo a que a segunda dose é substancialmente libertada a partir da forma de dosagem sólida em menos de 12 horas após a forma de dosagem sólida ter sido exposta a um ambiente aquoso, e a primeira dose é substancialmente libertada a partir da dosagem sólida em um perfil de libertação de ordem zero durante um período de 12 a 24 horas após a forma de dosagem sólida é exposta ao ambiente aquoso. Em uma modalidade, o meio aquoso tem um pH na gama de pH 1,5 a pH 7,5. Em uma modalidade, a forma de dosagem sólida é comprimida em um comprimido. Em uma modalidade, a forma de dosagem sólida é formada como uma cápsula. Em uma modalidade, o núcleo compreende ainda glicina em uma quantidade de menos do que 20%, em peso, do núcleo.

[006] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é

descrito um comprimido de Ondansetrona de liberação prolongada feito por meio da compressão de um núcleo de liberação comprimido sustentado e, em seguida, revestindo o comprimido de núcleo com um revestimento do primeiro selo seguido de revestimento de fármacos e, finalmente, uma segunda camada de selagem, em que o núcleo do comprimido compreende um matriz dilatável hidrofílica que compreende cloridrato de Ondansetrona e di-hidrogenofosfato de citrato de sódio anidro, em que o primeiro revestimento de selagem compreende que compreende hipromelose e plasACRYL™, em que o revestimento do fármaco compreende cloridrato de Ondansetrona, hipromelose e plasACRYL™, e em que o segundo revestimento de selagem compreende hipromelose e plasACRYL™ T20.

[007] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma forma de dosagem oral sólida que inclui um núcleo que compreende uma matriz de polímero não iônico, uma primeira quantidade de um primeiro fármaco antiemético ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo disperso dentro da matriz, e um sal do mesmo disperso dentro da matriz; um primeiro revestimento de selagem envolvendo o núcleo, em que o primeiro revestimento de selagem é constituído por meio de uma matriz de polímero não iônico; e uma camada imediata de fármaco de liberação que envolve o primeiro revestimento de selagem, em que a camada de fármaco de liberação imediata compreende um polímero não iônico e uma segunda quantidade de um segundo fármaco antiemético ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo disperso nele, em que a camada de fármaco é suficientemente concebida para libertar a segunda quantidade do fármaco antiemético durante um período de, pelo menos, 1 hora, em que a forma de dosagem oral sólida é suficientemente concebida para libertar o primeiro valor do primeiro fármaco antiemético e a segunda quantidade do segundo fármaco antiemético durante um período mí-

nimo de 16 horas.

[008] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma forma de dosagem oral sólida que inclui um núcleo que compreende hipromelose, 18 mg de Ondansetrona, ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona da mesma, e citrato de sódio anidro; um primeiro revestimento de selagem envolvendo o núcleo e que compreende hipromelose; e uma camada de fármaco de liberação imediata que envolve o primeiro revestimento de selagem e que compreende hipromelose e 6 mg de Ondansetrona, ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona da mesma, a camada de fármaco de liberação imediata suficiente para libertar o Ondansetrona ao longo de um período de pelo menos 1 hora, em que o quantidade total de Ondansetrona na forma de dosagem é libertada ao longo de 24 horas.

[009] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma forma de dosagem oral sólida que inclui um núcleo que compreende uma matriz de polímero não iônico, uma primeira quantidade de Ondansetrona ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona da mesma, disperso dentro da matriz, e um sal do mesmo disperso dentro a matriz; um primeiro revestimento de selagem envolvendo o núcleo, em que o primeiro revestimento de selagem é constituído por meio de uma matriz de polímero não iônico; e uma camada imediata de fármaco de liberação que envolve o primeiro revestimento de selagem, em que a camada de fármaco de liberação imediata compreende um polímero não iônico e uma segunda quantidade de Ondansetrona ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona do mesmo nele disperso, em que a forma de dosagem dos sólidos orais resulta em um perfil de dissolução de Ondansetrona in vitro, quando medida em um aparelho de dissolução do tipo de 2 pás, a 37°C em solução aquosa contendo água destilada a 50 rpm, que

apresenta: a) desde cerca de 20% a 50% do Ondansetrona total é libertado após duas e hora e meia de medição do aparelho; b) desde cerca de 50% a 70% do total de Ondansetrona é libertado depois de cinco horas de medição no aparelho; e c) não menos do que cerca de 90% do total de Ondansetrona é libertado após quinze horas de medição no aparelho.

[0010] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma preparação embalada farmacêutica que inclui uma pluralidade de formas de dosagem sólidas orais da presente invenção em um recipiente selado e instruções para administrar as formas de dosagem por via oral para a prevenção de efeitos de náuseas e vômitos.

[0011] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma preparação farmacêutica que inclui uma pluralidade de formas de dosagem sólidas orais da presente invenção, cada um em uma caixa vedada discreta, e instruções para a administração das formas de dosagem por via oral para efetuar a prevenção de náuseas e vômitos.

[0012] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrito um método para o controle de náusea e vômitos que compreende a administração de uma forma de dosagem sólida da presente invenção a um paciente, em que as náuseas e vômitos são controlados após uma quantidade de Ondansetrona ter sido libertada a partir da forma de dosagem sólida, ter atingido a circulação sistêmica do paciente, e ter sido absorvida pelo paciente.

[0013] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrito um método para reduzir os efeitos colaterais do tratamento de quimioterapia, que compreende a administração de uma forma de dosagem sólida da presente invenção a um paciente, em que os efeitos colaterais incluindo náusea e vômitos são reduzidos após uma quantidade de Ondansetrona ter sido libertada a partir da forma de dosagem

sólida, ter sido absorvida pelo paciente, e ter atingido a circulação sistêmica do paciente.

[0014] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrito um método para reduzir os efeitos colaterais da doença do movimento que compreende a administração de uma forma de dosagem sólida da presente invenção a um paciente, em que os efeitos colaterais incluindo náusea e vômitos são reduzidos após uma quantidade de Ondansetrona ter sido libertada a partir da forma de dosagem sólida, ter sido absorvida pelo paciente, e ter atingido a circulação sistêmica do paciente.

[0015] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrito um método para reduzir os efeitos colaterais dos anestésicos que compreende a administração de uma forma de dosagem sólida da presente invenção a um paciente depois de o paciente ter sido exposto a um anestésico, em que os efeitos colaterais incluindo náusea e vômitos são reduzidos depois uma quantidade de Ondansetrona ter sido libertada a partir da forma de dosagem sólida, ter sido absorvida pelo paciente, e ter atingido a circulação sistêmica do paciente.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0016] As modalidades presentemente descritas serão de uma maneira adicional explicadas com referência aos desenhos anexos. Os desenhos não são mostrados necessariamente à escala, com ênfase em vez de serem colocados de uma forma geral ilustrando os princípios das modalidades presentemente descritas.

[0017] A Figura 1 ilustra os perfis de dissolução de Ondansetrona a partir de duas modalidades das formas de dosagem sólidas de liberação prolongada da presente invenção tal como medido usando um sistema USP de dissolução de tipo 2 (pá) a 50 rpm, a uma temperatura de  $37 \pm 0.5^{\circ}$  com água destilada como um meio de dissolução.

[0018] A Figura 2 ilustra o perfil de dissolução de Ondansetrona a

partir de uma modalidade de uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada da presente invenção tal como medido usando um sistema USP de dissolução de tipo 2 (pá) a 50 rpm, a uma temperatura de  $37 \pm 0.5^{\circ}$  com HCl a 0,1 N e pH 6,8 tampão de fosfato como um meio de dissolução.

[0019] A Figura 3 ilustra o perfil de dissolução de Ondansetrona a partir de uma modalidade de uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada da presente invenção tal como medido usando um sistema USP de dissolução de tipo 2 (pá) a 50 rpm, a uma temperatura de  $37 \pm 0.5^{\circ}$  com HCl a 0,1 N e pH 6,8 tampão de fosfato como um meio de dissolução.

[0020] A Figura 4 ilustra os perfis de dissolução de Ondansetrona a partir de uma modalidade de uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada da presente invenção tal como medido usando um sistema USP de dissolução de tipo 2 (pá) a 50 rpm, a uma temperatura de  $37 \pm 0.5^{\circ}$  com meios fisiologicamente relevantes dentro uma gama de 1,2 a 7,2, níveis aproximados de pH encontrados através do trato GI.

[0021] A Figura 5 ilustra a concentração plasmática média medida contra o perfil de tempo de Ondansetrona, derivado a partir da administração de várias modalidades de formas de dosagem sólidas de libertação prolongada da presente invenção e um produto de referência.

[0022] A Figura 6 ilustra a concentração média In-transformada contra o perfil de tempo de Ondansetrona, derivada a partir da administração de várias modalidades de formas de dosagem sólidas de libertação prolongada da presente invenção e um produto de referência.

[0023] A Figura 7 ilustra a concentração plasmática medida da média linear contra o perfil de tempo de produto de teste no dia 1, derivado da administração de uma modalidade de uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada da presente invenção e um pro-

duto de referência.

[0024] A Figura 8 ilustra a concentração plasmática medida da média linear contra o perfil de tempo de produto de teste no dia 2, derivado da administração de uma modalidade de uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada da presente invenção e um produto de referência.

[0025] A Figura 9 ilustra a concentração média In-transformada contra o perfil de tempo de produto de teste no dia 1, derivado da administração de uma modalidade de uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada da presente invenção e um produto de referência.

[0026] A Figura 10 ilustra a concentração média In-transformada contra o perfil de tempo de produto de teste no dia 2, derivado da administração de uma modalidade de uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada da presente invenção e um produto de referência.

[0027] A Figura 11 ilustra o perfil global linear da concentração plasmática medida da média contra perfil de tempo de produto de teste e do produto de referência, do derivado da administração de uma modalidade de uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada da presente invenção e do produto de referência.

[0028] A Figura 12 ilustra o perfil total In-transformado da concentração plasmática medida da média contra perfil de tempo de produto de teste e do produto de referência, do derivado da administração de uma modalidade de uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada da presente invenção e do produto de referência.

[0029] Enquanto as Figuras acima identificadas apresentam as modalidades presentemente descritas, outras modalidades são também contempladas, tal como referido na discussão. Esta descrição apresenta as modalidades ilustrativas por meio de representação e

não como limitação. Numerosas outras modificações e modalidades podem ser concebidas por meio das pessoas que são versadas na técnica que se inserem no escopo e do espírito dos princípios das modalidades presentemente descritas.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

[0030] Como usados na presente invenção os termos seguintes têm as definições estabelecidas abaixo.

[0031] "Hidropatia" refere-se a uma escala de características de solubilidade combinando hidrofobia e hidrofília de aminoácidos. Mais particularmente, este termo refere-se a uma escala deslizante, similar a uma escala de pH, que atribui valores relativos que representam o saldo relativo entre componentes hidrofóbicos e hidrofílicos de um aminoácido. Uma escala típica é apresentada na Pliska et al., J. Chromatog. 216, 79, 1981, intitulado Relative Hydrophobic Character de Aminoácido side Chains, em que a glicina tem um valor de 0, representando um saldo relativamente igual entre os componentes hidrofóbicos e hidrofílicos e podem ser referidos como relativamente 'neutral', 'balanceado', 'ligeiramente hidrofílico'; ou fracamente 'hidrofóbico', isoleucina tem um valor positivo de 1,83 e é fortemente hidrofóbico, e no extremo oposto da escala, o ácido aspártico tem um valor negativo de -2.15 e pode ser caracterizado como fortemente hidrofílico. Uma tal escala e as características de hidropatia na presente invenção descritas são bem conhecidas e compreendidas por meio das pessoas que são versadas na técnica.

[0032] "Monolítico" refere-se a comprimidos que não necessitam de múltiplas camadas, formas especiais, compartimentos osmóticos e/ou revestimentos especializados, tipicamente sem juntas ou junções, e são capazes de serem prensados em comprimidos em um equipamento moderno de alta velocidade.

[0033] O termo "bimodal" como usado na presente invenção refe-

re-se aos perfis de libertação do fármaco bimodal (libertação rápida/libertação lenta).

[0034] Um "antagonista de serotonina" ou "antagonista do receptor de 5-HT<sub>3</sub>" refere-se a uma classe de medicamentos úteis na prevenção e alívio de náuseas e vômitos causados pela quimioterapia e anestesia. Acredita-se que os antagonistas da serotonina funcionam através do bloqueio dos efeitos da serotonina, que é produzido no cérebro e do estômago. Os antagonistas do receptor de 5-HT<sub>3</sub> eficazes no tratamento de emese induzido por quimioterapia incluem, mas não estão limitados a, dolasetrona, granisetrona, Ondansetrona, palonosetrom, tropisetrona.

[0035] As formas de dosagem sólidas de libertação prolongada são fornecidas. Mais particularmente, a presente descrição refere-se a formas de dosagem sólidas de libertação prolongada bimodais para a prevenção da quimioterapia induzida de náuseas e vômitos. Em uma modalidade, uma forma de dosagem sólida de libertação prolongada inclui uma parte interna, em que a parte interna compreende uma primeira dose de Ondansetrona; um primeiro revestimento, em que o primeiro revestimento de maneira direta encapsula a porção interna da forma de dosagem sólida; uma camada de revestimento do fármaco, em que o revestimento de camada de fármaco encapsula de maneira direta o primeiro revestimento, em que a camada de revestimento do fármaco compreende uma segunda dose de Ondansetrona, em que a camada de revestimento do fármaco é, pelo menos, 4%, em peso, da forma de dosagem sólida, em que o segunda dose é igual a pelo menos 15%, em peso, de uma dose total de Ondansetrona na forma de dosagem sólida, e em que a primeira dose é igual à dose total menos a segunda dose; e um segundo revestimento, em que o segundo revestimento encapsula de maneira direta o revestimento de camada de fármaco, em que a parte interna tem uma solubilidade em água de X,

em que o primeiro revestimento, o revestimento de camada de fármaco, e o segundo revestimento tem uma solubilidade em água de pelo menos Y, e em que X é menos de Y. Em uma modalidade, a forma de dosagem sólida de liberação prolongada é capaz de produzir uma explosão de cerca de 25% de Ondansetrona, seguida por uma liberação de ordem zero do Ondansetrona restante durante um período de entre 16 a 20 horas. Em uma modalidade, a forma de dosagem sólida de liberação prolongada é capaz de produzir uma explosão de cerca de 25% de Ondansetrona, seguida por uma liberação de ordem zero do Ondansetrona restante durante um período de entre 20 a 30 horas.

[0036] Em uma modalidade, uma forma de dosagem sólida da presente invenção inclui as formas de dosagem orais tais como comprimidos, cápsulas, grânulos. Em uma modalidade, uma forma de dosagem sólida da presente invenção é uma forma de dosagem retal, tais como supositórios.

### Ondansetrona

[0037] Ondansetrona é um agente antiemético eficaz que tem melhorado muito a qualidade de vida dos pacientes submetidos à quimioterapia. A dose habitual para os pacientes administrados varia entre 8 mg, 16 mg, 24 mg ou 32 mg por dia, administrada uma vez por dia ou em doses divididas. Ondansetrona exibe ação central e/ou periférica por de preferência bloquear os receptores de 5-HT<sub>3</sub> serotonina. Cloridrato de Ondansetrona (HCl) é o di-hidrato, a forma racêmica de Ondansetrona. O Ondansetrona tem a fórmula empírica C<sub>18</sub> H<sub>19</sub> N<sub>3</sub>O · HCl · 2H<sub>2</sub>O, representando um peso molecular de 365,9. Ondansetrona HCl di-hidrato é um sólido branco a quase branco em pó que é solúvel em água e uma solução salina normal.

### **Porção Interna ("núcleo") de formas farmacêuticas sólidas de uma modalidade da presente invenção**

[0038] Como um comprimido passa através do trato digestivo hu-

mano, ele é submetido a valores de pH que variam de cerca de 1,5 a cerca de 7,4. A saliva da boca tem um pH neutro, o estômago tem um pH variando entre cerca de 1,5 a 4,0, e o pH dos intestinos transporta um pH entre cerca de 5,0 a 7,5. Para se aproximar de um fármaco liberação de ordem zero, a dissolução do fármaco deve ser independente do pH no meio ambiente circundante. A porção interna ("núcleo") de uma forma de dosagem da presente invenção pode aproximar-se de zero a fim de entrega de um fármaco.

#### Porção Interna - Plataforma para eletrólitos

[0039] Em uma modalidade, a porção interna ("núcleo") é composta por uma matriz hidrofílica inchável, na qual está disposto um agente ativo farmacologicamente ("API") e um ou mais eletrólitos. O "núcleo do eletrólito" é uma formulação de liberação lenta ("SR"). O um ou mais eletrólitos, quer em combinação com a API ou outro sal por meio da reação em meio aquoso, provoca uma reação de endurecimento da matriz. A taxa de difusão para o exterior é controlada expondo a porção interna a um meio aquoso. Isto por sua vez provoca uma reação de endurecimento para ocorrer de uma maneira dependente do tempo a partir dos limites exteriores no sentido dos limites interiores da porção interna; o produto da reação endurecido, por sua vez, apresenta os limites em difusão para o exterior do API como a entrada para o interior do meio aquoso provocando um endurecimento progressivo dos limites exteriores da porção interna de uma direção para o interior do núcleo.

[0040] A porção interna emprega o fenômeno da química coloidal de "salgamento" para moderar o inchaço e a erosão cinética de uma matriz de polímero não iônico contendo o API e um ou mais eletrólitos. A presença destes compostos eletrolíticos, sob a forma de sais ionizáveis permite que os canais de difusão não retráteis venham a se formar; agentes de canais de acesso usados no passado não foram ioni-

záveis, por conseguinte, os canais de difusão eram imprevisíveis os quais conduzem os perfis de libertação com pobre e falta de controle. Os eletrólitos também contribuem para um micro-ambiente de contração dentro do comprimido, cujo pH é mediado por meio do pKa do eletrólito, assim aumentando ou suprimindo a solubilidade do próprio API. Como os hidratos de matriz, os eletrólitos e polímero competem para a água da hidratação com o API, resultando em uma taxa de libertação programável. A porção interna é, dessa maneira, capaz de ordem zero, a libertação independente do pH de uma API para até 24 horas, sem ter em conta a solubilidade do API em si.

[0041] Através de processos de interação/complexação/molecular iônica e/ou uma auto associação entre um fármaco e um eletrólito ou as combinações de eletrólito/fármaco, um polímero inchável homogeneamente dispersos, tais como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), modifica a dinâmica da matriz da taxa e erosão de inchaço do polímero intumescível, de acordo com variações em um ambiente externo de pH variando entre cerca de 1,5 a 7,0. Estas interações resultam em endurecimento da matriz controlada. Esse endurecimento é responsável pelo controle das taxas de erosão/dissolução de polímero e de libertação do fármaco. Por concepção, o solvente penetra no limite do comprimido e uma interação inicial rápida entre o fármaco e eletrólito incorporado na matriz polimérica faz com que ocorra o endurecimento imediato do limite externa do comprimido, a velocidade de endurecimento de forma consistente diminui na direção do centro do núcleo de matriz em um tempo-forma dependente ao longo de um longo período de tempo (por exemplo, 24 horas).

[0042] O diferencial de taxa de endurecimento é o princípio da matriz de condução na porção interna, que é dependente e controlada pela velocidade de entrada de líquido para a porção interna do núcleo. Com a diminuição dependente do tempo em simultâneo da integridade

da camada de gel, a velocidade de difusão do fármaco diminui. Este fenômeno compensa o aumento no comprimento do caminho de difusão e a diminuição da área de superfície do núcleo o qual surge a partir da propriedade de inchamento do polímero. Dessa maneira, melhor controlado, de um modo preferido de ordem zero, a liberação do fármaco é alcançada. O processo de liberação do fármaco pode ser adaptado para um máximo de 24 horas. O controle das mudanças da dureza no núcleo e a sincronização da borracha/inchaço da frente e de recuo descrito dos limites de fase, bem como a erosão do limite dianteiro da dissolução (ou seja, a erosão do limite do comprimido) resulta na liberação controlada de fármacos, incluindo de preferência a cinética de ordem zero. Opcionalmente, o endurecimento de matriz polimérica também é facilmente alcançável por meio da interação dupla de sal. Esta combinação dupla de sal também é uniformemente dispersa na matriz polimérica, o qual através da interação/complexação/molecular iônica e/ou auto associação, aumenta a força relativa e rigidez da matriz, o que resulta na liberação controlada de fármacos com um mecanismo similar ao descrito anteriormente.

