

FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

DE ONDANSETRÓN PARA TRATAR BIEN SEA SÍNTOMAS DE

NÁUSEA, VÓMITO O DIARREA

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad y el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 61/951,074, presentada el 11 de marzo de 2014, la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 61/951,092, presentada el 11 de marzo de 2014, la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 61/951,112, presentada el 11 de marzo de 2014, y la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 62/040,136, presentada el 21 de agosto de 2014. Los contenidos de cada una de estas solicitudes se incorporan acá por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

La gastroenteritis que se atribuye a virus o bacterias es una condición que causa irritación e inflamación del estómago y los intestinos (el tracto gastrointestinal). Otras causas incluyen parásitos, alérgenos de comida, reacciones a antibióticos, e ingestión de plantas tóxicas. El vómito causado por la gastroenteritis aguda es muy común en niños y adolescentes y es una razón muy común para que los niños y adolescentes vayan a departamentos de emergencias. La irritación intestinal causada por gastroenteritis parece ser el principal estímulo para el vómito. A medida que el virus o las bacterias invaden las células mucosas del tracto gastrointestinal superior, se bloquea el equilibrio intracelular normal de sodio y osmótico y como resultado los fluidos intracelulares excesivos se pierden produciendo agotamiento de fluido celular.

La gastritis aguda es la irritación e inflamación de la membrana mucosa del estómago. La gastritis se puede causar por un insulto químico, térmico o bacteriano. Por ejemplo, drogas tales como alcohol, aspirina, y agentes quimioterapéuticos pueden causar un ataque de gastritis. Del mismo modo, los

alimentos calientes, picantes, ásperos, o contaminados pueden traer un ataque. La gente que experimenta gastritis típicamente vomita.

Hiperémesis gravidarum (“HG”) es un desorden en el cual ocurre náusea y vómito persistente y extremo durante el embarazo. Una mujer puede tener hiperémesis gravidarum si ella está en embarazo y vomita más de tres o cuatro veces al día; tanto que pierde más de 10 libras; tanto que se siente mareada y aturdida; o tanto que se deshidrata.

El vómito, de cualquier causa, ocurre debido a la estimulación de los dos centros ubicados en el cerebro, la zona activadora quimiorreceptora y el centro del vómito. Si una persona no puede tomar fluidos para reponer esta pérdida, se pueden requerir fluidos intravenosos para devolver el fluido en su cuerpo (rehidratación). Se conoce que los medicamentos antieméticos alivian el vómito al inhibir la zona activadora quimiorreceptora del cuerpo (CTZ) o por medio de una acción más directa en el centro del vómito del cerebro.

El síndrome de colon irritable (IBS) es un desorden gastrointestinal (GI) funcional, lo que significa que los síntomas son causados por cambios en cómo funciona el tracto GI. IBS es un grupo de síntomas que ocurren juntos. El síntoma clave del IBS es dolor abdominal y/o incomodidad. El dolor o incomodidad está asociado con un cambio en la frecuencia o la consistencia de las heces. El hábito de colon alterado puede ser diarrea o estreñimiento crónico o recurrente. Algunas personas tienen ambos diarrea y estreñimiento, en diferentes momentos. Hinchazón o distensión en el abdomen es también común. La diarrea es uno de los síntomas a menudo asociados con IBS. IBS con diarrea es a menudo referenciado como IBS-D.

RESUMEN

Acá se divulga la forma de dosificación oral sólida de liberación extendida de ondansetrón para tratar bien sea síntomas de náusea, vómito, o diarrea.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, un método para tratar un paciente comprende administrar oralmente, a un paciente, una forma de dosis oral sólida que comprende un núcleo que comprende una matriz de polímero no iónico, una primera cantidad de ondansetrón disperso dentro de la matriz, y una sal dispersa dentro de la matriz, en donde la primera cantidad de ondansetrón está en el rango de aproximadamente 9 mg a aproximadamente 28 mg; un primer recubrimiento de sello que rodea el núcleo, en donde el primer recubrimiento de sello está comprendido de una matriz de polímero no iónico; y una capa de droga de liberación intermedia que rodea el primer recubrimiento de sello y que comprende un polímero no iónico y una segunda cantidad de ondansetrón disperso allí, en donde la segunda cantidad de ondansetrón está en el rango de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 8 mg, en donde la liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas para resultar en una reducción en la frecuencia de bien sea vómito, náusea, diarrea, o una combinación de los mismos.