[0043] Um material de matriz hidrofílica útil na porção interna é HPMC K4M. Este é um polímero hidrofílico não iônico inchável fabricado por "The Dow Chemical Company" com o nome comercial "Methocel". K4M HPMC também é abreviado como HPMC K4MP, em que o "P" refere-se a éter de celulose premium concebido para formulações de liberação controlada. O "4" na abreviatura sugere que o polímero tem uma viscosidade nominal (2% em água) de 4000. A porcentagem de grupos metoxila e hidroxipropila são 19 a 24 e 7 a 12, respectivamente. Na sua forma física, HPMC K4M é um pó que flui livremente, esbranquiçado, com um limite de tamanho de partícula de 90% < 100 malha tela. Existem outros tipos de HPMC K100LVP tais como, K15MP, K100MP, E4MP e E10MP CR com viscosidades nominais de

100, 1500, 100000, 4000 e 10000 respectivamente.

[0044] Uma vez que a porção interna é constituída por uma matriz não covalentemente ligada, o processo de fabricação é um processo fundamentalmente de duas etapas de mistura a seco e compressão direta.

[0045] Em uma modalidade, um sal é disperso na matriz a uma concentração na gama de cerca de 50% a cerca de 100% em peso da matriz polimérica. Em uma modalidade, o sal é selecionado a partir de um ou dois membros do grupo que consiste em cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, citrato de sódio, bissulfato de sódio, sulfito de sódio, sulfato de magnésio, cloreto de cálcio, cloreto de potássio, e carbonato de sódio.

[0046] Acredita-se que uma interação entre o fármaco e o sal forma um complexo na matriz dilatável envolvendo em forma de camadas, porque ocorre de um modo dependente do tempo como o meio dissolvente para a libertação do fármaco penetra no comprimido para o interior. Da mesma forma, uma vez que o catalisador para a iniciação da libertação do fármaco é a entrada de líquidos, também é a taxa de libertação de fármaco controlada por meio do endurecimento progressivo para dentro do complexo do sal.

[0047] Um sistema binário de sal (por exemplo, cloreto de cálcio e carbonato de sódio) pode também ser usado, caso em que a reação de endurecimento pode ser uma função de interação entre os sais. O cloreto de cálcio pode ser incorporado de modo a formar um complexo com carbonato de sódio. Com esta combinação, os produtos da reação são o carbonato de cálcio insolúvel e solúvel do canal anterior, o cloreto de sódio. Por isso, o carbonato de cálcio incorpora-se na matriz de polímero, inicia endurecimento e dissolve-se lentamente com a entrada de líquido e a subsequente criação de canais de difusão de fármaco difundindo-se para fora. De um modo semelhante, outras combi-

nações binárias de sal exibem comportamento de "endurecimento/desendurecimento" dependente do tempo.

[0048] A quantidade de sal a ser usada pode ser determinada tendo em consideração a solubilidade do fármaco, a natureza do polímero e do grau de endurecimento da matriz desejada. No caso do cloridrato de dilitiazina em uma matriz de HPMC, 100 mg de bicarbonato de sódio proporciona matriz adequada de endurecimento para a libertação controlada de ordem zero, ao passo que no caso da mesma quantidade de fármaco em um polímero diferente, tais como óxido de polietileno, 50 mg de bicarbonato de sódio parece a ser ideal para a realização de controlada liberação de ordem zero.

[0049] O ingrediente farmacologicamente ativo pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em aprepitant (Emend), Dexametasona, Dolasetron (Anzemet), dronabinol (Marinol), Droperidol (Insapsine), granisetron (Kytril), haloperidol (Haldol), Metilprednisolona (Medrol), metoclopramida (Reglan), Nabilane (Cesamet), Ondansetrona (Zofran), Palonossetrom (Aloxi), Proclorperazina (Procomp), e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, ou as combinações dos mesmos.

[0050] Em uma modalidade, a parte interna de uma forma de dosagem sólida da presente invenção é uma matriz polimérica dilatável hidrofílica tendo disperso dentro da matriz uma quantidade farmacologicamente eficaz de pelo menos um antagonista da serotonina e cujo grau de solubilização é substancialmente independente do pH ao longo de um pH a gama de pH 1,5 a pH 0,5 e 7, um sal inorgânico, em que o sal inorgânico está presente em uma concentração na gama de 50% a 100% em peso da matriz polimérica. Em uma modalidade, o sal inorgânico é o citrato de sódio. Em uma modalidade, a matriz hidrofílica representa polimérico dilatável óxido de polietileno ou de hidroxipropilmetilcelulose.

[0051] Uma porção interna tal como descrito acima pode ser preparada por meio de um processo tal como descrito na Patente US N .: 6.090.411, que é incorporado na presente invenção por meio de referência, com os ensinamentos descritos na presente invenção.

#### Porção Interna - Plataforma de Aminoácidos

[0052] Em uma modalidade, a porção interna ("núcleo") é constituída por meio de um polímero hidrofílico extragranular no qual é disperso de uma pluralidade de grânulos de uma API, granulada com pelo menos um aminoácido, e um polímero intragranular. O "núcleo de aminoácidos" ou "núcleo AA" é uma libertação lenta ("SR") de formulação. Os grânulos são dispersos dentro de um polímero hidrofílico extragranular para formar uma matriz monolítica. O polímero extragranular mais rapidamente hidrata em relação ao polímero intragranular. A rápida hidratação dos polímeros extragranulares auxilia na aproximação de um perfil de libertação do fármaco linear e facilita a perto de 100% de dissolução, enquanto que se prolonga a duração da libertação e reduz o efeito de rebentamento frequentemente encontrado com as formas de dosagem de libertação prolongadas. Embora a taxa de libertação linear possa ser adaptada para se ajustar às necessidades de cada aplicação, a seleção dos polímeros para diferentes velocidades de dissolução, tal como é entendido por meio de uma pessoa que é versada na técnica, um tempo de libertação de 12 a 24 horas é a mais preferida.

[0053] O polímero é intragranular combinado com uma API, e pelo menos um aminoácido para formar grânulos. O polímero intragranular pode ser um ou mais dos seguintes: acetato de polivinila, um polissacarídeo de galactomanano, tal como hidroxipropil-guar, goma de guar, goma de alfarroba, pectina, goma de acácia, goma de tragacanto, goma karaya, éteres de celulose tais como hidroxipropilmetil celulose (HPMC) , bem como outras gomas e éteres de celulose a serem esco-

lhidos por meio de uma pessoa que é versada na técnica para a propriedades consistentes com o ensinamento da presente invenção. Em uma modalidade, o polímero é um polissacarídeo intragranular galactomanano tais como goma de guar (com uma gama de viscosidade de 75-6000 cps para uma solução a 1% a 25°C em água e um tamanho de partícula 10 a 300µm).

[0054] O polímero intragranular na porção interna está presente em quantidades entre 4% e 45% do peso total da forma de dosagem. O tipo específico de polímero intragranular e a quantidade de polímero intragranular usado é escolhido em função da taxa desejada de liberação do fármaco, a viscosidade do polímero, a carga de fármaco desejada, e a solubilidade do fármaco. O polímero intragranular hidrata menos rapidamente do que o polímero extragranular. A diferença relativa em velocidades de hidratação entre os dois polímeros cria um polímero intragranular menos viscoso e um polímero extragranular mais viscoso. Ao longo do tempo, a diferença em viscosidade contribui para a erosão contínua e desintegração da forma de dosagem sólida.

[0055] Os aminoácidos são úteis nesta modalidade por meio de duas razões principais. Em primeiro lugar, os aminoácidos são um fator na determinação da viscosidade dos polímeros. Como observado acima, ao longo do tempo a diferença na viscosidade entre os polímeros extragranulares e intragranular contribui para a erosão contínua e a desintegração do núcleo, facilitando a cerca de 100% de liberação do fármaco. Outro aspecto importante de se utilizar um aminoácido no grânulo é que a hidropatia do aminoácido pode ser explorada para modular a solubilidade e a liberação de um fármaco.

[0056] Dessa maneira, o aminoácido é selecionado para as características de hidropatia dependendo das características de solubilidade do composto ativo. Quando o composto é, pelo menos, moderadamente solúvel em água, que é, por exemplo, fracamente solúvel, solúvel ou

tem um maior nível de solubilidade, tal como definido pela Farmacopeia dos Estados Unidos, um aminoácido é usada que tem um saldo relativamente igual entre os componentes hidrofílicos e hidrofóbicos, ou seja, é neutro ou equilibrado ou nas proximidades de neutralidade, ou é relativamente mais fortemente hidrofílico.

[0057] Por exemplo, a dissolução e libertação de fármacos ionizáveis solúveis ou pouco solúveis, tais como o verapamil HCl pode ser controlada através da inclusão de um ou mais aminoácidos nos grânulos. Sem subscrever uma teoria particular de libertação de fármaco e de dissolução, acredita-se que a natureza do processo de granulação é tal que à medida que os componentes da formulação entram em contato molecular próximo, a granulação reduz a área de superfície disponível das partículas, reduzindo assim a taxa inicial de hidratação. Nas formulações granuladas, existe tempo suficiente para que o grupo carboxila de aminoácidos ( $\text{COOH}^-$ ) e grupos amino ( $\text{NH}_2/\text{NH}_3^+$ ) para interagir com grupos hidroxila sobre o polímero, mediando assim o intumescimento, a viscosidade e as propriedades de gel do polímero e exercendo assim o controle sobre o inchaço mediado da difusão de fármacos. Simultaneamente, os grupos carboxila de aminoácidos também podem interagir com substituintes polares adequados na molécula de fármaco, tais como, aminas secundárias ou terciárias. Além disso, a natureza hidrofílica e iônica de aminoácidos resulta na sua extensa hidratação em solução aquosa. Por conseguinte, o aminoácido promove a erosão, mas também compete com ambos o polímero e o fármaco para absorção necessária para a hidratação e a dissolução de água.

[0058] No entanto, quando o composto ativo é inferior a pouco solúvel, incluindo os compostos ativos que são ligeiramente solúveis a insolúveis, uma combinação de pelo menos dois aminoácidos é usada, um dos quais é fortemente hidrofóbico, o outro dos quais é relativa-

mente mais hidrofílico do que o componente hidrofóbico, ou seja, cerca de neutro ou equilibrado para fortemente hidrofílico.

[0059] O componente do aminoácido dos grânulos pode compreender qualquer  $\alpha$ -amino- ou  $\beta$ -aminoácidos farmacologicamente aceitáveis ou, sais de  $\alpha$ -amino- ou  $\beta$ -aminoácidos, ou qualquer combinação dos mesmos. Exemplos de  $\alpha$ -aminoácidos adequados são a glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, prolina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, serina, treonina, cisteína, asparagina, e glutamina. Um exemplo de um  $\beta$ -aminoácido é  $\beta$ -alanina.

[0060] O tipo de aminoácidos usado nesta modalidade da porção interna pode ser descrito como hidrofílicos, hidrofóbicos, sais de aminoácidos hidrofílicos ou hidrofóbicos, ou qualquer combinação dos mesmos. Os aminoácidos hidrofóbicos adequados para utilização incluem, mas não estão limitados a, iso-leucina, fenilalanina, leucina e valina. Além disso, os aminoácidos hidrofílicos, tais como glicina, aspartato e glutamato podem ser usados no grânulo. Em última análise, qualquer aminoácido, e qualquer aminoácido em combinação com um outro aminoácido, pode ser empregue na presente invenção para melhorar a solubilidade de um fármaco. Para uma lista detalhada de aminoácidos que podem ser usados na presente invenção e a hidropatia de cada um, vide Albert L. Lehninger et al., Principles de Biochemistry 113 (2a ed. Worth Publishers 1993).

[0061] O tipo e quantidade de aminoácidos podem ser escolhidos dependendo da carga de fármaco desejada, a taxa desejada de liberação do fármaco, e a solubilidade do fármaco. O aminoácido na forma de dosagem é tipicamente entre 4% e 45% do peso total da forma de dosagem. No entanto, a quantidade de aminoácido é de um modo preferido entre 11% e 29% em peso da forma de dosagem total.

[0062] Os grânulos podem ser opcionalmente misturados com um

material de revestimento, por exemplo estearato de magnésio ou outros derivados hidrófobos do ácido esteárico. A quantidade de material de revestimento usada pode variar de 1% a 3% do peso total da forma de dosagem. Normalmente, o estearato de magnésio é usado para facilitar o processamento, por exemplo, como um auxiliar de escoamento, mas na presente invenção o estearato de magnésio tem o benefício adicional de retardamento da dissolução, devido à natureza hidrofóbica do material de revestimento. Portanto, o estearato de magnésio pode ser usado para ajustar ainda mais a solubilidade da forma de dosagem e ainda mais a libertação do fármaco a partir dos grânulos de retardo.

[0063] Para melhorar as propriedades mecânicas e/ou para influenciar a taxa de libertação do fármaco adicional, os grânulos podem também conter pequenas quantidades de agentes de enchimento farmacêuticos inertes e agentes ligantes/granulação como é convencional na técnica. Exemplos de agentes de enchimento farmacêuticos inertes incluem: lactose, sacarose, maltose, maltodextrinas, dextrinas, amido, celulose microcristalina, frutose, sorbitol, fosfato de di- e tricálcio. Exemplos de agentes de granulação/ligantes incluem amido, metilcelulose, hidróxi propil- ou hidróxi propilmetil celulose, carboximetil celulose de sódio, ou polivinilpirrolidona, goma de acácia, tragacanto e sacarose. Outros agentes de enchimento apropriados podem também ser empregues como entendido por meio de uma pessoa que é versada na técnica. Dependendo das propriedades do fármaco física e/ou química, um procedimento de granulação por via úmida (quer usando um fluido de granulação aquoso ou orgânico) ou um procedimento de granulação a seco (por exemplo, slugging ou compactação por rolos) podem ser empregues.

[0064] Após a granulação do composto farmacologicamente ativo, o polímero intragranular, aminoácidos, e agentes de enchimentos, opci-

onalmente, e materiais de revestimento hidrofóbicos, o granulado são então misturados com e disperso em um polímero extragranular.

[0065] O polímero extragranular pode ser um ou mais dos seguintes: óxido de polietileno, um polissacarídeo de galactomanano, tal como hidroxipropil-guar, goma de guar, goma de alfarroba, pectina, goma de acácia, goma de tragacanto, goma karaya, éteres de celulose, tais como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), bem como outras gomas e éteres de celulose a serem escolhidas por meio de uma pessoa que é versada na técnica para a propriedades consistentes com o ensinamento da presente invenção. O polímero extragranular pode ser um polissacarídeo de galactomanano tais como goma de guar (com uma gama de viscosidade de 75 a 6000 cps para uma solução a 1% a 25°C em água e um tamanho de partícula 10 a 300µm). Como observado acima, o polímero extragranular deve hidratar rapidamente e atingir um nível elevado de viscosidade em um período de tempo mais curto em relação ao polímero intragranular.

[0066] A diferença nas taxas de hidratação entre o polímero extragranular e polímero intragranular é conseguida por meio dos três meios principais, (1) por meio da escolha dos polímeros com base em diferenças de tamanho das partículas, (2) por meio da escolha de polímeros com base em diferenças no peso molecular e composição química e (3) por meio da escolha de polímeros à base de uma combinação de (1) e (2). Embora esta descrição centra-se principalmente em polímeros escolhidos para diferenças de tamanho das partículas, é possível alcançar os resultados da presente invenção usando um polímero intragranular com um peso molecular diferente e/ou a composição química do que o polímero extragranular. Por exemplo, óxido de polietileno pode ser usado como o polímero intragranular e goma de guar como o polímero extragranular.

[0067] O tamanho das partículas é outra característica de goma de

guar comercial, uma vez que as partículas mais grossas asseguram a dispersão rápida, enquanto que as partículas mais finas são ideais para a hidratação rápida. Por conseguinte, a fim de alcançar o resultado desejado da presente invenção. Em uma modalidade, as partículas mais finas são usadas para o polímero extragranular e as partículas finas são menos usados para as partículas de polímero intragranulares. A brochura por Hercules Incorporated, intitulada "Supercol® Guar Gum, 1997" contém as propriedades típicas de goma de guar de diferentes tipos e tamanhos de partículas. Outros polímeros extragranulares rapidamente hidratantes que podem ser usados incluem: óxido de polietileno (PEO), éteres de celulose e polissacarídeos, tais como hidroxipropil-guar, pectina, goma de acácia e goma adragante, goma karaya, misturas dos polímeros acima mencionados e quaisquer outros polímeros para serem escolhidos por meio das pessoas que são versadas na técnica para a propriedades consistentes com o ensinamento da presente invenção. As quantidades e os tipos de polímero extragranular são escolhidos dependendo da carga de fármaco desejada, a taxa de libertação de fármaco e a solubilidade do fármaco. Uma gama de cerca de 4 a 47% (em peso total do comprimido) de polímero extragranular foi encontrada para ser praticável, mas uma gama de cerca de 15% a 47% é particularmente preferida.

[0068] Uma quantidade terapêutica de API, por exemplo, até cerca de 75% do peso total da forma de dosagem, pode ser incluída na parte interna. Com esta carga de fármaco, a parte interna se aproxima de um perfil de libertação linear, com um mínimo de, ou eliminação de, efeito de rebentamento. No entanto, se desejado, ou meio das pessoas que são versadas na técnica, o polímero extragranular pode conter quantidades adicionais do composto farmacologicamente ativo para conseguir uma libertação mais rápida de fármaco ou um efeito de rebentamento induzido, bem como conter os aminoácidos para mediar a

dissolução do composto farmacologicamente ativo, tal como descrito acima.

[0069] A forma oral de dosagem em comprimido de libertação prolongada, opcionalmente pode ser revestida com polímeros, plastificantes, opacificantes e corantes, como é convencional na técnica.

[0070] Em uma modalidade, a parte interna de uma forma de dosagem sólida da presente invenção é (1) uma pluralidade de grânulos que compreende (a) pelo menos um antagonista da serotonina; (b) pelo menos um aminoácido; e (c) um polímero intragranular; o polímero intragranular que compreende 4% a 45% da forma de dosagem total, em peso e, (2) um polímero extragranular hidrofílico em que os grânulos são dispersos, o polímero extragranular que compreende 4% a 47% da forma de dosagem total, em peso e sendo mais rapidamente do que a hidratação do polímero intragranular, em que o aminoácido é selecionado para as características de hidropatia dependendo das características de solubilidade do pelo menos um antagonista da serotonina e compreende 11% a 29% da forma de dosagem total, em peso. Em uma modalidade, quando o antagonista de pelo menos uma serotonina é, pelo menos fracamente solúvel em água, o aminoácido tem um saldo relativamente igual entre componentes hidrofóbicos e hidrofílicos ou é relativamente mais hidrofílico uma modalidade, quando o antagonista de pelo menos uma serotonina é inferior fracamente solúvel em água, o aminoácido é uma combinação de pelo menos dois aminoácidos, um dos quais moderadamente ou fortemente é hidrofóbico, o outro dos quais é relativamente mais hidrofílico. Em uma modalidade, o polímero intragranular compreende pelo menos um dos seguintes: acetato de polivinila, um polissacarídeo de galactomanano selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxipropil-guar, goma de guar, goma de alfarroba, pectina, goma de acácia, tragacanto, goma de karaya, ou éteres de celulose. Em uma modalidade, o aminoá-

cido é selecionado a partir do grupo que consiste em: a)  $\alpha$ -aminoácidos b)  $\beta$ -aminoácidos c) uma combinação de aminoácidos  $\alpha$  e  $\beta$ . Em uma modalidade, o  $\alpha$ -aminoácido é pelo menos um membro selecionado a partir do grupo que consiste em glicina, alanina, valina, leucina, iso-leucina, fenilalanina, prolina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, serina, treonina, cisteína, asparagina e glutamina. Em uma modalidade, a combinação de aminoácidos  $\alpha$  e  $\beta$  compreende alanina e, pelo menos, um  $\alpha$ -aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em glicina, alanina, valina, leucina, iso-leucina, fenilalanina, prolina, ácido aspártico, glutâmico ácido, lisina, arginina, histidina, serina, treonina, cisteína, asparagina, e glutamina. Em uma modalidade, o aminoácido é selecionado a partir do grupo que consiste em: a) um aminoácido equilibrado possuindo um saldo relativamente igual entre os componentes hidrofóbicos e hidrofílicos ou um aminoácido relativamente mais hidrofílico, ou b) uma combinação de (i) um aminoácido equilibrado ou um aminoácido relativamente mais hidrofílico e (ii) um aminoácido hidrofóbico. Em uma modalidade, o aminoácido equilibrado compreende glicina. Em uma modalidade, a porção interna compreende glicina e um aminoácido hidrofóbico selecionado a partir de iso-leucina, valina e fenilalanina. Em uma modalidade, a pluralidade de grânulos é misturada com um material de revestimento hidrófobo. Em uma modalidade, o material de revestimento hidrófobo é o estearato de magnésio. Em uma modalidade, o material de revestimento hidrófobo é de 1% a 3% do peso total da forma de dosagem.