Las formas de dosis sólida de liberación extendida se divulgan acá para reducir, tratar, o prevenir bien sea náusea, vómito o diarrea en un sujeto, síntomas que pueden ser causados por una variedad de condiciones. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de gastroenteritis viral en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de gastroenteritis por bacteria en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de gastritis (inflamación de la pared gástrica) en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de enfermedad inflamatoria de colon en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de síndrome de colon irritable en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de colecistitis en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de dispepsia en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos

secundarios de pancreatitis en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de apendicitis en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de procedimiento quirúrgico en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de hepatitis en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de peritonitis en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de enfermedad de reflujo de gastroesófago en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de obstrucción de colon en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de envenenamiento de comida en un sujeto. En una modalidad, náusea, vómito o diarrea son efectos secundarios de un tumor en un sujeto.

Acá se divulgan formas de dosis sólida de liberación extendida. En una modalidad, las formas de dosis sólida de liberación extendida se divulgan acá para reducir, tratar, o prevenir síntomas de gastroenteritis. En una modalidad, el síntoma relacionado con gastroenteritis es el vómito. Para evaluar la reducción de vómito inducido por gastroenteritis después de la administración de las formas de dosificación oral sólida de la presente invención en comparación con placebo, se puede hacer una comparación entre la proporción de pacientes sin vómito adicional >30 minutos después de la primer dosis de la medicación de estudio a través de la liberación del departamento de emergencia. Los objetivos secundarios pueden ser una comparación entre los grupos de medicación de estudio y los grupos de placebo de: frecuencia de vómito a través de 4 días después de la primer dosis de la medicación de estudio; proporción de pacientes que reciben terapia antiemética de rescate; proporción de pacientes que reciben fluidos intravenosos; proporción de pacientes que requieren hospitalización; proporción de pacientes que vuelven a emergencias o a cuidados especiales después de la

descarga inicial; tiempo de resumen de las actividades normales (trabajo/escuela/hogares); severidad de la náusea; y perfiles de eventos adversos.

Acá se divulgan formas de dosis de liberación extendida. Más particularmente, las formas de dosis sólida de liberación extendida se divulgan acá para tratar hiperémesis gravidarum (HG). Para evaluar el tratamiento de HG después de la administración de las formas de dosis sólida oral de la presente invención, se puede medir la severidad de la emesis. En una modalidad, la severidad de la emesis se evalúa, por ejemplo, mediante un puntaje de Cuantificación Única de Embarazo de Emesis (PUQE). El rango de puntaje varía de 3 (mejor) a 15 (peor). En una modalidad, la severidad de la emesis se evalúa, por ejemplo, por medio de un puntaje de Escala Analógica Visual (VAS). El rango de puntaje varía de 0 (mejor) a 50 (peor).

Acá se divulgan formas de dosis sólida de liberación extendida. Más particularmente, las formas de dosis solida de liberación extendida se divulgan acá para tratar diarrea en un sujeto, síntomas que pueden ser causados por una variedad de condiciones. En una modalidad, la diarrea es un efecto secundario de gastroenteritis viral en un sujeto. En una modalidad, la diarrea es un efecto secundario de gastroenteritis por bacteria en un sujeto. En una modalidad, la diarrea es un efecto secundario de alergias de comida en un sujeto. En una modalidad, la diarrea es un efecto secundario de síndrome premenstrual (PMS) en un sujeto. En una modalidad, la diarrea es un efecto secundario de síndrome de colon irritable en un sujeto. En una modalidad, la diarrea es un efecto secundario de intolerancia a la lactosa en un sujeto. En una modalidad, la diarrea es un efecto secundario de parásitos en un sujeto. En una modalidad, la diarrea es un efecto secundario de infección por bacteria en un sujeto. En una modalidad, las formas de dosis sólida de liberación extendida de la presente invención se administran para el tratamiento de Síndrome de Colon Irritable Predominante con Diarrea (IBS-D).