[0071] Uma porção interna tal como descrito acima pode ser preparada por meio de um processo tal como descrito na Patente US N .: 6.517.868, que é incorporado na presente invenção por meio de referência, com os ensinamentos descritos na presente invenção.

### **Os Primeiro e Segundo Revestimentos**

[0072] O primeiro revestimento e o segundo revestimento de uma

forma de dosagem sólida de libertação prolongada bimodal da presente invenção são os revestimentos não funcionais que funcionam como auxiliares de processamento. O primeiro revestimento e o segundo revestimento não afetam substancialmente a libertação do API a partir da forma de dosagem. Em uma modalidade, os primeiro e segundo revestimentos compreendem um material hidrofílico. Em uma modalidade, o material hidrofílico é a hipromelose. Em uma modalidade, o Methocel E5 é hipromelose. Em uma modalidade, os primeiro e segundo revestimentos compreendem ainda o aditivo de revestimento plasACRYL™, uma emulsão aquosa de monoestearato de glicerila e citrato de trietila (desenvolvido por Emerson Resources, Inc. de Norristown, PA, EUA). Em uma modalidade, o plasACRYL™ usado nos primeiro e segundo revestimentos é de grau T20. Em uma modalidade, o PlasACRYL™ T20 é uma suspensão aquosa a 20%, contendo um agente anti-aderência, um plastificante e um estabilizador. Hipromelose é um pH de polímero não iônico independente formado por meio da substituição parcial com os grupos O-(2-hidroxipropilada) e O-metilado. Os tipos de hipromelose podem variar em função do grau de substituição, o que afeta a viscosidade. HPMC K4M superior apresenta uma viscosidade de 3550 mPas, enquanto HPMC E5 Premium LV é um polímero de baixo grau de viscosidade, com uma viscosidade de 5 mPas. Hipromelose é solúvel em água fria e forma um líquido viscoso coloidal.

### **Camada de revestimento de fármacos**

[0073] A camada de revestimento de uma camada de medicamento de forma de dosagem sólida de libertação prolongada da presente invenção é uma camada de fármaco de libertação imediata ("IR"). Em uma modalidade, a camada de revestimento do fármaco é suficientemente concebida para produzir uma explosão de cerca de 25% de API, o qual, quando a forma de dosagem sólida é ingerida de forma

oral, iria resultar em cerca de 25% de API a ser libertada no estômago. Em uma modalidade, a camada de revestimento do fármaco, ou da camada de libertação imediata de fármaco, compreende cloridrato de Ondansetrona, hipromelose e plasACRYL™. Em uma modalidade, a hipromelose usado na camada de IR é o Methocel E5.

### **Revestimento entérico - Camadas adicionais**

[0074] Em uma modalidade, uma libertação prolongada da forma de dosagem sólida da presente invenção inclui ainda um revestimento entérico. Em uma modalidade, uma camada de revestimento entérico é posicionada entre o primeiro revestimento e o revestimento de camada de fármaco. Em uma modalidade, a camada de revestimento entérico é EUDRAGIT® L30D-55. Em uma modalidade, a camada de revestimento entérico é EUDRAGIT® FS 30 D. Em uma modalidade, a camada de revestimento entérico é SURETERIC®.

[0075] Os exemplos seguintes são apresentados de modo a proporcionar aqueles que são versados na técnica com uma invenção e descrição completas de como preparar e utilizar a presente invenção descrita, e não se destinam a limitar o escopo daquilo que os inventores consideram como sua invenção nem também tem a intenção de representar que as experiências abaixo são todas ou apenas os experimentos realizados. Têm sido feitos esforços para assegurar exatidão em relação aos números usados (por exemplo, quantidades, temperatura, etc.), mas alguns erros experimentais e desvios devem ser considerados. A menos que seja indicado de, as partes são partes em peso, peso molecular é o peso molecular médio, a temperatura é em graus centígrados, e pressão é ou está próxima da atmosférica.

### **EXEMPLOS**

#### **Exemplo 1 - Fabricação de 18 mg de núcleos internos de Ondansetrona**

#### **Tabela 1. Núcleo interno de Ondansetrona, 18 mg; Núcleo de ami-**

**noácidos ("núcleo AA")**

Item	Ingredientes	% p/p	mg/comprimido	Atual g/lote
1	Ondansetrona HCl	3,83	20,2 †	298,7*
2	Glicina, USP	18,96	100	1327,01
3	Hipromelose, USP (Methocel K15M Premium CR)	18,96	100	1327,01
4	Celulose microcristalina, NF (Avicel® PH-102)	19,84	104,7	1358,2*
5	Hipromelose, USP (Methocel K100 Pre- mium LV)	37,91	200	2654,03
6	Água purificada, USP			1750,0
7	Estearato de magnésio, NF	0,50	2,6	35,0
	<b>Totais</b>	<b>100,00</b>	<b>527,5</b>	<b>7000,00</b>
* base ajustada na potência de API :MMC reduzido ao compensado				
† 20,2mg de Ondansetrona HCl é equivalente a 18mg de Ondansetrona				

[0076] A formulação de aminoácidos ("núcleo AA") foi fabricada com baixa granulação úmida de cisalhamento. A celulose microcristalina Avicel @ PH-102, Ondansetrona HCl, glicina e HPMC K15M foram misturados em uma proporção de misturador V de 1 pé cúbico durante 10 minutos, descarregados e desaglomerado através de um Comil equipado com uma tela de 20 malha. A pré-mistura foi então granulada na D300 Hobart por meio da adição de água à mistura, enquanto se mistura. Depois da água ter sido adicionada, o material foi misturado durante mais 2 minutos. O material foi granulado de forma adequada, mas não excessivamente úmido, por conseguinte, nenhuma água adicional foi adicionada. A massa úmida foi crivada através de uma tela de 8 malha, em seguida, seca em estufa. O granulado seco foi moído usando um Comil com uma tela de 18 malha, misturado com o extragranular HPMC K100LV e lubrificante. A compressão da mistura final foi realizada em uma pressão Kikusui de 36 estação usando as ferramentas ovais modificadas de 0,32"x 0.58".

**Tabela 2. Porção Interna de Ondansetrona, 18mg; Núcleo de eletrólito ("núcleo de eletrólito")**

Item	Ingredientes	% p/p	mg/comprimido	g/lote
1	Ondansetrona HCl	5,39	20,20 †	601,10*
2	Hipromelose, USP (Methocel K4M Premium CR)	26,70	100,00	2670,23
3	Citrato de sódio anidro, USP (granular fino)	13,35	50,00	1335,11
4	Celulose microcristalina, NF (Avicel® PH-102)	54,02	202,30	5340,2*
5	Estearato de magnésio, NF (grau vegetal)	0,53	2,00	53,40
	<b>Totais</b>	<b>100,00</b>	<b>374,50</b>	<b>10000,00</b>

\* base ajustada na potência de API :MMC reduzido ao compensado  
† 20.2mg de Ondansetrona HCl é equivalente a 18mg de Ondansetrona

[0077] A formulação de eletrólitos ("núcleo de eletrólito") foi fabricada por meio da mistura e compressão. Todos os materiais foram testados separadamente através de uma tela manual de 30 malha, carregados em um V misturador e misturados durante 15 minutos, em seguida lubrificados. A compressão foi realizada em uma pressão Kikusui de 36 estação usando as ferramentas ovais modificadas de 0.50" x 0,28".

**Exemplo 2 - Primeiros e Segundos Revestimentos de selagem; Revestimento Opcional Entérico**

**Tabela 3. Fórmula de revestimento de selagem (sub revestimento e revestimento do topo)**

Item	Ingredientes	% p/p	g/lote*
1	Hipromelose ( Methocel E5 )	6,00	109,2
2	PlasACRYL™ T20	0,60	10,92
3	Água purificada	93,40	1699,88
	<b>Total</b>	<b>100,0</b>	<b>1820,00</b>

\* Tamanho do lote é de um revestimento de selo, com ~ 30% de excesso

**Tabela 4. Fórmula de Revestimento Entérico**

item	Ingredientes	% p/p	g/lote *
1	EUDRAGIT® L30D-55 ( 30% de dispersão )	71,22	1365,68
2	PlasACRYL™ T20 (20% de emulsão)	10,68	204,13
3	Citrato de trietila	1,08	21,24
4	Água purificada	17,02	768,86
	<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>2359,91</b>

\* Tamanho do lote inclui 30% de excesso

[0078] A solução de revestimento de selagem foi fabricada dissolvendo o Methocel E5, em água, adicionando depois o PlasACRYL™.

A suspensão de revestimento entérico foi fabricada através da mistura da água, citrato de trietila e PlasACRYL™. A dispersão foi adicionada EUDRAGIT®; a suspensão foi misturada durante 30 minutos, em seguida, através de uma tela de 60 malha. A suspensão ativa foi fabricada por primeiro dissolver o Methocel E5 em água, e dispersando, separadamente, o Ondansetrona na água e homogeneização. A solução foi, em seguida, o Methocel adicionado à suspensão de fármaco, e o PlasACRYL™ foi adicionado.

### Exemplo 3 - Camada de revestimento do fármaco

**Tabela 5. Fórmulas com camada de revestimento do fármaco**

		1	2	3
Ingredientes	% p/p	g/lote*	g/lote*	g/lote*
Ondansetron HCl	2,40	65,82	87,76	83,37
Hipromelose ( Methocel E5 ) USP	3,60	98,72	131,63	0,13
PlasACRYL™ (20% de emulsão)	0,90	24,68	32,91	31,26
Água purificada	93,10	2553,13	3404,18	3233,97
<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>2742,35</b>	<b>3656,47</b>	<b>3473,65</b>

\* Tamanhos de lotes incluem um excedente de 18% para compensar as perdas de fabricação.

[0079] Os comprimidos foram revestidos com os revestimentos necessários como listados nas Tabelas 6 a 8. O ganho de peso foi monitorizado medindo o peso de 50 comprimidos a cada 10 minutos. Devido à disponibilidade de equipamentos, os primeiros dois lotes foram revestidos usando o revestidor de comprimido R & D (O'Hara LabMX). O terceiro lote foi fabricado usando o equipamento de cGMP, que será usado para os fabricantes CTM.

**Tabela 6. Parâmetros de revestimento; produto 1**

Núcleo AA			
O'Hara LabMX	Revestimento de selagem inicial	Revestimento IR	Revestimento do topo final
Carga inicial (kg)	3,956	3,953	4,058
Temperatura de entrada (°C)	61,8 a 62,4	59,9 a 62,5	61,0 a 63,1
Temperatura de saída (°C)	42,5 a 44,1	43,5 a 44,1	42,5 a 45,5
Velocidade Pan (rpm)	12	12	12
Taxa de spray (g/min)	25,3 a 27,0	24,2 a 26,5	22,1 a 27,5
Pressão automatizada (psi)	25	25	25
Fluxo de ar de entrada (cfm)	200	200	200
Ganho de peso final	2,05%	20,9 mg/comprimido	2,09%
Eficiência de revestimento		100%	

**Tabela 7. Parâmetros de revestimento; Produto 2**

<b>Núcleo de eletrólito</b>			
<b>O'Hara LabMX</b>	<b>Revestimento de selagem inicial</b>	<b>Revestimento IR</b>	<b>Revestimento do topo final</b>
Carga inicial	3,745	3,814	3,990
Temperatura de entrada (°C)	60,5 a 62,2	60,0 a 61,4	61,0 a 62,8
Temperatura de saída (°C)	42,4 a 43,8	42,2 a 43,7	42,2 a 44,0
Velocidade Pan (rpm)	12	12	12
Taxa de spray (g/min)	25,1 a 26,8	25,8 a 27,6	24,2 a 30,5
Pressão automatizada (psi)	25	25	25
Fluxo de ar de entrada (cfm)	200	200	200
Ganho de peso final	2,12% (79,4g)	20,2 mg/comprimido	2,23%
Eficiência de revestimento		93%	

**Tabela 8. Parâmetros de revestimento; Produto 3**

<b>Núcleo de eletrólito, Revestimento entérico + Revestimento de topo do fármaco</b>				
<b>Driam Driacoater</b>	<b>revestimento de selagem inicial</b>	<b>Revestimento entérico</b>	<b>Revestimento de topo do fármaco</b>	<b>Revestimento de topo Final</b>
Carga inicial	3,558	3,627	3,991	4,143
Temperatura de entrada (°C)	44,0 a 60,0	42 a 47	45 a 47	44 a 48
Temperatura de saída (°C)	43 a 48	41 a 46	42 a 44	41 a 45
Velocidade Pan (rpm)	12	12	12	12
Taxa de spray (g/min)	22,7 a 24,6	16,7 a 19,6	23,1 a 27,3	24,7 a 27,5
Pressão automatizada (psi)	35	30-35	30	30
Fluxo de ar de entrada (cfm)	300	300	300	300
Ganho de peso final	2,50%	10,24%	19,5 mg/comprimido	2,3 3%
Eficiência de revestimento			84,5%	

**Tabela 9. Visão geral dos lotes**

<b>Produto #</b>	<b>1</b>		
	<b>% p/p</b>	<b>Mg/comprimido</b>	<b>g/ lote</b>
comprimido Ondansetrona CDT, 18mg (fórmula de aminoácido) Lot 11Pii0118-070	92,81	527,50	3956,25
Ondansetrona CDT comprimido, 18mg (fórmula de eletrólito) Lot 11Pii0118-060			
Revestimento de selagem de Hipromelose	1,86	10,55	79,13
Revestimento entérico (Eudragit®)			
revestimento de topo do fármaco de Ondansetrona (39% de Ondansetrona HCl)	3,37	19,15*	143,63
Revestimento de selagem de Hipromelose	1,96	11,14	83,58
<b>Total</b>	<b>100,00</b>	<b>568,34</b>	<b>4262,58</b>

**Continuação**

<b>2</b>			<b>3</b>		
<b>% p/p</b>	<b>Mg/comprimido</b>	<b>g/lote</b>	<b>% p/p</b>	<b>Mg/comprimido</b>	<b>g/lote</b>
91,53	374,50	3745,00	83,57	374,50	3557,75
1,83	7,49	74,90	1,67	7,49	71,16
			8,52	38,20	362,90
4,68	19,15*	191,50	4,27	19,15*	181,93
1,96	8,02	80,23	1,96	8,79	83,47
<b>100,00</b>	<b>409,16</b>	<b>4091,63</b>	<b>100,00</b>	<b>448,13</b>	<b>4257,20</b>

**Exemplo 4 – Perfil de dissolução**

**Tabela 10. Dissolução (Comprimidos de Liberação Bimodal de Ondansetrona, 24mg)**

		Produto 1 Aminoácido		Produto 2 Eletrólito		Produto 3 Eletrólito Com revestimento entérico		
Força comprimido (mg)		<b>24</b>		<b>24</b>		<b>24</b>		
Aparelho		II (pá)		II (pá)		II (pá)		
Gravador		Japanese basket		Japanese basket		Japanese basket		
# de unidades		6		6		6		
Velocidade (rpm)		50		50		50		
Média de dissolução	Ponto de tempo (hrs)	% de meio dissolvido	% RSD	% de meio dissolvido	% RSD		% de meio dissolvido	% RSD
<b>Água</b>	0,5	25,8	9,9	25,3	6,7	<b>HCl a 0,1N</b>	25,2	4,8
	2	38	5,5	41,4	4		25,8	4,9
	3	45,1	5,4	51,1	3,4	<b>pH 6,8 tampão de fosfato</b>	33,8	7,8
	4	50,6	4,9	58,1	3,4		44	4,9
	6	60	4,1	69,7	3,8		61,4	5,4
	9	71,5	3,9	82,7	4,2		79,7	2,7
	12	79,5	3,6	93,1	4,1		89,5	2,5
	15	84,6	3,4	99,2	4,1		95,8	3,6
	18	88	3,4	102,5	3,8		98,6	3,1
	21	90,8	3,3	103,8	3,7		100	3,6
24	93,1	3,1	104,6	3,6	101,6	3,4		

[0080] A Tabela 10 em conjunto com a Figura 1 e Figura 2 mostra o perfil de dissolução para os produtos 1, 2 e 3. Para o produto 1, houve uma explosão inicial de 25%, seguida por meio de uma liberação sustentada durante 24 horas. Para o produto 2, houve uma explosão inicial de 25%, seguida por meio de uma liberação sustentada durante 24 horas. Para o produto de 3, houve 25% de ruptura inicial, seguido de um atraso na liberação enquanto em ácido.

### **Exemplo 5 - Fabricação de Núcleo de Eletrólito Interno de Ondansetrona**

[0081] Os núcleos de comprimidos de Ondansetrona HCl foram preparados através de uma mistura seca e compressão direta. Os detalhes dos ingredientes da formulação são descritos nas Tabelas 11 e 12. O perfil de dissolução (assumindo revestimento entérico e revestimento de 6 mg de fármaco de liberação imediata) por esta fórmula é mostrado na Figura 3.

**Tabela 11. Núcleo do comprimido do Eletrólito de Ondansetrona 11**

Eletrólito Ondansetrona HCl 11	%p/p	mg/dosage
Ondansetrona HCl	5,30%	22,5
Citrato de sódio	11,78%	50
HPMC K4M	23,56%	100
MCC	47,11%	200
Mg estearato	0,47%	2
Total		374,5

**Tabela 12. 22.5 mg de Ondansetrona de Formulação HCl 11**

Material Bruto	Propósito	Fabricante	Número do lote	p/p%	mg/dosagem
Ondansetrona HCl	API	DRL	ON01 31 05	5,30%	22,5
HPMC K4M	Polímero	Colorcon	WP193724	23,56%	100,00
Citrato de sódio	Eletrólito	Gadot Biochemical Ind,	48010004	11,78%	50,00
Avicel MCC PH 102	Agente de fluxo	FMC Biopolymer	P208819629	47,11%	200,00
Mg de Estearato	Lubrificante	Mallinckrodt	E17591	0,47%	2,00
Total				100%	374,5

### **Exemplo 6 - Perfil de Dissolução**

[0082] A dissolução in vitro foi realizada com meios fisiologicamen-

te relevantes dentro de uma gama de pH 1,2 a 7,2, aproximando os níveis encontrados através do trato GI. Devido às diferenças de solubilidade em vários pH do Ondansetrona HCl API, a máxima absorvância foi usada para calcular a liberação de dissolução em vez da curva de calibração com a API criado em água. Os resultados dos testes de dissolução para meios: pH 1,2, 4,5, 6,8, 7,2 e diH<sub>2</sub>O pode ser visto na Figura 4.

### **Exemplo 7 - Ensaio de formas de dosagem sólidas *in vivo***

[0083] Um estudo de modelo de centro único, randomizado, cego-laboratorial, período 4, sequência 4, cruzado foi realizado em voluntários saudáveis de indivíduos do sexo feminino. Os seguintes produtos sob investigação eram para ser administrados em condições de jejum:

[0084] Teste 1: 1 x 24 mg de comprimido Ondansetrona bimodal (núcleo de aminoácidos)

[0085] Teste 2: 1 x 24 mg de comprimido Ondansetrona bimodal (núcleo de eletrólito)

[0086] Teste 3: 1 x 24 mg de comprimido Ondansetrona bimodal (revestimento entérico do núcleo de eletrólito)

[0087] Referência: Comprimidos 3 x Zofran® 8 mg (1 x 8 mg administrado três vezes ao dia, em intervalos de 8 horas: na manhã seguinte, uma hora a 10 jejum durante a noite, à tarde e à noite)

[0088] Os produtos estavam a ser administrados aos indivíduos do sexo masculino e 28 do sexo feminino saudáveis de acordo com a Tabela 13.