En una modalidad, para evaluar la reducción de vómito después de la administración de formas de dosis oral sólida de la presente invención, los síntomas del vómito, tales como frecuencia, duración, volumen, severidad y dolor se pueden medir. La frecuencia se puede medir, por ejemplo, por el número de episodios de vómito en un periodo específico, la duración se puede medir, por ejemplo, por el número de horas de vómito, el volumen se puede medir, por ejemplo, en copas de vómito, la severidad se puede medir, por ejemplo, al cuantificar los síntomas físicos, y el dolor que experimenta el paciente se puede medir, por ejemplo, por el estrés resultante y los síntomas psicológicos.

De acuerdo con los aspectos ilustrados acá, se divulga una tableta de ondansetrón de liberación extendida que incluye un núcleo que comprende una matriz hinchable hidrófila que comprende ondansetrón, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y citrato de sodio anhidro; un primer recubrimiento de sello que comprende hipromelosa y plasACRYL™; y un segundo recubrimiento de sello que comprende hipromelosa y plasACRYL™ T20, en donde la capa de liberación inmediata está suficientemente diseñada para liberar aproximadamente $\frac{1}{4}$ de una dosis total de ondansetrón dentro de aproximadamente 1 hora después de la administración oral, y en donde el núcleo está suficientemente diseñado para liberar la dosis restante de ondansetrón por un periodo de hasta 24 horas por medio de liberación del orden cero. En una modalidad, el núcleo comprende aproximadamente 18 mg de base libre de ondansetrón. En una modalidad, el núcleo comprende aproximadamente 20 mg de base libre de ondansetrón. En una modalidad, el núcleo comprende aproximadamente 28 mg de base libre de ondansetrón. En una modalidad, el citrato de sodio anhidro está presente en una concentración en el rango de aproximadamente 50% a aproximadamente 100% en peso de la matriz hinchable hidrófila. En una modalidad, la matriz hinchable hidrófila del núcleo es METHOCEL™ K4M Premium CR, la hipromelosa del primer recubrimiento de sello

y el segundo recubrimiento de selo es METHOCEL™ E5 Premium LV, y la hipromelosa de la capa de droga de liberación inmediata es METHOCEL™ E5 Premium LV. En una modalidad, la capa de liberación inmediata comprende aproximadamente 6 mg de ondansetrón.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis sólida de liberación extendida que incluye una porción interna, en donde la porción interna comprende una primera dosis de por lo menos un antagonista de serotonina; un primer recubrimiento, en donde el primer recubrimiento directamente encapsula la porción interna de la forma de dosis sólida; un recubrimiento de capa de droga, en donde el recubrimiento de capa de droga directamente encapsula el primer recubrimiento, en donde el recubrimiento de capa de droga comprende una segunda dosis del por lo menos un antagonista de serotonina, en donde el recubrimiento de capa de droga es por lo menos 4% en peso, de la forma de dosis sólida, en donde la segunda dosis es igual a por lo menos 15% en peso, de una dosis total del por lo menos un antagonista de serotonina en la forma de dosis sólida, y en donde la primera dosis es igual a la dosis total menos la segunda dosis; y un segundo recubrimiento, en donde el segundo recubrimiento directamente encapsula el recubrimiento de capa de droga, en donde la porción interna tiene solubilidad en agua de X, en donde el primer recubrimiento, el recubrimiento de capa de droga, y el segundo recubrimiento tienen solubilidad en agua de por lo menos Y, y en donde X es menor a Y. En una modalidad, el por lo menos un antagonista receptor de serotonina-3 es clorhidrato de ondansetrón. En una modalidad, la segunda dosis es igual a por lo menos 20% en peso de la dosis total del por lo menos un antagonista receptor de serotonina-3 en la forma de dosis sólida. En una modalidad, el por lo menos un antagonista receptor de serotonina-3 es clorhidrato de ondansetrón. En una modalidad, la segunda dosis es igual a por lo menos 25% en peso de la dosis total del por lo menos un antagonista receptor de serotonina-3 en la forma de dosis sólida. En