	<b>Período 1</b>	<b>Período 2</b>	<b>Período 3</b>	<b>Período 4</b>
Sequência 1 (n= 7)	Teste 1	Referência	Teste 2	Teste 3
Sequência 2 (n= 7)	Teste 2	Teste 1	Teste 3	Referência
Sequência 3 (n= 7)	Teste 3	Teste 2	Referência	Teste 1
Sequência 4 (n= 7)	Referência	Teste 3	Teste 1	Teste 2

### **SELEÇÃO DE DOSES NO ESTUDO**

[0089] A dose foi escolhida para obter uma exposição semelhante como com a formulação de liberação imediata comercializada (Zo-

fran® 8 mg) quando administrada três vezes ao dia.

### SELEÇÃO E HORA DA DOSE PARA CADA INDIVÍDUO

[0090] Os indivíduos jejuaram durante a noite, durante pelo menos 10 horas antes da administração do fármaco de manhã.

### Testes 1 a 3

[0091] Uma única dose da formulação de teste foi administrada de forma oral atribuído com aproximadamente 240 ml de água à temperatura ambiente, iniciando às 07:30, a um indivíduo por minuto.

### Referência

[0092] A formulação de referência foi atribuída administrada por via oral (três vezes ao dia, em intervalos de 8 horas), com aproximadamente 240 mL de água à temperatura ambiente, iniciando às 07:30, a um indivíduo por minuto. A administração de fármacos subsequentes ocorreu no período da tarde e à noite, às 15:30 e 23:30, respectivamente.

[0093] O jejum continuou por pelo menos 4 horas após a administração do fármaco pela manhã, após o que um almoço padronizado foi servido. O almoço foi para ser concluído no prazo máximo de 5 horas após a administração do fármaco pela manhã. Todas as refeições foram servidas em momentos apropriados depois, mas não antes de 9 horas após a administração do fármaco pela manhã. O jantar não foi para ser servido antes de 11 horas após a administração do fármaco pela manhã e era para ser concluído no prazo máximo de 13 horas após a administração do fármaco pela manhã. Além disso, o lanche leve foi para ser concluído no prazo máximo de 13 horas após a administração do fármaco pela manhã. A água foi permitida *ad libitum* até 1 hora antes da dose e começando 1 hora depois de cada administração do fármaco.

### EFICÁCIA E MEDIDAS DE SEGURANÇA AVALIADAS E FLUXOGRAMA

### As avaliações farmacocinéticas

[0094] As amostras de sangue para medições farmacocinéticas foram coletadas antes e até 32 horas (de amostragem em série) após a administração do fármaco cada manhã. As medições diretas deste estudo foram as concentrações plasmáticas de Ondansetrona. Estas concentrações foram obtidas por meio da análise do plasma obtida a partir das amostras de sangue colhidas durante este estudo. O volume total de sangue coletado por disciplina (639 ml para homens e 653 mL para o sexo feminino) é considerado como tendo um insignificante ou nenhum impacto sobre os perfis de farmacocinética dos medicamentos e da avaliação da bioequivalência. Além disso, é considerada como tendo um impacto insignificante sobre a segurança dos indivíduos.

### MEDIDAS DA CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO

#### Testes 1 a 3 (21 amostras de sangue):

[0095] [0095] A primeira amostra de sangue de cada período, isto é, a amostra de plasma branco, foi recolhida antes da administração do fármaco, enquanto as outras foram recolhidas 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 20, 24 e 32 horas após a administração do fármaco em um tubo de 6 mL (K<sup>2</sup> EDTA Vacutainers).

#### Referência (33 amostras de sangue):

[0096] A primeira amostra de sangue de cada período, isto é, a amostra de plasma branco, foi recolhida antes da administração do fármaco de manhã, enquanto as outras foram recolhidas 0,25, 0,5, As amostras em 8 horas e 16 horas foram recolhidas no prazo de 5 minutos antes da administração do fármaco (administrações a tarde e a noite).

### **Ondansetrona - Teste 1 versus Referência**

[0097] Vinte e seis (26) indivíduos foram incluídos na comparação entre Teste-1 e referência. Um resumo dos parâmetros farmacocinéticos e as normas para a biodisponibilidade comparativa são apresenta-

dos nas Tabelas 14 e 15. A concentração média no plasma medido contra o perfil de tempo, derivada da administração dos produtos de teste 1 e de referência, está representada na Figura 5, ao passo que a concentração média ln-transformada contra o perfil de tempo é ilustrada na Figura 6.

**Tabela 14. Sumário dos Resultados de Estudo Principais - Ondansetrona - Teste 1 versus Referência**

PARÂMETRO	TESTE-1		REFERÊNCIA	
	MÉDIA	C.V. (%)	MÉDIA	C.V. (%)
$C_{max}$ (ng/mL)	50,669	30,3	50,731	30,5
$\ln(C_{max})$	3,8742	8,8	3,8835	7,7
$T_{max}$ (horas) <sup>§</sup>	3,50	23,6	17,50	45,7
$AUC_T$ (ng·h/mL)	659,098	34,5	854,517	37,4
$\ln(AUC_T)$	6,4337	5,4	6,6897	5,3
$AUC_{\infty}$ (ng·h/mL)	795,397	43,3	946,030	43,5
$\ln(AUC_{\infty})$	6,5921	6,5	6,7741	5,8
$AUC_{T/\infty}$ (%)	84,61	12,2	92,07	5,8
$K_{el}$ (horas <sup>-1</sup> )	0,0671	29,8	0,1391	26,7
$T_{1/2el}$ (horas)	11,72	46,3	5,40	31,5
$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	577,151	32,6	720,455	33,6
$C_{24}$ (ng/mL)	12,134	58,3	26,115	50,6

§ Para  $T_{max}$ , a mediana é apresentada.

**Tabela 15. Comparação dos resultados com Padrões para Bioequivalência - Ondansetrona - Teste 1 versus Referência**

PARÂMETRO	INTRA-INDIVÍDUO C.V. (%)	MEIOS LS GEOMÉTRICOS *		PROPORÇÃO (%)	90% DE LIMITES DE SEGURANÇA(%)	
		TESTE-1	REFERÊNCIA		INFERIOR	SUPERIOR
$C_{max}$	14,0	48,222	48,685	99,05	92,89	105,62
$AUC_T$	11,3	625,797	807,106	77,54	73,60	81,68
$AUC_{\infty}$	14,3	738,123	879,247	83,95	78,46	89,82

\* As unidades são ng/mL para  $C_{max}$  e ng·h/mL para  $AUC_T$  e  $AUC_{\infty}$

[0098] O número de indivíduos incluídos na análise estatística destes parâmetros foi  $n = 24$  para o Teste 1 e  $n = 26$  para a referência. A  $C_{max}$  foi, respectivamente, 50,669 ng/mL e 50,731 ng/mL para as formulações de teste-1 e de referência. O teste 1 para proporção de Referência  $C_{max}$  1 de meios LS geométricos foi 99.05% (IC de 90%: 92,89 a 105,62%). Este resultado demonstra assim que a proporção e o correspondente 90% intervalo de segurança de  $C_{max}$  de Meios LS geométricos relativas do Teste 1 a formulação de referência estão dentro da proporção predeterminada para 80.00 a 125.00%. A mediana  $T_{max}$

foi de 3,50 e 17,50 horas para as formulações de teste-1 e de referência, respectivamente. A média AUCT foram, respectivamente, 659,098 ng · h/ml e 854,517 ng · h/mL para as formulações de teste 1 e de referência. A proporção de teste 1 a de referência AUCT de Meios LS geométricos era 77,54% (IC de 90%:81,68% para 73.60). Este resultado demonstra assim que a proporção e correspondente proporção de segurança de 90% dos AUCT relativos dos Meios LS geométricos do Teste 1 a formulação de referência estão fora da proporção predeterminada de 80.00 a 125.00%. O Kel foi significativo 0,0671 horas<sup>-1</sup>, para a formulação de Teste 1 e 0.1391 horas<sup>-1</sup>, para a formulação de referência. O valor médio T<sub>1/2</sub>el foi 11,72 e 5,40 horas, para as formulações de teste 1 e de referência, respectivamente. A média AUC<sup>∞</sup> foram, respectivamente, 795,397 ng · h/ml e 946,030 ng · h/mL para as formulações de teste 1 e de referência. O teste de 1 a proporção de referência AUC<sup>∞</sup> de Meios LS geométricos foi de 83,95% (IC de 90%:78,46 a 89,82%). Este resultado demonstra assim que a proporção de segurança de 90% dos AUC<sup>∞</sup> relativos dos Meios LS geométricos da formulação de teste 1 para Referência está fora da proporção predeterminada para 125.00 80.00%. A média de AUCT sobre a proporção média AUC<sup>∞</sup> individual (AUC<sub>T/∞</sub>) foi, respectivamente, 84,61% e 92,07% para as formulações Teste 1 e de referência.

### **Ondansetrona – Teste 2 versus Referência**

[0099] Vinte e seis (26) indivíduos foram incluídos na comparação entre Teste 2 e referência. Um resumo dos parâmetros farmacocinéticos e as normas para a biodisponibilidade comparativa são apresentados nas Tabelas 16 e 17. A concentração média do plasma medido contra o perfil de tempo, derivada da administração do teste 2 e os produtos de referência, está representada na Figura 5, ao passo que a concentração média ln-transformada contra o perfil de tempo é ilustrado na Figura 6.

**Tabela 16. Sumário dos Resultados de Estudo Principais - Ondansetrona - Teste 2 versus Referência**

PARÂMETRO	TESTE 2		REFERÊNCIA	
	MÉDIA	C.V. (%)	MÉDIA	C.V. (%)
$C_{max}$ (ng/mL)	55,718	24,0	50,731	30,5
$\ln(C_{max})$	3,9889	6,7	3,8835	7,7
$T_{max}$ (horas) §	4,00	13,6	17,50	45,7
$AUC_T$ (ng·h/mL)	730,199	31,7	854,517	37,4
$\ln(AUC_T)$	6,5477	4,7	6,6897	5,3
$AUC_{\infty}$ (ng·h/mL)	847,660	37,7	946,030	43,5
$\ln(AUC_{\infty})$	6,6836	5,2	6,7741	5,8
$AUC_{T/\infty}$ (%)	87,44	5,9	92,07	5,8
$K_{el}$ (horas <sup>-1</sup> )	0,0676	23,0	0,1391	26,7
$T_{1/2el}$ (horas)	10,84	25,8	5,40	31,5
$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)	653,663	29,5	720,455	33,6
$C_{24}$ (ng/mL)	12,088	52,4	26,115	50,6

§ *para*  $T_{max}$ , a mediana está presente

**Tabela 17. Comparação dos Resultados com Padrões para Bioequivalência – Ondansetrona – Teste 2 versus Referência**

PARÂMETRO	INTRA-INDIVÍDUOS C.V. (%)	MÉDIAS LS GEOMÉTRICAS *		PROPORÇÃO (%)	90% DE LIMITES DE SEGURANÇA (%)	
		TESTE-2	REFERÊNCIA		INFERIOR	SUPERIOR
$C_{max}$	14,0	54,008	48,685	110,93	104,03	118,30
$AUC_T$	11,3	700,467	807,106	86,79	82,38	91,43
$AUC_{\infty}$	14,3	803,436	879,247	91,38	85,57	97,58

\* As unidades são ng/mL para  $C_{max}$  e ng · h/mL para  $AUC_T$  e  $AUC_{\infty}$

[00100] A média  $C_{max}$  foi, respectivamente, 55,718 ng/mL e 50,731 ng/mL para as formulações de teste 2 e de referência. O teste 2 para a proporção de referência a  $C_{max}$  foi de Meios LS geométricos 110.93% (IC de 90%:104,03 a 118,30%). Este resultado demonstra assim que a proporção e correspondente 90% intervalo de segurança de  $C_{max}$  dos Meios LS geométricos relativos do Teste-2 para a formulação de referência estão dentro da proporção pré-especificada de 80.00 a 125.00%. A mediana  $T_{max}$  foi de 4,00 e 17,50 horas para as formulações de teste 2 e referência, respectivamente. A média  $AUC_T$  foi, respectivamente, 730,199 ng · h/ml e 854,517 ng · h/mL para as formulações de teste 2 e de referência. O teste 2 para a proporção de referência  $AUC_T$  de Meios LS geométricos era 86,79% (IC de 90%:82,38 91,43% a). Este resultado demonstra assim que a proporção e correspondente 90% de intervalo de segurança dos  $AUC_{\infty}$  relativos dos Mei-

os LS geométricos do Teste-2 a formulação de referência estão dentro da proporção predeterminada para 125.00 80.00%. A média de  $K_{el}$  foi 0,0676 horas<sup>-1</sup>, para a formulação de teste 2 e 0.1391 horas<sup>-1</sup>, para a formulação de referência. O valor médio de  $T_{1/2el}$  foi 10,84 e 5,40 horas, para as formulações de teste 2 e referência, respectivamente. A média  $AUC_{\infty}$  foi, respectivamente, 847,660 ng · h/mL e 946,030 ng · h/mL para as formulações Teste 2 e de referência. O teste 2 a proporção de referência  $AUC_{\infty}$  de Meios LS geométricos era 91,38% (IC de 90%:85,57 97,58% a). Este resultado demonstra assim que a proporção e correspondente 90% intervalo de segurança dos  $AUC_{\infty}$  relativos dos Meios LS geométricos do Teste 2 a formulação de referência estão dentro da proporção pré-especificada de 80,00 a 125,00%. A média de AUCT sobre a proporção média  $AUC_{\infty}$  individual ( $AUC_{T/\infty}$ ) foi, respectivamente, 87,44% e 92,07% para as formulações teste e referência.

### **Ondansetrona - Teste 3 versus Referência**

[00101] Vinte e cinco (25) observações foram incluídas para o Teste-3 e 26 observações foram incluídas para a referência. Um resumo dos parâmetros farmacocinéticos e as normas para a biodisponibilidade comparativa são apresentados nas Tabelas 18 e 19. A concentração média medida no plasma contra o perfil de tempo, derivada da administração do teste 3 e produtos de referência, está representada na Figura 5, ao passo que a concentração média ln-transformada contra o perfil de tempo é ilustrada na Figura 6.

**Tabela 18. Sumário dos Resultados de Estudo Principais - Ondansetrona - Teste 3 versus Referência**

PARÂMETRO	TESTE-3		REFERÊNCIA	
	MÉDIA	C.V. (%)	MÉDIA	C.V. (%)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	32,958	28,6	50,731	30,5
ln (C <sub>max</sub> )	3,4514	9,1	3,8835	7,7
T <sub>max</sub> (horas) <sup>§</sup>	5,00	52,2	17,50	45,7
AUC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	646,611	34,6	854,517	37,4
ln (AUC <sub>T</sub> )	6,4122	5,6	6,6897	5,3
AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	830,321	47,2	946,030	43,5
ln (AUC <sub>∞</sub> )	6,6320	6,3	6,7741	5,8
AUC <sub>T/∞</sub> (%)	80,15	13,7	92,07	5,8
K <sub>el</sub> (horas <sup>-1</sup> )	0,0640	38,3	0,1391	26,7
T <sub>1/2el</sub> (horas)	12,73	44,2	5,40	31,5
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	546,657	32,9	720,455	33,6
C <sub>24</sub> (ng/mL)	15,553	50,8	26,115	50,6

<sup>§</sup> *para* T<sub>max</sub>, a mediana está presente

**Tabela 19. Comparação dos Resultados com Padrões para Bioequivalência – Teste-3 vs Referência**

PARÂMETRO	INTRA-SUBJECT C.V. (%)	MÉDIAS LS GEOMÉTRICAS *		PROPORÇÃO (%)	90% DE LIMITES DE SEGURANÇA (%)	
		TESTE-3	REFERÊNCIA		INFERIOR	SUPERIOR
C <sub>max</sub>	14,0	31,973	48,685	65,67	61,54	70,09
AUC <sub>T</sub>	11,3	617,172	807,106	76,47	72,54	80,61
AUC <sub>∞</sub>	14,3	777,120	879,247	88,38	82,53	94,65

\* As unidades são ng/mL para C<sub>max</sub> e ng · h/mL para AUC<sub>T</sub> e AUC<sub>∞</sub>

[00102] O número de indivíduos incluídos na análise estatística desses parâmetros foi n = 23 para o Teste 3 e n = 26 para o de referência. A C<sub>max</sub> foram, respectivamente, 32,958 ng/mL e 50,731 ng/mL para as formulações de teste 3 e de Referência. A proporção do teste 3 para a Referência a C<sub>max</sub> de Meios LS geométricos foi de 65,67% (IC de 90%:61,54 70,09% a). Este resultado demonstra assim que a proporção e correspondente 90% intervalo de segurança de C<sub>max</sub> dos Meios LS geométricos relativas do Teste 3 para a formulação de referência estão fora da proporção pré-especificada de 80,00 a 125,00%. A mediana T<sub>max</sub> foi 5,00 e 17,50 horas para as formulações Teste-3 e de referência, respectivamente. A média AUCT foram, respectivamente, 646,611 ng · h/mL e 854,517 ng · h/mL para as formulações Teste-

3 e de referência. A proporção do teste 3 para a referência AUCT de Meios LS geométricos foi de 76,47% (IC de 90%:72,54 a 80,61%). Este resultado demonstra assim que a proporção e correspondente 90% intervalo de segurança dos  $AUC_T$  relativos dos Meios LS geométricos do teste 3 para a formulação de referência estão fora da proporção predeterminada de 80.00 a 125.00%. A média  $K_{el}$  foi de 0.0640 horas<sup>-1</sup>, para a formulação de teste 3 e 0.1391 horas<sup>-1</sup>, para a formulação de referência. A média de  $T_{1/2el}$  foi de 12,73 e 5,40 horas, para as formulações Teste-3 e de referência, respectivamente. A média  $AUC_{\infty}$  foi, respectivamente, 830,321 ng · h/mL e 946,030 ng · h/mL para as formulações Teste 3 e de referência. A proporção do teste 3 para a referência  $AUC_{\infty}$  de Meios LS geométricos era de 88,38% (IC de 90%:82,53 94,65% a). Este resultado demonstra assim que a proporção e correspondente 90% intervalo de segurança dos  $AUC_{\infty}$  relativa dos Meios LS geométricos do teste 3 a formulação de referência estão dentro da proporção pré-especificada de 80,00 a 125,00%. A média de AUCT sobre a proporção média  $AUC_{\infty}$  individual ( $AUC_{T/\infty}$ ) foi, respectivamente, 80,15% e 92,07% para as formulações Teste 3 e de referência.

### **Exemplo 8- Estudo de Biodisponibilidade comparativo Cruzado de 3 braços de formas farmacêuticas sólidas**

[00103] O estudo de biodisponibilidade comparativo cruzado de 3 braços de cinco dias de dosagem de formas de dosagem sólidas da presente invenção uma vez ao dia contra duas dosagens diárias de duas vezes por dia Ondansetrona 8 mg, comprimidos de liberação imediata contra uma única dose de comprimidos de Ondansetrona 24 mg de liberação imediata em Voluntários masculinos e Feminino saudáveis/em jejum.

#### **Objetivos:**

[00104] O objetivo principal deste estudo foi comparar a biodisponi-

bilidade relativa e os picos e as concentrações mínimas entre dois regimes FDA aprovados comercialmente disponíveis de comprimido de liberação imediata de Ondansetrona de 8 mg (duas vezes por dia Zofran® 8 mg em regime administrado por dois dias e uma dose única de Zofran® 24 mg em regime administrado como três comprimidos Zofran® de 8 mg tomados em conjunto) e o produto de teste de comprimido de liberação prolongada Ondansetrona de 24 mg da presente invenção (administrados uma vez por dia).

Os objetivos secundários do estudo foram:

[00105] 1. Avaliar a acumulação de Ondansetrona no plasma após a dosagem com o produto de teste durante cinco doses diárias consecutivas, sob condições de jejum.

[00106] 2. Avaliar a segurança e tolerabilidade da formulação de liberação prolongada em voluntários saudáveis.

**Metodologia:**

[00107] Centro único, aberto, aleatorizado, período 3, sequência 3, design cruzado.