una modalidad, el primer recubrimiento y el segundo recubrimiento comprenden un material hidrófilo. En una modalidad, la capa de droga además comprende un material hidrófilo. En una modalidad, el material hidrófilo es hipromelosa. En una modalidad, el primer recubrimiento y el segundo recubrimiento son cada uno de por lo menos 1.5% en peso de la forma de dosis sólida. En una modalidad, la proporción de la hipromelosa al por lo menos un antagonista receptor de serotonina-3 en la capa de droga es aproximadamente 4:6. En una modalidad, una cantidad total de hipromelosa en el primer recubrimiento, la capa de droga, y el segundo recubrimiento es menor a 4% en peso, de la forma de dosis sólida. En una modalidad, el núcleo además comprende citrato de sodio en una cantidad de menos de 15% en peso del núcleo. En una modalidad, X es suficientemente menor a Y de modo que la segunda dosis es sustancialmente liberada de la forma de dosis sólida dentro de menos de 12 horas después que la forma de dosis sólida se expone a un ambiente acuoso, y la primera dosis es sustancialmente liberada de la dosis sólida en un perfil de liberación de orden cero por un periodo de 12 a 24 horas después que la forma de dosis sólida se expone a un ambiente acuoso. En una modalidad, el ambiente acuoso tiene un pH en el rango de pH 1.5 a pH 7.5. En una modalidad, la forma de dosis sólida se comprime en una tableta. En una modalidad, la forma de dosis sólida se forma como una cápsula. En una modalidad, el núcleo además comprende glicina en una cantidad de menos de 20% en peso del núcleo.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una tableta de ondansetrón de liberación extendida hecha al comprimir una tableta de núcleo de liberación sostenida y luego recubrir la tableta de núcleo con un primer recubrimiento de sello seguido por recubrimiento de droga y finalmente un segundo recubrimiento de sello, en donde la tableta de núcleo comprende una matriz hinchable hidrófila que comprende clorhidrato de ondansetrón y citrato de sodio anhidro, en donde el primer recubrimiento de sello comprende hipromelosa y

plasACRYL™, en donde el recubrimiento de droga comprende clorhidrato de ondansetrón, hipromelosa y plasACRYL™, y en donde el segundo recubrimiento de sello comprende hipromelosa y plasACRYL™ T20.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis oral sólida que incluye un núcleo que comprende una matriz de polímero no iónico, una primera cantidad de un primer fármaco antiemético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma dispersa dentro de la matriz, y una sal dispersa dentro de la matriz; un primer recubrimiento de sello que rodea el núcleo, en donde el primer recubrimiento de sello está comprendido de una matriz de polímero no iónico; y una capa de droga de liberación inmediata que rodea el primer recubrimiento de sello, en donde la capa de droga de liberación inmediata comprende un polímero no iónico y una segunda cantidad de un segundo fármaco antiemético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo disperso allí, en donde la capa de droga está suficientemente diseñada para liberar la segunda cantidad de la droga antiemética por un periodo de por lo menos 1 hora, en donde la forma de dosis oral sólida está suficientemente diseñada para liberar la primera cantidad de la primera droga antiemética y la segunda cantidad de la segunda droga antiemética por un periodo mínimo de 16 horas.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis oral sólida que incluye un núcleo que comprende hipromelosa, 18 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón del mismo, y citrato de sodio anhidro; un primer recubrimiento de sello que rodea el núcleo y que comprende hipromelosa; y una capa de droga de liberación intermedia que rodea el primer recubrimiento de sello y que comprende hipromelosa y 6 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón de la misma, la capa de droga de liberación intermedia es suficiente para liberar el ondansetrón por un periodo de por lo menos 1 hora, en donde la cantidad total de ondansetrón en la forma de dosis se libera por 24 horas.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis oral sólida que incluye un núcleo que comprende una matriz de polímero no iónico, una primera cantidad de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón del mismo disperso dentro de la matriz, y una sal dispersa dentro de la matriz; un primer recubrimiento de sello que rodea el núcleo, en donde el primer recubrimiento de sello está comprendido de una matriz de polímero no iónico; y una capa de droga de liberación inmediata que rodea el primer recubrimiento de sello, en donde la capa de droga de liberación inmediata comprende un polímero no iónico y una segunda cantidad de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón del mismo disperso allí, en donde la forma de dosis oral sólida resulta en un perfil de disolución de ondansetrón in vitro cuando se mide en un aparato de disolución de paleta tipo 2 a 37°C en solución acuosa que contiene agua destilada a 50 rpm que exhibe: a) de aproximadamente 15% a 30% del ondansetrón total se libera después de dos horas y media de medición en el aparato; b) de aproximadamente 30% a 50% del ondansetrón total se libera después de cinco horas de medición en el aparato; y c) no menos de aproximadamente 75% del ondansetrón total se libera después de quince horas de medición en el aparato