**Número de indivíduos (planejados e analisados):**

Planejados para a inclusão:	18
Incluídos:	18
Desistência:	0
Analisados:	18
Considerados na farmacocinética e análise estatística:	18
Considerados na análise de segurança:	18

**Diagnóstico e Principais Critérios de Inclusão:**

[00108] Voluntários do sexo masculino e feminino, não ou ex-fumantes, de pelo menos 18 anos de idade com um índice de massa corporal maior ou igual a 18,50 e abaixo 30.00 kg/m<sup>2</sup> foram incluídos no estudo. Os indivíduos estavam em bom estado de saúde, conforme determinado por uma história clínica, exame físico completo (incluindo

os sinais vitais), eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) e os testes usuais clínicos de laboratório (bioquímica geral, hematologia, urinálise), incluindo vírus negativo da Imunodeficiência Humana (HIV), testes de hepatites B e C, bem como urina negativa triagem de fármacos do álcool, cotinina, abuso de drogas, e teste de gravidez de soro qualitativo beta negativo de gonadotrofina coriônica humana (HCG) (por indivíduos do sexo feminino).

**Produto de Teste, Dose e modo de administração:**

[00109] Nome: Ondansetrona

[00110] Forma de dosagem/Via de administração: Um comprimido bimodal da presente invenção (núcleo CDT de eletrólito)/Oral ("Produto de teste")

[00111] Regime de Tratamento 1: 24 mg de dose unitária (1 x 24 mg) uma vez por dia durante 5 dias consecutivos

**Referência do produto, Dose e modo de administração:**

[00112] Nome: Zofran®

[00113] Forma de dosagem/Via de administração: Comprimido/Oral

[00114] Regime de Tratamento-2: 8 mg de dose única (1 x 8 mg) duas vezes ao dia, com um intervalo de 8 horas no Dia 1 e em um intervalo de 12 horas no Dia 2

[00115] Regime de Tratamento-3: Dose única de 24 mg (3 x 8 mg)

**Tratamentos:**

[00116] Tratamento 1: Teste administrado uma vez por dia durante 5 dias consecutivos

[00117] Tratamento-2: Referência administrado duas vezes ao dia, em intervalos de 8 horas, no dia 1 e em intervalos de 12 horas no Dia 2

[00118] Tratamento-3: Uma única dose de 24 mg administrada como comprimidos de três Referência tomados em conjunto

**Os períodos de tratamento:**

- [00119] Período 1: 08/08/2013 para 12/08/2013 (Tratamento 1)
- [00120] Período 1: 08/08/2013 para 09/08/2013 (Tratamento 2)
- [00121] Período 1: 08/08/2013 (Tratamento-3)
- [00122] Período 2: 17/08/2013 para 21/08/2013 (Tratamento 1)
- [00123] Período 2: 17/08/ 2013 para 18/08/2013 (Tratamento 2)
- [00124] Período 2:17/08/2013 (Tratamento 3)
- [00125] Período 3:26/08/2013 para 30/ 08/2013 (Tratamento 1)
- [00126] Período 3: 26/08/2013 para 27/ 08/2013 (Tratamento 2)
- [00127] Período 3:26/08/2013 (Tratamento 3)

**Duração do tratamento:**

[00128] **Tratamento 1:** Uma única dose de 24 mg de Ondansetrona (1 x 24 mg de comprimido bimodal (Núcleo Eletrólito CDT)) ("Produto de Teste") foi administrada de forma oral uma vez por dia de manhã seguinte uma hora 10 jejum durante a noite durante 5 dias consecutivos.

[00129] **Tratamento 2:** Uma única dose de 8 mg de Zofran® (1 x comprimido de 8 mg) foi administrada de forma oral duas vezes por dia, durante dois dias consecutivos, com intervalos de 8 horas no Dia 1, e em intervalos de 12 horas no Dia 2 (primeira dose na manhã de cada dia a seguir a 10 horas de jejum durante a noite, e uma segunda dose da tarde (Dia 1) ou da tarde (Dia 2)) (para um total de 4 administrações de fármaco).

[00130] **Tratamento 3:** Uma dose única de 24 mg de Zofran® (3 x 8 mg) foi administrada por via oral a seguir a 10 horas de jejum durante a noite.

[00131] O período de lavagem entre as primeiras administrações de fármacos de cada período de estudo era para ser de 9 dias de calendário.

**Pontos de Coleta de sangue:**

[00132] Durante o estudo, um total de 98 amostras de sangue foi

coletado da seguinte forma:

[00133] **Tratamento-1: Nos dias 1 e 2** de dosagem, 13 amostras de sangue foram coletadas por dia. A primeira amostra de sangue foi recolhida antes da administração do fármaco (cerca de 5 minutos), enquanto as outras foram colhidas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16 e 20 horas após a administração do fármaco.

[00134] **Nos dias 3 e 4** de dosagem, 8 amostras de sangue foram coletadas por dia, a primeira amostra de sangue foi coletada antes da administração de fármacos (dentro de 5 minutos), enquanto as outras foram recolhidas 2, 4, 6, 8, 10, 14 e 18 horas após a administração do fármaco.

[00135] **No dia 5** de dosagem, 10 amostras de sangue foram coletadas, a primeira amostra de sangue foi coletada antes da administração de fármacos (dentro de 5 minutos), enquanto as outras foram recolhidas 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 24 e 48 horas após a administração do fármaco.

[00136] Para um total de 52 amostras por indivíduos com este tratamento.

[00137] **Tratamento-2: No dia 1** de dosagem, 15 amostras de sangue foram coletadas. A primeira amostra de sangue foi recolhida antes da administração do fármaco de manhã (em 5 minutos), enquanto as outras foram colhidas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, e 20 horas após a administração do fármaco pela manhã. A amostra de sangue 8 horas foi colhida dentro de 5 minutos antes da administração da tarde.

[00138] **No dia 2** de dosagem, 17 amostras de sangue foram coletadas. A primeira amostra de sangue foi recolhida antes da administração do fármaco de manhã (em 5 minutos), enquanto as outras foram colhidas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 24 e 48 horas após a administração do fármaco pela manhã. A amostra de sangue

de 12 horas foi colhida dentro de 5 minutos antes da administração à noite.

[00139] Para um total de 32 amostras por indivíduos com este tratamento.

[00140] **Tratamento-3:No dia 1** de dosagem, 14 amostras de sangue foram coletadas. A primeira amostra de sangue foi recolhida antes da administração do fármaco (cerca de 5 minutos), enquanto as outras foram colhidas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 e 48 horas após a administração do fármaco.

### **Crterios de Avaliao**

#### **Mteto Analtico:**

Substncia a analisar: Ondansetrona em plasma humano

Mteto: HPLC com deteo

Intervalo do ensaio: 0,500 ng/mL a 300.000 ng/mL

#### **Segurana:**

[00141] A segurana foi avaliada por meio de avaliao de casos adversos, avaliaes laboratoriais padro, sinais vitais, ECG e exame fsico.

### **Modelo Matemtico e Mtodos Estatsticos dos parmetros farmacocineticos**

[00142] Os parmetros de absoro e disposio principais usando uma abordagem no comportamental com uma suposio da fase terminal log-linear. A regra trapezoidal para calcular a rea sob a curva, a estimativa de fase terminal baseada na maximizao do coeficiente de determinao.

[00143] Os parmetros farmacocineticos de interesse para este estudo foram para ser  $C_{max}$  para cada dia de dosagem,  $AUC_{0-24}$  para cada dia de dosagem,  $C_{min}$  para cada dia de dosagem e  $C_{24}$  para cada dia de dosagem. Outros parmetros, incluindo  $T_{max}$  para cada dia de dosagem,  $AUCT$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $AUCT/\infty$ ,  $Kel$  e  $T_{1/2el}$  foram calculados.

[00144] A análise estatística de todos os parâmetros farmacocinéticos com base em um modelo de ANOVA paramétrico aleatório. Duas faces de 90% de intervalo de segurança a proporção de Meios LS geométricos obtidos a partir dos parâmetros farmacocinéticos In-transformados.

[00145] Durante o tratamento com o produto testado,  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  nos Dias 2 a 5 eram para ser comparados com  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  no Dia 1 para avaliar a acumulação com dosagem repetida.

[00146] Acumulação da formulação de teste era para ser avaliada usando In-transformado  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$ . Uma análise de variância (ANOVA) modelo foi para ser equipada com o dia como um efeito fixo e do indivíduo como um efeito aleatório.

**Modelo ANOVA para comparações de tratamentos:**

- Fatores fixos: sequência, período, tratamento
- Fator aleatório: indivíduo (aninhado em sequência)

**ANOVA para Acumulação:**

- Fatores fixos: dia
- Fator aleatório: indivíduo

**Normas para Biodisponibilidade comparativa:**

[00147] As concentrações de Ondansetrona ao longo do tempo após a dosagem com a formulação de teste deviam ser comparadas com aquelas após a dosagem com os regimes de referência. Uma única dose de 24 mg de ondansetrom de libertação imediata foi considerada eficaz para a prevenção de náuseas e vômitos da quimioterapia altamente emetizante, e duas vezes ao dia 8 mg de dosagem foi considerada eficaz para a quimioterapia moderadamente emetizante. Portanto, se a concentração de Ondansetrona após a dosagem com Produto de teste verificou-se ser semelhante ou maior do que após a administração, com um ou ambos os regimes de referência na maioria dos pontos de tempo ao longo do primeiro período de 24 horas estu-

dados, pode-se concluir que o Produto de teste deveria ser de tratamento pelo menos tão eficaz com os regimes existentes para a quimioterapia do câncer moderadamente emetogênica.

### **Segurança:**

[00148] Estatísticas descritivas.

## **SUMÁRIO DOS RESULTADOS**

### **Resultados De Segurança:**

[00149] Nove (9) dos 18 pacientes (50,0%) incluídos neste estudo experimentaram um total de 28 casos adversos. Todos os 28 casos adversos relatados durante o estudo foi de gravidade ligeira. A tabela abaixo apresenta o número de casos adversos por meio do tratamento classificado pela gravidade e causalidade:

**Tabela 20. Número de pacientes com casos adversos**

Tratamentos	Severidade			Causalidade	
	Leve	Moderado	Severo	Possibilidade razoável	Nenhuma Possibilidade razoável
<b>Produto de teste</b>	6	0	0	4	4
<b>Oferta de 8 mg de Zofran</b>	5	0	0	3	3
<b>Zofran de 24 mg x 1</b>	6	0	0	3	3
<b>Número total de pacientes com casos adversos</b>	9	0	0	7	6

[00150] 6 (seis) indivíduos (33,3%) relataram 12 casos adversos (2 diferentes Classes de sistemas de órgãos e 7 Termos preferidos diferentes) após a administração de Tratamento 1, 5 indivíduos (27,8%) relataram 7 casos adversos (3 diferentes Classes de sistemas de órgãos e 5 Termos preferidos diferentes) após a administração do tratamento 2 e 6 indivíduos (33,3%) relataram 9 casos adversos (4 diferentes Classes de sistemas de órgãos e 7 Termos preferidos diferentes) após a administração de Tratamento 3. O número de indivíduos que tiveram pelo menos um caso adverso durante o estudo foi semelhante para todos os 3 tratamentos.

[00151] Os casos adversos experimentados por dois ou mais indivíduos com qualquer condição de tratamento foram (Tratamento 1, Tratamento 2, Tratamento 3) de fezes anormais (2, 0, 0), obstipação (2, 0,

1), hematoma no local da punção do vaso ( 2, 3, 2), dor no local de punção vaso (0, 1, 1), dor de cabeça (0, 1, 1) e sonolência (0, 1, 1). Além disso, os casos adversos relacionados experimentados por dois ou mais indivíduos com qualquer condição de tratamento foi (Tratamento 1, Tratamento 2, tratamento 3) obstipação (2, 0, 1), dor de cabeça (0, 1, 1) e sonolência (0 , 1, 1).

[00152] Nenhum caso adverso grave ou mortes foram relatados durante este estudo. Além disso, as avaliações não clinicamente significativas laboratoriais, sinais vitais, ECGs ou exames médicos, foram observadas durante este estudo.

[00153] Nenhum caso adverso exigiu o uso necessário de medicamentos após a primeira dose.

[00154] Nenhum indivíduo foi retirado do estudo por razões de segurança.

### **Os resultados farmacocinéticos:**

#### As comparações de tratamento:

[00155] Os principais parâmetros farmacocinéticos ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{24}$  e  $AUC_{0-24}$ ) de cada tratamento foram medidos para cada dia de dosagem. As comparações entre os primeiros 2 dias de administração de produto de teste com os 2 dias de administração de ofertas de 8 mg de Zofran foram realizadas, bem como uma comparação entre o primeiro dia de administração de produto de teste com a administração de 24 mg de Zofran. Um resumo dos resultados destas comparações são apresentados nas Figuras 7 a 13 e Tabelas 21 a 24.

**Tabela 21. Os parâmetros farmacocinéticos após a administração de Produto de Teste**

PARÂMETRO	Produto de teste			
	DIA 1		DIA 2	
	MÉDIA	C.V. (%)	MÉDIA	C.V. (%)
$C_{max}$ (ng/mL)	54,0	35,3	63,7	42,4
$\ln(C_{max})$	3,94	8,4	4,08	9,6
$C_{min}$ (ng/mL)	10,2	66,5	13,6	60,1
$\ln(C_{min})$	2,14	28,1	2,45	23,9

$C_{24}$ (ng/mL)	11,5	64,0	13,7	59,0
$\ln(C_{24})$	2,27	26,4	2,46	23,2
$AUC_{0-24}$ (ng*h/mL)	637,6	38,6	796,8	46,6
$\ln(AUC_{0-24})$	6,389	5,9	6,589	6,5

**Tabela 22. Os parâmetros farmacocinéticos após a administração de Oferta de 8 mg de Zofran**

PARÂMETRO	Oferta de 8 mg de Zofran			
	DIA 1		DIA 2	
	MÉDIA	C.V. (%)	MÉDIA	C.V. (%)
$C_{max}$ (ng/mL)	46,0	38,7	46,6	45,6
$\ln(C_{max})$	3,77	9,0	3,76	11,1
$C_{min}$ (ng/mL)	8,72	73,2	11,6	69,3
$\ln(C_{min})$	1,95	34,5	2,26	27,1
$C_{24}$ (ng/mL)	8,72	73,2	13,6	68,5
$\ln(C_{24})$	1,95	34,5	2,42	26,0
$AUC_{0-24}$ (ng*h/mL)	539,5	43,2	606,9	49,4
$\ln(AUC_{0-24})$	6,211	6,5	6,306	7,2

**Tabela 23. Os parâmetros farmacocinéticos após a administração de 24 mg de Zofran x 1**

PARÂMETRO	24 mg de Zofran x 1	
	DIA 1	
	MÉDIA	C.V. (%)
$C_{max}$ (ng/mL)	140	31,5
$\ln(C_{max})$	4,90	6,0
$C_{min}$ (ng/mL)	8,07	68,9
$\ln(C_{min})$	1,90	33,0
$C_{24}$ (ng/mL)	8,07	68,9
$\ln(C_{24})$	1,90	33,0
$AUC_{0-24}$ (ng*h/mL)	1058	34,4
$\ln(AUC_{0-24})$	6,913	4,6

**Tabela 24. Comparções de Tratamento (Continua)**

Comparação	DIA	INTRA-INDIVÍDUO C.V. (%)	MÉDIAS LS GEOMÉTRICAS*		PROPORÇÃO (%)	90% DE LIMITES DE SEGURANÇA (%)	
			Produto de teste	TRATAMENTO		INFERIOR	SUPERIOR
<b><math>C_{max}</math></b>							
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	1	13,6	51,2	43,3	118	109	128
Produto de teste versus 24 mg de Zofran x 1	1	13,6	51,2	135	38,1	35,3	41,1
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	2	11,1	59,0	42,7	138	130	147
<b><math>C_{min}</math></b>							
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	1	28,1	8,50	7,04	121	103	141
Produto de teste versus 24 mg de Zofran x 1	1	28,1	8,50	6,69	127	109	148
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	2	22,7	11,5	9,61	120	105	137

<b>C<sub>24</sub></b>							
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	1	26,6	9,69	7,04	138	119	160
Produto de teste versus 24 mg de Zofran x 1	1	26,6	9,69	6,69	145	125	168
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	2	23,8	11,7	11,3	104	90,9	120
<b>AUC<sub>0-24</sub></b>							
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	1	12,2	595,4	498,4	119,5	111,6	127,9
Produto de teste versus 24 mg de Zofran x 1	1	12,2	595,4	1005	59,22	55,30	63,42
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	2	12,4	726,9	547,9	132,7	123,5	142,6

\* As unidades são ng/mL para C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> e C<sub>24</sub> e ng \* h/mL para AUC<sub>0-24</sub>

\*\* Refere-se a Oferta de 8 mg de Zofran ou 24 mg de Zofran x 1 de acordo com a comparação

### Comparações de Concentração:

[00156] As concentrações de ondansetrom em pontos de tempo selecionados após a dose de Produto de Teste foram comparadas com aqueles após a dose de oferta de 8 mg de Zofran e 24 mg de Zofran x 1. As concentrações medidas alcançadas com Produto de Teste em 10, 12, 14 e 16 horas após a dose para o dia 1 e às 20 horas pós-dose para o Dia 2 foram comparadas com as respectivas concentrações medidas de Ondansetrona obtidas com a administração de outros tratamentos. Um resumo dos resultados destas comparações são apresentados nas tabelas seguintes.

**Tabela 25. Concentração após a administração de Produto de Teste**

PARÂMETRO	DIA	Produto de teste	
		MÉDIA	C.V. (%)
C <sub>10</sub> (ng/mL)	1	30,2	40,3
ln (C <sub>10</sub> )	1	3,33	13,0
C <sub>12</sub> (ng/mL)	1	25,0	42,8
ln (C <sub>12</sub> )	1	3,14	13,4
C <sub>14</sub> (ng/mL)	1	20,7	48,1
ln (C <sub>14</sub> )	1	2,93	15,4
C <sub>16</sub> (ng/mL)	1	17,7	51,9
ln (C <sub>16</sub> )	1	2,76	17,8
C <sub>20</sub> (ng/mL)	1	12,8	57,9
ln (C <sub>20</sub> )	1	2,41	22,3

N/AP: Não aplicável

**Tabela 26. Concentração após administração de Oferta de 8 mg de Zofran**

PARÂMETRO	DIA	Oferta de 8 mg de Zofran	
		MÉDIA	C.V. (%)
C <sub>10</sub> (ng/mL)	1	44,7	37,4
In (C <sub>10</sub> )	1	3,74	8,9
C <sub>12</sub> (ng/mL)	1	32,9	44,1
In (C <sub>12</sub> )	1	3,41	12,2
C <sub>14</sub> (ng/mL)	1	24,1	48,2
In (C <sub>14</sub> )	1	3,08	15,5
C <sub>16</sub> (ng/mL)	1	19,2	56,7
In (C <sub>16</sub> )	1	2,82	18,8
C <sub>20</sub> (ng/mL)	1	12,2	63,1
In (C <sub>20</sub> )	1	2,33	26,3

**Tabela 27. Concentração após administração de 24 mg de Zofran x 1**

PARÂMETRO	DIA	24 mg de Zofran x 1	
		MÉDIA	C.V. (%)
C <sub>10</sub> (ng/mL)	1	37,9	40,1
In (C <sub>10</sub> )	1	3,56	11,4
C <sub>12</sub> (ng/mL)	1	27,4	44,2
In (C <sub>12</sub> )	1	3,22	13,4
C <sub>14</sub> (ng/mL)	1	N/AP	N/AP
In (C <sub>14</sub> )	1	N/AP	N/AP
C <sub>16</sub> (ng/mL)	1	16,0	54,8
In (C <sub>16</sub> )	1	2,64	19,6
C <sub>20</sub> (ng/mL)	1	10,8	60,6
In (C <sub>20</sub> )	1	2,23	25,5

**Tabela 28. Comparações de concentração após administração**

Comparação	Parâmetro	Dia	INTRA-INDIVÍDUOS C.V. (%)	MÉDIAS LS GEO-MÉTRICAS (ng/mL)		PROPORÇÃO (%)	90% DE LIMITES DE SEGURANÇA (%)	
				Produto de teste	Tratamento		INFERIOR	SUPERIOR
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	C <sub>10</sub>	1	18,9	27,8	42,3	65,8	59,2	73,1
Produto de teste versus 24 mg de Zofran x 1	C <sub>10</sub>	1	18,9	27,8	35,1	79,2	71,3	88,0
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	C <sub>12</sub>	1	16,9	23,0	30,3	76,0	69,1	83,5
Produto de teste versus 24 mg de Zofran x 1	C <sub>12</sub>	1	16,9	23,0	25,1	91,5	83,2	101
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	C <sub>14</sub>	1	21,7	18,7	21,7	86,4	76,2	98,0
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	C <sub>16</sub>	1	18,9	15,7	16,8	93,7	84,2	104
Produto de teste versus 24 mg de Zofran x 1	C <sub>16</sub>	1	18,9	15,7	14,1	112	101	124
Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran	C <sub>20</sub>	1	22,6	11,1	10,3	108	95,5	123
Produto de teste versus 24 mg de Zofran x 1	C <sub>20</sub>	1	22,6	11,1	9,28	120	106	136

\* Refere-se Oferta de 8 mg de Zofran ou 24 mg de Zofran x 1 de acordo com a comparação

Avaliação de Acumulação:

[00157] De modo a avaliar a acumulação de Ondansetrona após múltiplas administrações de Produto de Teste, a  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  foram medidas durante 5 dias consecutivos de administração e em comparação com a administração de uma dose única de produto de teste no dia 1. O sumário dos resultados é apresentado nas tabelas seguintes.

**Tabela 29. Avaliação de Acumulação de Produto de Teste –  $C_{max}$** 

Comparação	INTRA-INDIVIDUOS C.V. (%)	MÉDIAS LS GEOMÉTRICAS (ng/mL)		PROPORÇÃO (%)	90% DE LIMITES DE SEGURANÇA (%)	
		DIA*	DIA 1		INFERIOR	SUPERIOR
Dia 2 versus Dia 1	8,8	59,0	51,2	115	110	121
Dia 3 versus Dia 1	8,8	60,6	51,2	118	113	124
Dia 4 versus Dia 1	8,8	62,7	51,2	122	117	129
Dia 5 versus Dia 1	8,8	64,1	51,2	125	119	131

\* Refere-se ao Dia 2, 3, 4 ou 5 de acordo com a comparação

**Tabela 30. Avaliação de Acumulação de Produto de Teste -  $AUC_{0-24}$** 

Comparação	INTRA- INDIVIDUOS C.V. (%)	MÉDIAS LS GEOMÉTRICAS (ng*h/mL)		PROPORÇÃO (%)	90% DE LIMITES DE SEGURANÇA (%)	
		DIA*	DIA 1		INFERIOR	SUPERIOR
Dia 2 versus Dia 1	9,1	726,9	595,4	122,1	116,1	128,4
Dia 3 versus Dia 1	9,1	743,8	595,4	125,0	118,8	131,4
Dia 4 versus Dia 1	9,1	781,3	595,4	131,2	124,7	138,0
Dia 5 versus Dia 1	9,1	784,0	595,4	131,7	125,2	138,5

\* Refere-se ao Dia 2, 3, 4 ou 5 de acordo com a comparação

**Discussão farmacocinéticas:**As comparações de tratamento:

- *Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran:*

[00158] Os resultados na presente invenção apresentados mostram que a  $C_{min}$  e  $C_{max}$  ao longo de 24 horas, bem como  $AUC_{0-24}$  foram maiores durante os dois primeiros dias de administração de produto de teste, em comparação com ambos os dias de administração de Oferta de 8 mg de Zofran.

[00159] O  $C_{24}$  foi encontrado para ser mais elevado com a administração de produto de teste para o primeiro dia de tratamento e verificou-se ser comparável entre Produto de Teste e Oferta de 8 mg de Zofran durante o segundo dia de tratamento.

- *Produto de teste versus 24 mg de Zofran x 1:*

[00160] A  $C_{\min}$  e  $C_{24}$  também foram mais elevados para o primeiro dia de administração de produto de teste, em comparação com a administração de 24 mg de Zofran x 1.

[00161] No entanto, a  $C_{\max}$  e  $AUC_{0-24}$  obtida com a administração do produto de teste foi de cerca de 60% (relação de 38%) e 40% (razão de 59%) inferior à  $C_{\max}$  e  $AUC_{0-24}$  obtida com a administração de 24 mg de Zofran x 1.

#### Comparações de Concentração:

- *Produto de teste versus Oferta de 8 mg de Zofran :*

[00162] As concentrações moderadas de 3 a 8 horas após a dosagem inicial foram maiores após a administração de ensaio do produto. Aos 10 e 12 horas, as concentrações foram encontradas para ser menor com a administração de produto de teste para o primeiro dia de tratamento; concentrações subsequentes foram semelhantes entre os dois grupos, no primeiro dia.

[00163] Devido à administração depois da segunda dose no dia 2, a forma da curva de concentração de oferta de 8 mg de Zofran foi um pouco diferente do que no primeiro dia, mas os resultados globais foram semelhantes.

- *Produto de teste versus 24 mg de Zofran x 1:*

[00164] As concentrações medidas através de 10 horas foram encontradas para ser mais baixas após a administração de ensaio do produto. A concentração medida a 12 e 16 horas foram consideradas comparáveis entre os dois tratamentos e superior para produto de teste em 20 e 24 horas.

#### Avaliação de acumulação

[00165] A avaliação de acumulação realizada na  $C_{\max}$  demonstrou um primeiro aumento de 15% entre o Dia 1 e Dia 2 e também demonstrou um aumento uniforme da proporção estimativa baseada na contra-transformação da diferença de meios LS ao longo do dia 3 ao dia 5

(118 a 125% da  $C_{max}$  observado no Dia 1) indicando a acumulação de Ondansetrona seguinte as múltiplas administrações de ensaio do produto. Foi observado um aumento semelhante para  $AUC_{0-24}$  para o dia 3 e 4 (125 a 131% da  $AUC_{0-24}$  observado no Dia 1) na sequência de um aumento de 22% entre o Dia 1 e Dia 2.

[00166] A estimativa das razões baseada em contra-transformação da diferença de LS para o  $AUC_{0-24}$  foi semelhante para o dia 4 (131%) e Dia 5 (132%), indicando que o estado estacionário foi alcançado entre os dias 4 e 5 de Teste diário repetido da administração do produto.

### **Conclusões:**

#### Biodisponibilidade comparativa:

[00167] Os resultados apresentados na presente invenção demonstram que a biodisponibilidade de Produto do teste é não inferior à de Oferta de 8 mg de Zofran, o regime aprovado para a prevenção de náuseas e vômitos devido à quimioterapia moderadamente emetizante.

Pontos-chave nessa comparação:

[00168] • média geométrica da  $AUC_{0-24}$  do Produto de teste era 19% mais elevada do que a de Oferta de 8 mg de Zofran (IC de 90% 12 a 28%) no dia 1 de dosagem, superior a 33% (IC de 90% 24 a 43%) no dia 2 .

[00169] • média geométrica da  $C_{max}$  de produto de teste foi 18% mais elevada do que a de Oferta de 8 mg de Zofran (IC de 90% 9 a 28%) no dia 1 de doseamento, 38% superior no dia 2 (90% IC 30 a 47%).

[00170] • Ambos  $C_{24}$  e  $C_{min}$  de Produto do teste foram superiores aos de ambas a Oferta de 8 mg de Zofran e 24 mg de Zofran x1

[00171] • os níveis de Ondansetrona foram semelhantes ou superiores após produto de teste que após 8 mg de Zofran em todos os momentos, exceto 10 e 12 horas após a dose inicial no dia 1 e 14 a 20 horas no dia 2.

[00172] o Em 10 e 12 horas após a dosagem no dia 1, os níveis de produto depois do ensaio foram de 107% e 72% mais elevados do que o nível de Ondansetrona 8 horas após a dose inicial de 8 mg de Zofran.

[00173] o Em 14 a 20 horas após a dose inicial no dia 2, os níveis de produto após teste eram 47 a 159% mais elevados do que o nível de Ondansetrona 12 horas após a dose inicial de 8 mg de Zofran.

[00174] • Além disso, a partir de 12 horas depois, os níveis de Ondansetrona após produto de teste foram iguais ou superiores aos níveis após 24 mg de Zofran X1, que é o regime aprovado para quimioterapia altamente emetogênica.

[00175] O nível de plasma do Ondansetrona após produto de teste é semelhante ou maior do que o nível no plasma após 8 mg de Zofran ter sido administrada duas vezes por dia na maioria dos pontos de tempo testados, e as concentrações em outros pontos no tempo são consideravelmente mais elevadas do que os níveis mínimos em 8 ou 12 horas (dias 1 e 2, respectivamente) após a dose inicial para o regime de referência de 8 mg de Zofran duas vezes por dia. Por conseguinte, é razoável concluir que a eficácia do produto de teste é pelo menos tão boa como aquela de 8 mg de Zofran duas vezes por dia.

#### Acumulação de Avaliação:

[00176] A administração uma vez por dia de Produto de Teste, durante 5 dias consecutivos, sob condições de jejum confirmou uma acumulação de Ondansetrona no plasma humano. As concentrações máximas no plasma aumentaram de 15% para 25% a partir do dia 2 ao dia 5. Após o primeiro aumento de 15%, um aumento de ≈3% da concentração máxima foi observada para cada dia de dosagem subsequente.  $AUC_{0-24}$  aumentou de 22 para 31% a partir do dia 2 ao dia 4 e, posteriormente, estabilizado a 32% para o dia 5 indicando chegada a uma situação de estado estacionário.

Segurança e tolerabilidade do Produto de teste:

[00177] Os resultados apresentados na presente invenção mostram que a administração uma vez ao dia de teste do produto, durante 5 dias consecutivos era segura e bem tolerada pelos pacientes incluídos neste estudo. Além disso, o número de indivíduos que tiveram pelo menos um caso adverso foi comparável entre todos os grupos de tratamento e todos os 28 casos adversos relatados durante o estudo foram de gravidade ligeira, demonstrando que a segurança e tolerabilidade da formulação de libertação prolongada, produto de teste, foi semelhante ao perfil de segurança dos outros tratamentos.

[00178] Apesar de alguma acumulação do fármaco com doses repetidas, não havia nenhuma indicação de que isso resultou em quaisquer problemas de segurança. Em particular, a incidência de prolongamento QTc leve foi mais elevada após uma dose única de 24 mg de libertação imediata de Zofran foi após 5 doses diárias de ensaio do produto.

[00179] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma forma de dosagem oral sólida que inclui um núcleo que compreende uma matriz de polímero não iônica, uma primeira quantidade de um primeiro fármaco antiemético ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo disperso dentro da matriz, e um sal do mesmo disperso dentro da matriz; um primeiro revestimento de selagem envolvendo o núcleo, em que o primeiro revestimento de selagem é constituído por meio de uma matriz de polímero não iônico; e uma camada imediata de fármaco de libertação que envolve o primeiro revestimento de selagem, em que a camada de fármaco de libertação imediata compreende um polímero não iônico e uma segunda quantidade de um segundo fármaco antiemético ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo disperso nele, em que a camada de fármaco é suficientemente concebida para libertar a segunda quantidade do fár-

maco antiemético durante um período de, pelo menos, 1 hora, em que a forma de dosagem oral sólida é suficientemente concebida para libertar o primeiro valor do primeiro fármaco antiemético e a segunda quantidade do segundo fármaco antiemético durante um período mínimo de 16 horas. Em uma modalidade, a forma de dosagem oral sólida inclui ainda um revestimento entérico em torno do primeiro revestimento de selagem. Em uma modalidade, a forma de dosagem oral sólida inclui ainda uma segunda camada de selagem que envolve a camada de fármaco de libertação imediata, em que o segundo revestimento de selagem é constituído por meio de um polímero não iônico. Em uma modalidade, o primeiro revestimento de selagem compreende ainda um aditivo de revestimento, tais como plasACRYL™. Em uma modalidade, o sal no núcleo é disperso na matriz a uma concentração na gama de 50% a 100% em peso da matriz. Em uma modalidade, após a exposição da forma de dosagem sólida para um meio aquoso, o sal faz com que um limite endurecido em torno do limite da matriz, o sequencialmente do limite progredindo para dentro em direção ao centro do mesmo, como o meio aquoso penetra a matriz, o limite endurecido limitando a taxa à qual o fármaco antiemético na matriz é libertado do comprimido. Em uma modalidade, a forma de dosagem oral sólida é suficientemente concebida para libertar a primeira quantidade do fármaco antiemético e a segunda quantidade do fármaco antiemético durante um período mínimo de 20 horas. Em uma modalidade, a forma de dosagem oral sólida é suficientemente concebida para libertar a primeira quantidade do fármaco antiemético e a segunda quantidade do fármaco antiemético durante um período mínimo de 24 horas. Em uma modalidade, o primeiro fármaco antiemético e o segundo fármaco antiemético são o mesmo medicamento. Em uma modalidade, o primeiro fármaco antiemético e o segundo fármaco antiemético são cada Ondansetrona ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondanse-

trona da mesma.

[00180] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma forma de dosagem oral sólida que inclui um núcleo que compreende hipromelose, 18 mg de Ondansetrona, ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona da mesma, e citrato de sódio anidro; um primeiro revestimento de selagem envolvendo o núcleo e que compreende hipromelose; e uma camada de fármaco de libertação imediata que envolve o primeiro revestimento de selagem e que compreende hipromelose e 6 mg de Ondansetrona, ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona da mesma, a camada de fármaco de libertação imediata suficiente para libertar o Ondansetrona ao longo de um período de pelo menos 1 hora, em que o quantidade total de Ondansetrona na forma de dosagem é libertado ao longo de 24 horas. Em uma modalidade, a forma de dosagem oral sólida inclui ainda um revestimento entérico em torno do primeiro revestimento de selagem. Em uma modalidade, a forma de dosagem oral sólida inclui ainda uma segunda camada de selagem que envolve a camada de fármaco de libertação imediata, em que o segundo revestimento de selagem é constituído por um polímero não iônico. Em uma modalidade, o primeiro revestimento de selagem compreende ainda um aditivo de revestimento, tais como plasACRYL™. Em uma modalidade, o citrato de sódio anidro no núcleo é disperso na hipromelose, a uma concentração na gama de 50% a 100% em peso da hipromelose. Em uma modalidade, após a exposição da forma de dosagem oral sólida para um meio aquoso, o citrato de sódio anidro faz com que um limite endurecido em torno do limite da hipromelose, o sequencialmente limite progredindo para dentro em direção ao centro do mesmo, como o meio aquoso penetra a hipromelose, o limite endurecido limitando a taxa à qual o Ondansetrona na hipromelose é libertado do comprimido. Em uma modalidade, quando a forma de dosagem oral sólida é admi-

nistrada a um paciente em jejum, atinge uma  $C_{max}$  de pelo menos 50 ng/ml. Em uma modalidade, quando a forma de dosagem oral sólida é administrada a um paciente em jejum, consegue AUC de pelo menos 600 ng·hr/ml.

[00181] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma forma de dosagem oral sólida que inclui um núcleo que compreende uma matriz de polímero não iônico, uma primeira quantidade de Ondansetrona ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona da mesma disperso dentro da matriz, e um sal do mesmo disperso dentro a matriz; um primeiro revestimento de selagem envolvendo o núcleo, em que o primeiro revestimento de selagem é constituído por meio de uma matriz de polímero não iônico; e uma camada imediata de fármaco de libertação que envolve o primeiro revestimento de selagem, em que a camada de fármaco de libertação imediata compreende um polímero não iônico e uma segunda quantidade de Ondansetrona ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona nele disperso, em que os sólidos orais resultam na forma de dosagem in vitro Ondansetrona do perfil de dissolução, quando medida em um aparelho de dissolução do tipo pá 2, a 37 °C em solução aquosa contendo água destilada a 50 rpm, que apresenta: a) desde cerca de 20% a 50% do Ondansetrona total é libertado após duas e hora e meia de medição do aparelho; b) desde cerca de 50% a 70% do total de Ondansetrona é libertado depois de cinco horas de medição no aparelho; e c) não menos do que cerca de 90% do total de Ondansetrona é libertado após quinze horas de medição no aparelho. Em uma modalidade, quando a forma de dosagem oral sólida é administrada a um paciente em jejum, na dose de 24 mg de Ondansetrona, atinge uma  $C_{max}$  de pelo menos 50 ng/ml. Em uma modalidade, quando a forma de dosagem oral sólida é administrada a um paciente em jejum para a dose de 24 mg de Ondansetrona, alcança AUC de pelo

menos 600 ng/hr/ml.

[00182] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma preparação farmacêutica embalada que inclui uma pluralidade de qualquer das formas de dosagem sólidas orais da presente invenção em um recipiente selado e instruções para administrar as formas de dosagem por via oral para efetuar a prevenção de náuseas e vômitos.

[00183] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma preparação farmacêutica que inclui uma pluralidade de qualquer uma das formas sólidas orais de dosagem da presente invenção cada um em uma caixa selada discreta, e instruções para a administração das formas de dosagem por via oral para efetuar a prevenção de náuseas e vômitos.

[00184] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma forma de dosagem unitária para administração oral a um paciente, em que a forma de dosagem unitária é suficientemente concebida para a prevenção de náuseas e vômitos, em que o paciente, e em que a forma de dosagem unitária inclui uma combinação de uma libertação imediata do componente de Ondansetrona contendo uma dosagem unitária de Ondansetrona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo na proporção de 4 mg e 8 mg; e um componente de Ondansetrona de libertação controlada contendo uma dosagem unitária de Ondansetrona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo na proporção de 16 mg a 28 mg, do componente de Ondansetrona de libertação controlada que compreende uma matriz de polímero não iônico, Ondansetrona dentro da matriz, e um sal do mesmo disperso dentro da matriz, e em que a forma de unidade de dosagem apresenta uma concentração máxima no plasma ( $C_{max}$ ) com cerca de 2 a cerca de 5 horas ( $T_{max}$ ) depois da administração e exibe uma  $C_{max}$  comparável a uma formulação de Ondansetrona de não libertação controlada

administrada três vezes por dia, sem diminuir a exposição total ao fármaco definida pela área sob a curva concentração-tempo (AUC), permitindo assim a redução dos efeitos secundários dependentes da concentração, sem um decréscimo na eficácia.

[00185] Uma preparação farmacêutica embalada que inclui uma pluralidade de formas de dosagem unitária da presente invenção pode estar contida dentro de um recipiente selado e incluir instruções para administrar as formas de dosagem por via oral para efetuar a prevenção de náuseas e vômitos.

[00186] Uma preparação farmacêutica embalada que inclui uma pluralidade de formas de dosagem unitária da presente invenção pode estar contida dentro de um invólucro selado discreto e incluir instruções para administrar as formas de dosagem por via oral para efetuar a prevenção de náuseas e vômitos.

[00187] Um método para a prevenção de náuseas e vômitos inclui a etapa de administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma forma sólida de dosagem oral ou uma forma de dosagem unitária da presente invenção a um paciente.

[00188] De acordo com aspectos ilustrados na presente invenção, é descrita uma composição de uma vez ao dia, que inclui: (a) um núcleo que compreende uma matriz de polímero não iônico, uma primeira quantidade de Ondansetrona ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona disperso dentro da matriz, e um sal do mesmo disperso na matriz; (b) um primeiro revestimento de selagem envolvendo o núcleo, em que o primeiro revestimento de selagem é constituído por meio de uma matriz de polímero não iônico; e (c) uma camada imediata de fármaco de libertação em torno do revestimento entérico, em que a camada de fármaco de libertação imediata compreende um polímero não iônico e uma segunda quantidade de Ondansetrona ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona nele dis-

perso, em que a camada de fármaco de libertação imediata é suficientemente concebida para libertar a segunda quantidade de Ondansetrona ao longo de um período de pelo menos 1 hora, em que a camada de fármaco de libertação imediata liberta a segunda quantidade de Ondansetrona no trato gastrointestinal superior de um paciente humano, em que o núcleo liberta a primeira quantidade de Ondansetrona no trato gastrointestinal inferior de um paciente humano, em que a composição é um comprimido ou cápsula que contém de 24 a 40 mg de Ondansetrona, ou uma quantidade equivalente de um sal de Ondansetrona, e proporciona um perfil do plasma in vivo selecionado a partir de: (a) uma  $C_{max}$  média de, pelo menos, 50,0 ng/ml; (b) uma média de  $AUC_{0-24}$  superior a 550,0 nghr/ml; e (c) um  $T_{max}$  médio de entre cerca de 2,0 e 5,0 horas. Em uma modalidade, a composição uma vez por dia, quando administrado uma vez por dia a um humano com um estado de jejum, é bioequivalente a administração a um ser humano em um estado de jejum, três vezes por dia, uma forma de dosagem unitária que compreende de 8 mg de Ondansetrona. Em uma modalidade, a bioequivalência é estabelecida por 90% de intervalo de segurança de entre 0,80 e 1,25 para ambos  $C_{max}$  e AUC, quando administrada a um ser humano. Em uma modalidade, as características de solubilidade e dissolução são independentes do pH. Em uma modalidade, o núcleo tem um perfil de libertação de dissolução independentes do pH ao longo de um intervalo de pH de 1,2 a 6,8. Em uma modalidade, cada um do núcleo e a camada de fármaco de libertação imediata tem um perfil de libertação de dissolução independentes do pH ao longo de um intervalo de pH de 1,2 a 6,8. Em uma modalidade, cada um do núcleo e a camada de fármaco de libertação imediata estão rodeados por meio de um revestimento de selagem formado por um polímero não iônico que aumenta a hidrofilia da composição e como resultado, o perfil de dissolução da composição é independente do pH.

[00189] Todas as patentes, pedidos de patentes, e referências publicadas citadas na presente invenção são incorporadas na presente invenção por meio de referência na sua totalidade. Será apreciado que várias das descritas acima e outras características, funções ou alternativas das mesmas, podem ser desejavelmente combinadas em muitos outros diferentes sistemas ou aplicação. Várias alternativas, modificações, variações ou aperfeiçoamentos presentemente imprevistas podem ser subsequentemente feitas por meio daquelas pessoas que são versadas na técnica.

## REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido de Ondansetrona, caracterizado pelo fato de que compreende:

um núcleo monolítico compreendendo hipromelose, 18 mg de Ondansetrona, ou uma quantidade equivalente de um sal da mesma Ondansetrona, disperso dentro da hipromelose, e citrato de sódio anidro disperso dentro da hipromelose, em que o citrato de sódio anidro está presente em uma quantidade suficiente para permitir formar uma divisão endurecida em torno da periferia da hipromelose por exposição a um meio aquoso de modo a limitar a velocidade à qual a Ondansetrona, ou uma quantidade equivalente de um sal da mesma Ondansetrona, disperso dentro da hipromelose seja liberado do núcleo;

um primeiro revestimento de vedação não funcional que envolve o núcleo e que compreende hipromelose, em que o primeiro revestimento de vedação não funcional tem a propriedade de não afetar substancialmente a liberação da Ondansetrona a partir do comprimido de Ondansetrona; e

uma camada de liberação imediata de fármaco envolvendo o primeiro revestimento de vedação e compreendendo hipromelose e 6 mg de Ondansetrona, ou uma quantidade equivalente de um sal da mesma Ondansetrona, a camada de liberação imediata de fármaco sendo suficiente para liberar a Ondansetrona durante um período de pelo menos 1 hora,

em que o comprimido de Ondansetrona produz uma erupção de aproximadamente 25% de Ondansetrona seguida por uma liberação sustentada de Ondansetrona de ordem zero e

em que a quantidade total de Ondansetrona no comprimido de Ondansetrona é liberada durante 24 horas.

2. Comprimido de Ondansetrona de acordo com a reivindi

cação 1, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um revestimento entérico que envolve o primeiro revestimento de vedação não funcional.

3. Comprimido de Ondansetrona de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um segundo revestimento de vedação não funcional que envolve a camada de fármaco de liberação imediata, em que o segundo revestimento de vedação não funcional compreende um polímero não iônico.

4. Comprimido de Ondansetrona de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende o primeiro revestimento de vedação não funcional compreende ainda um aditivo de revestimento.

5. Comprimido de Ondansetrona de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, quando o comprimido é administrado a um paciente em um estado de jejum, atinge uma C<sub>max</sub> de pelo menos 40 ng/ml.

6. Comprimido de Ondansetrona de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, quando o comprimido é administrado a um paciente em um estado de jejum, alcança AUC de pelo menos 450 ng·hr/ml.

7. Comprimido de Ondansetrona de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que uma concentração de Ondansetrona no sangue aproximadamente 24 horas após a administração oral de Ondansetrona (C<sub>min</sub>) é de pelo menos 6 ng/ml.

8. Comprimido de Ondansetrona de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a proporção entre uma concentração máxima de Ondansetrona no sangue (C<sub>max</sub>) e uma concentração de Ondansetrona no sangue após aproximadamente 24 horas da administração oral de Ondansetrona (C<sub>min</sub>) está compreendida entre 3 e 7.

9. Preparação farmacêutica embalada, caracterizada pelo fato de que compreende uma pluralidade dos comprimidos de Ondansetrona como definidos na reivindicação 1 em um recipiente selado e instruções para administrar os comprimidos, oralmente, para efetuar a prevenção de náuseas e vômitos.

10. Preparação farmacêutica embalada, caracterizada pelo fato de que compreende uma pluralidade dos comprimidos de Ondansetrona como definidos na reivindicação 1, cada um em um invólucro selado discreto, e instruções para administrar os comprimidos, oralmente, para efetuar a prevenção de náuseas e vômitos.

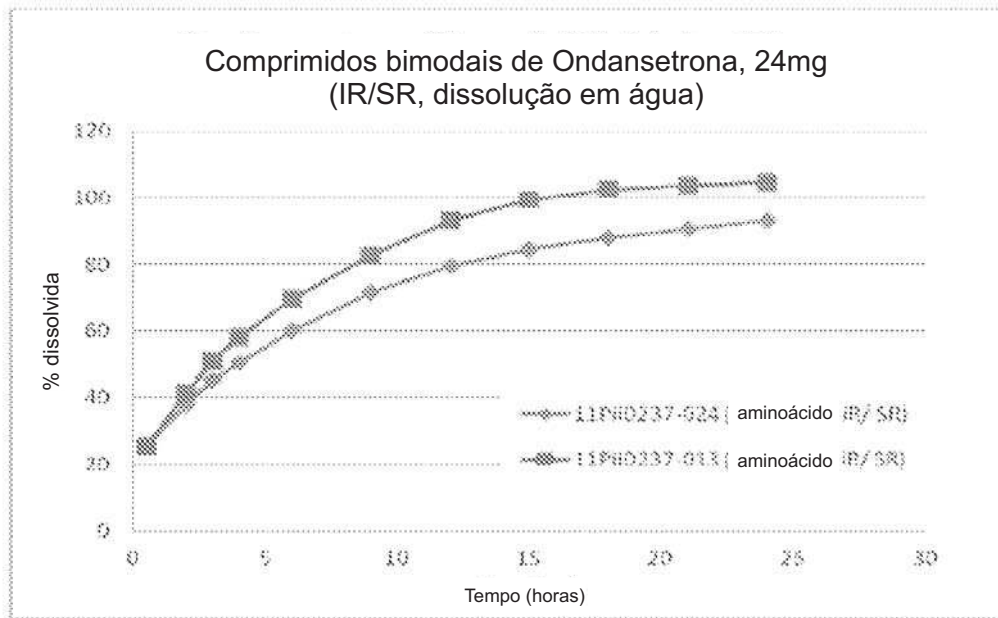


FIG. 1

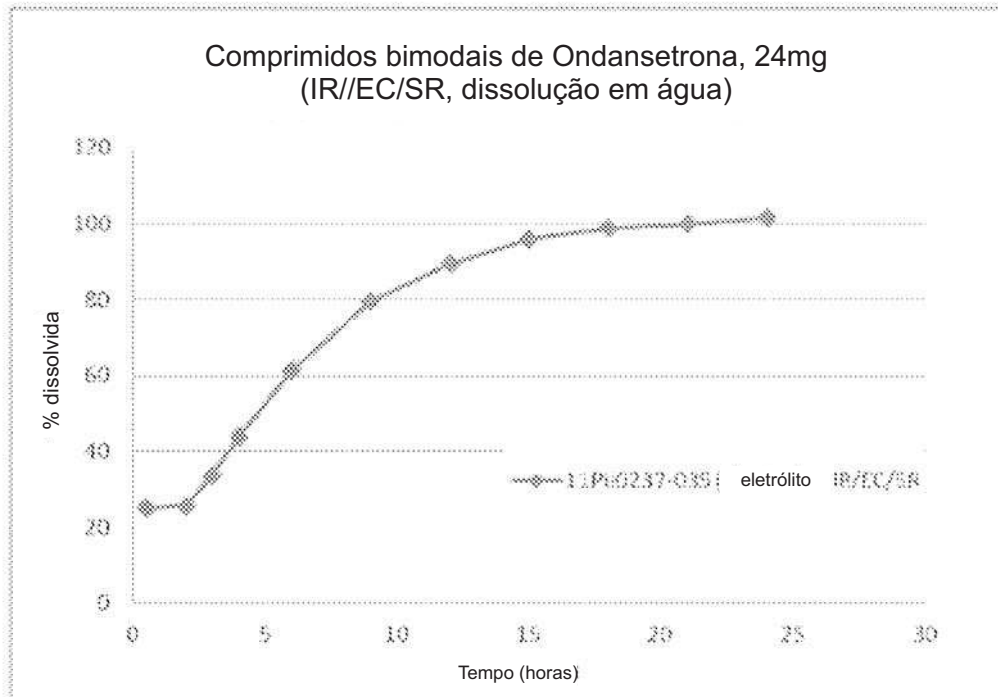


FIG. 2

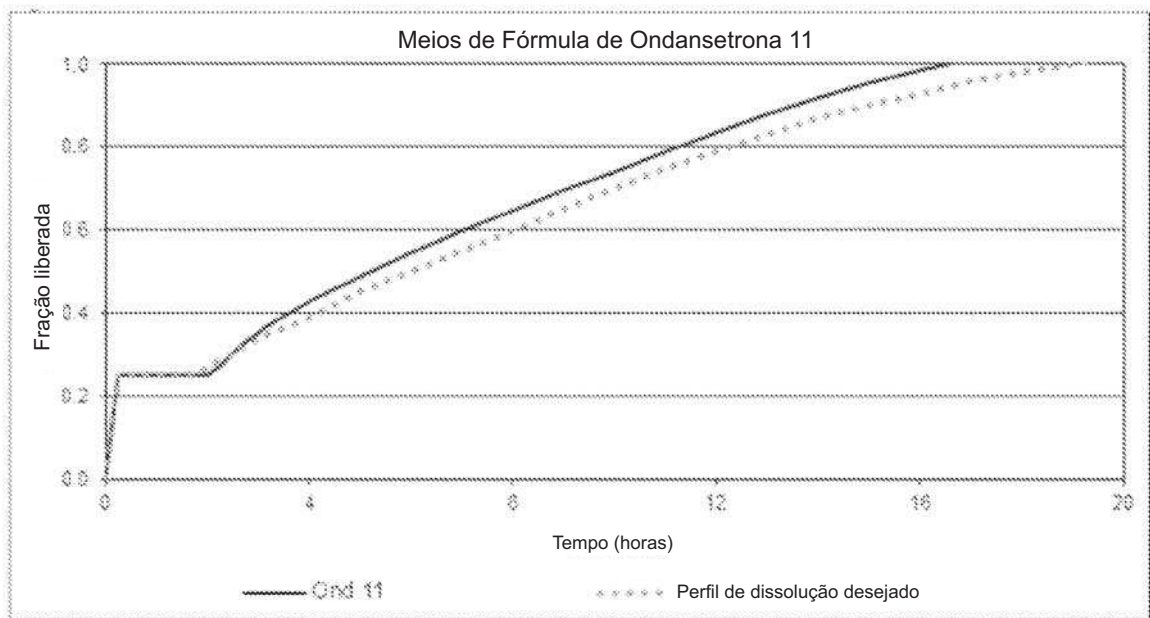


FIG. 3

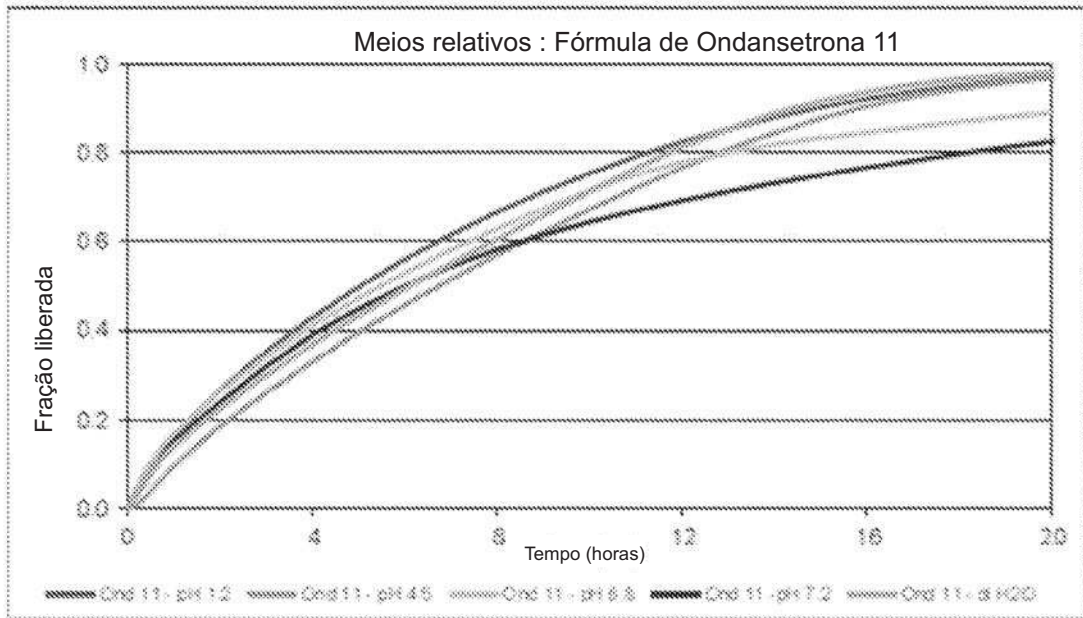


FIG. 4

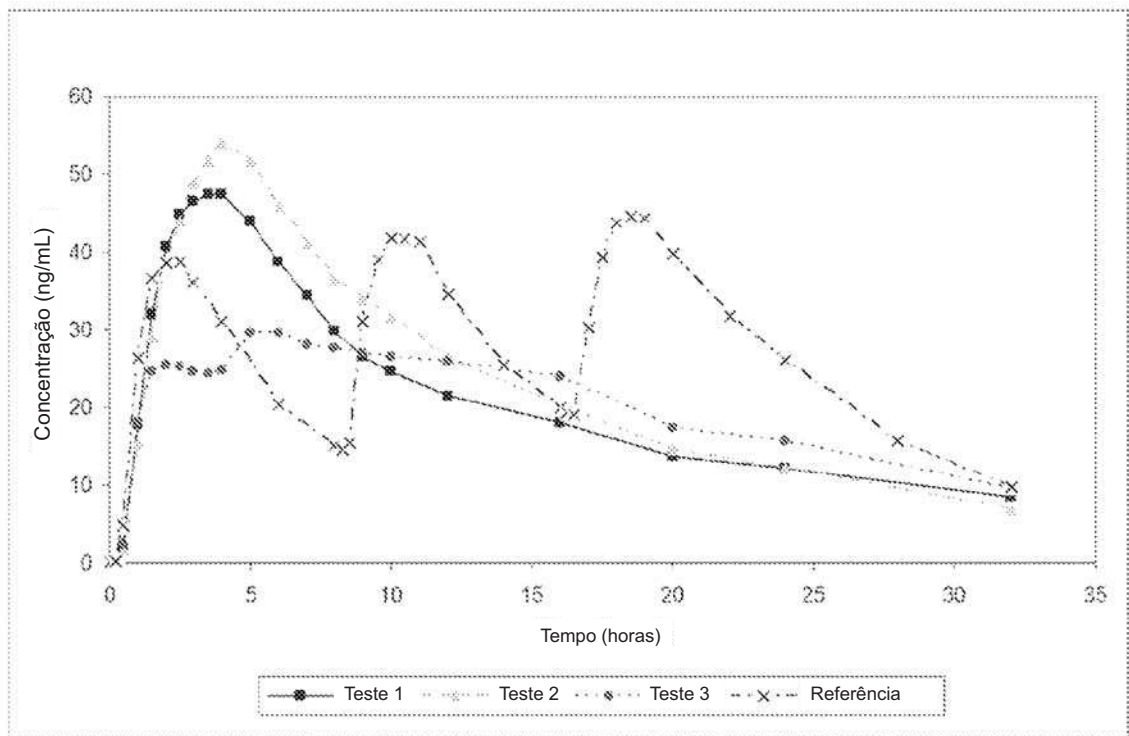


FIG. 5

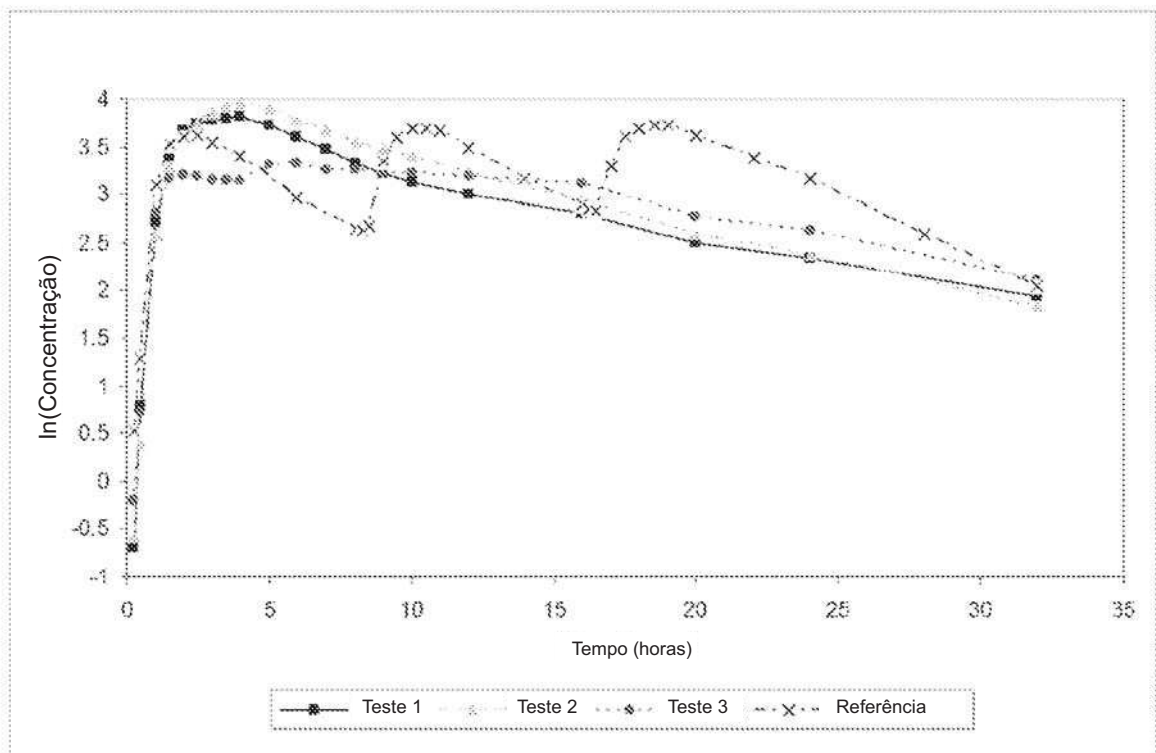


FIG. 6

6/11

Dia=1

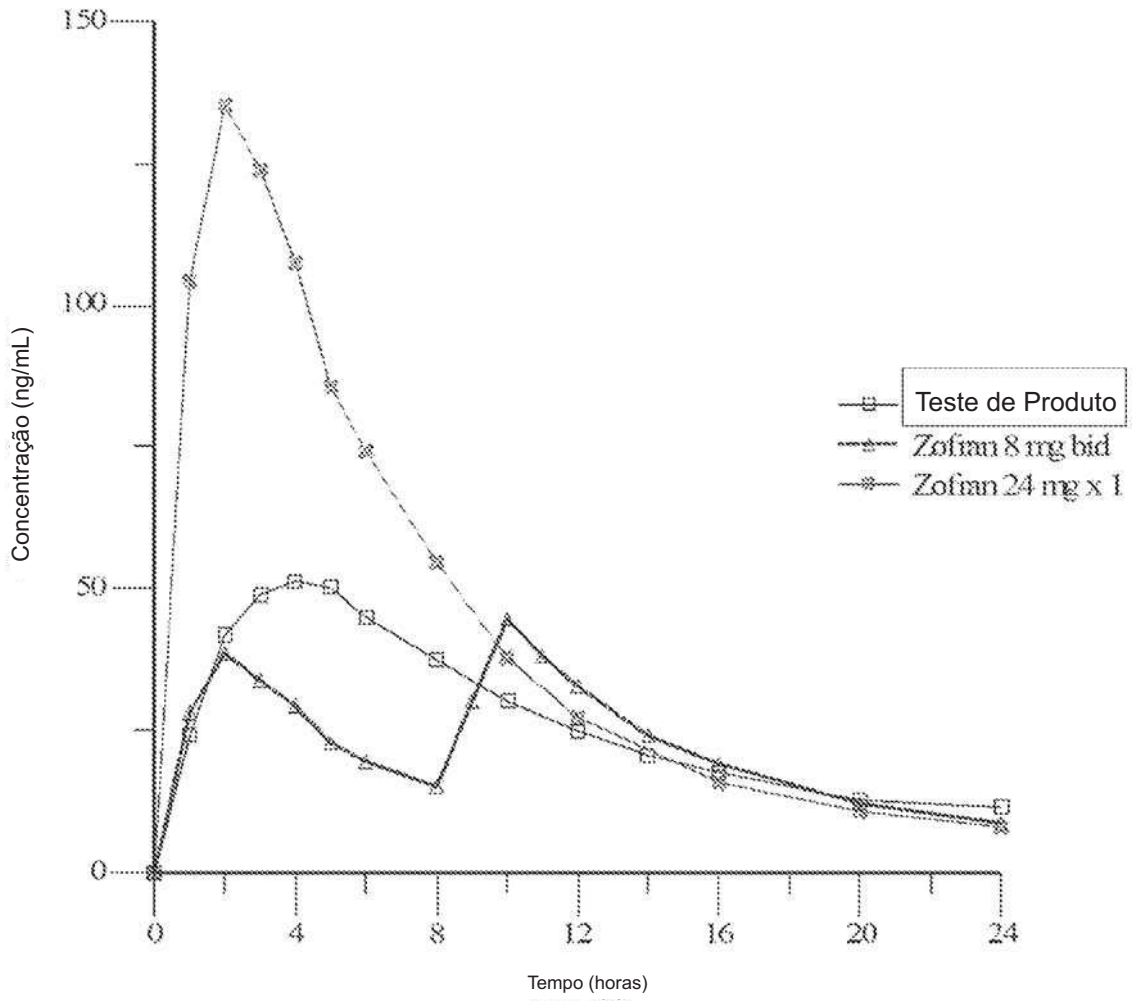


FIG. 7

7/11

Dia=2

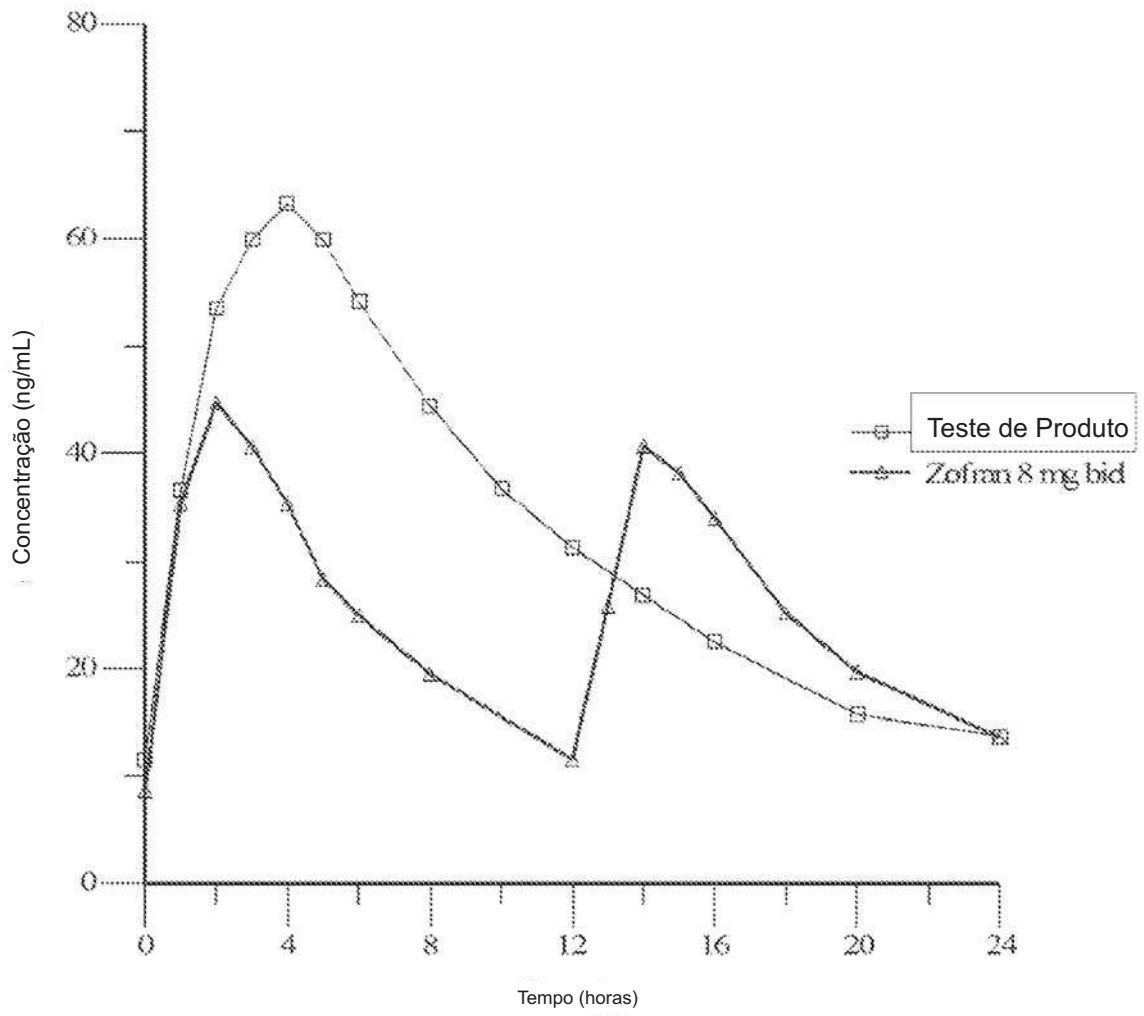


FIG. 8

Dia=1

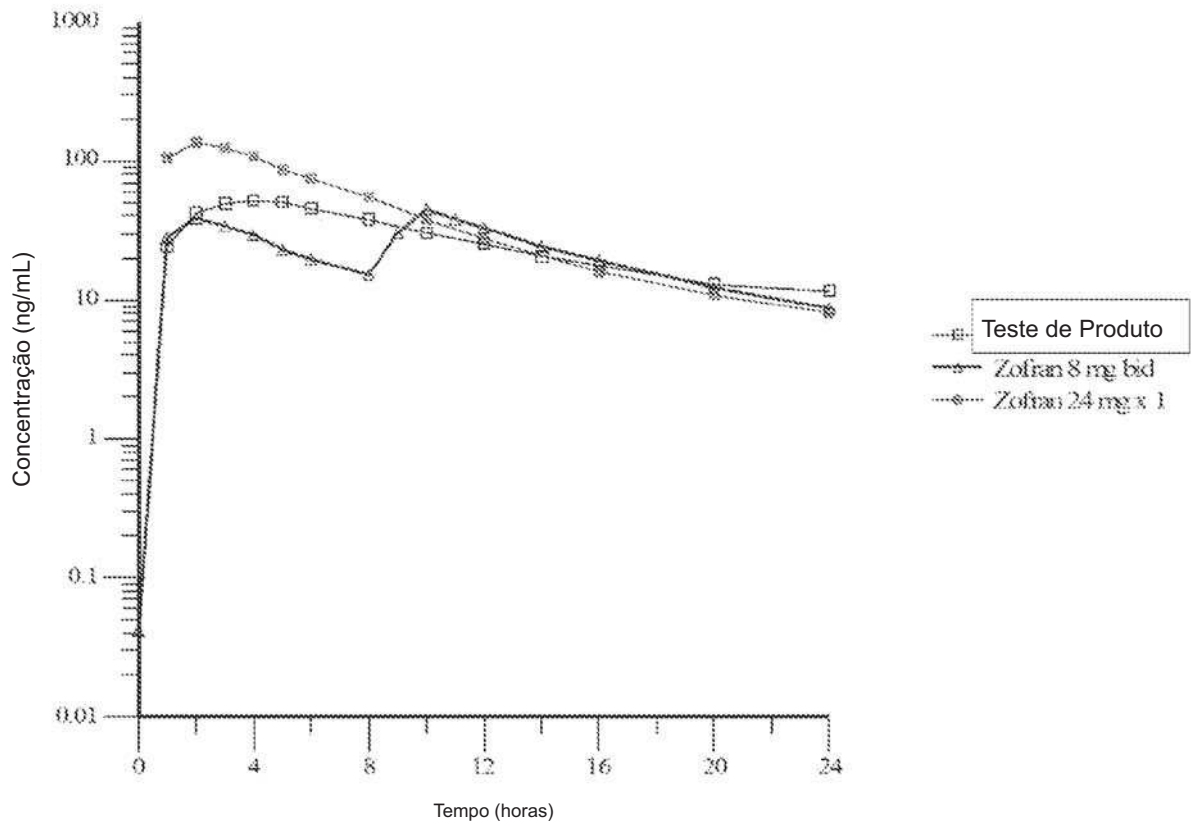


FIG. 9

9/11

Dia=2

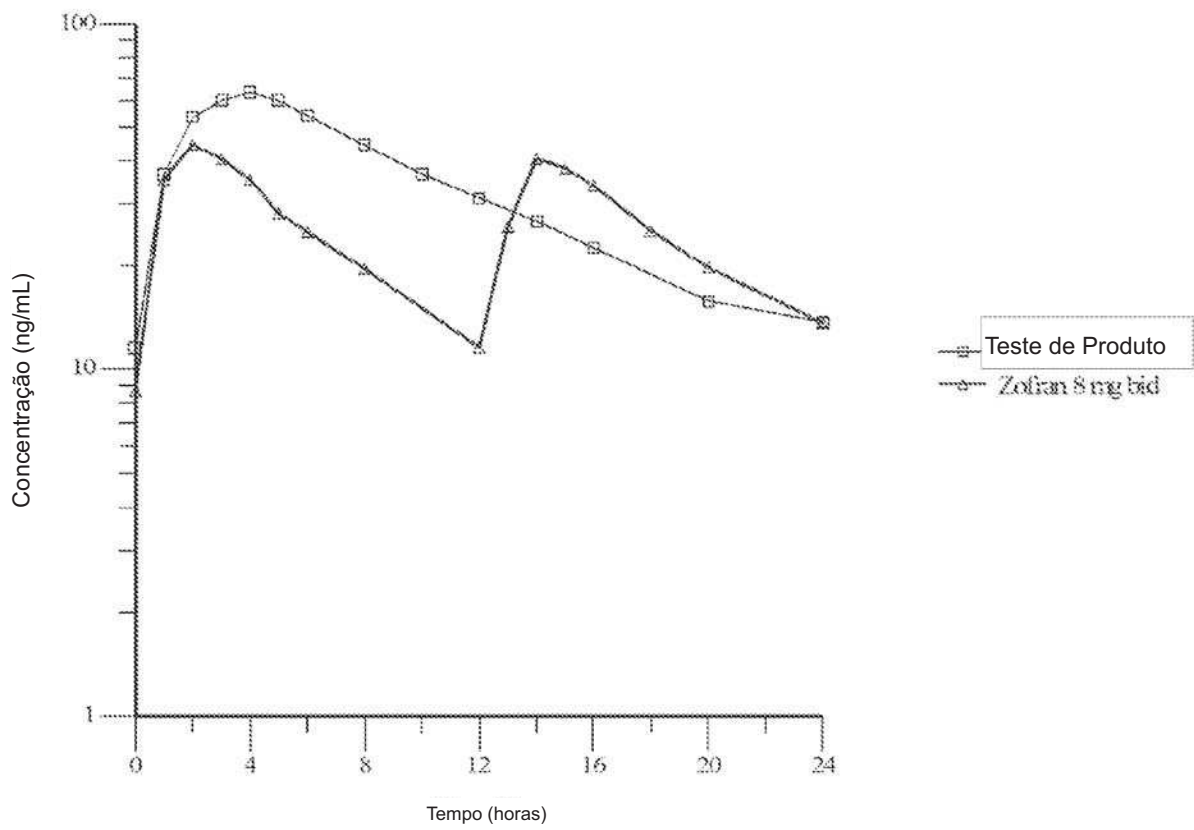


FIG. 10

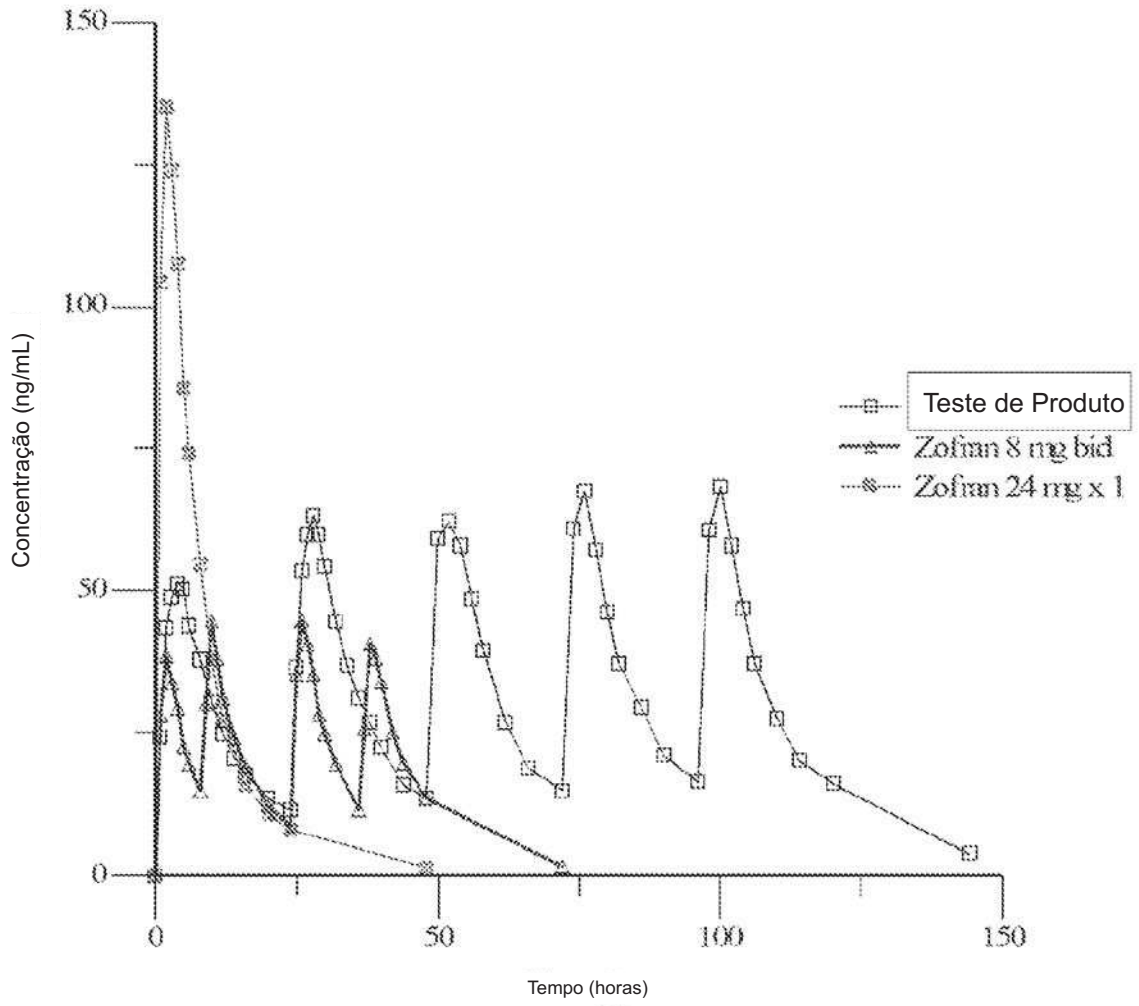


FIG. 11

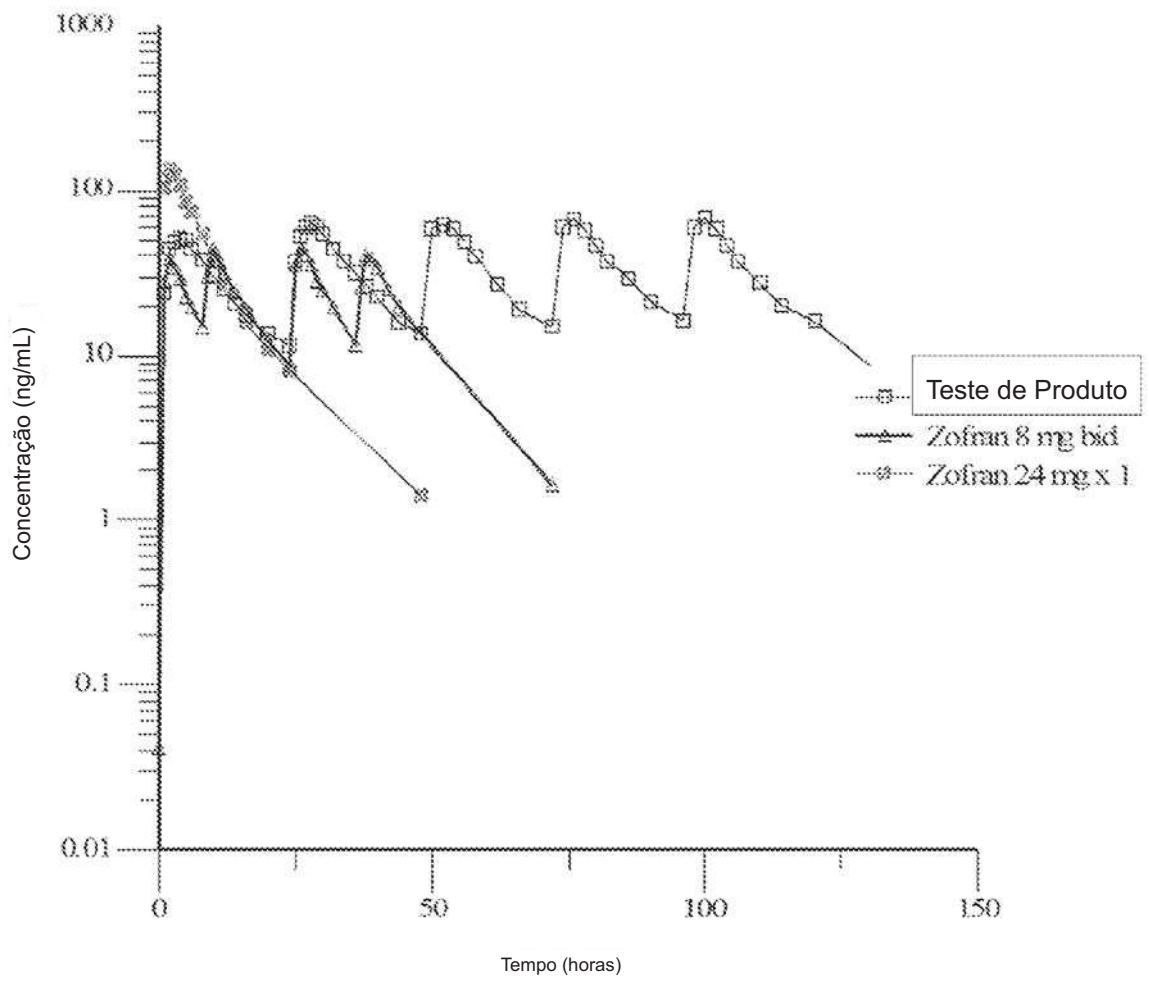


FIG. 12