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de las formas de dosis oral sólida de la presente invención en un recipiente sellado e instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para realizar la prevención de náusea y vómito.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una preparación farmacéutica que incluye una pluralidad de las formas de dosis oral sólida de la presente invención cada una en un alojamiento sellado discreto, e instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para realizar la prevención de náuseas y vómito.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de las formas de dosis oral sólida de la presente invención en un recipiente sellado e instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para realizar el tratamiento de diarrea.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una preparación farmacéutica que incluye una pluralidad de las formas de dosis oral sólida de la presente invención cada una en un alojamiento sellado discreto, e instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para realizar el tratamiento de diarrea.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis oral sólida la cual reduce los síntomas de vómito en un sujeto. De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis oral sólida la cual reduce la necesidad de fluidos intravenosos en sujetos con gastroenteritis o gastritis. De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis oral sólida la cual reduce las admisiones en hospital en sujetos con gastroenteritis o gastritis. De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis oral sólida la cual reduce la duración de una estadía de hospital en sujetos con gastroenteritis o gastritis.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis oral la cual reduce el vómito en pacientes con hiperémesis gravidarumn ("HG"). Un método para reducir síntomas de vómito en un paciente con hiperémesis gravidarumn comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis oral sólida de la presente invención a un paciente una vez al día; y observar una reducción en los síntomas del vómito. En una modalidad, la observación de una reducción en los síntomas de vómito incluye una evaluación del puntaje con base en el puntaje PUQE o el puntaje VAS.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis oral sólida la cual reduce los síntomas de diarrea en un sujeto.

Un método para reducir los síntomas asociados con gastroenteritis o gastritis en un paciente comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis oral sólida de la presente invención a un paciente una vez al día; y observar una reducción en los síntomas. En una modalidad, la observación de una reducción en los síntomas incluye monitorear el paciente para cuantificar por lo menos uno de la frecuencia de vómito, el paciente requiere terapia de rescate, el paciente recibe fluidos intravenosos, el paciente requiere hospitalización, el paciente es admitido en una sala de emergencias/departamento de cuidados urgentes, tiempo para retomar las actividades normales, y severidad de náusea.

Un método para reducir los síntomas asociados con enfermedad de colon inflamado en un paciente comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis oral sólida de la presente invención a un paciente una vez al día; y observar una reducción en síntomas. En una modalidad, el observar una reducción en síntomas incluye monitorear el paciente para cuantificar por lo menos una de frecuencia de vómito, el paciente requiere terapia de rescate, el paciente recibe fluidos intravenosos, el paciente requiere hospitalización, el paciente es admitido en un departamento de emergencia/departamento de cuidado de urgencias, tiempo para retomar las actividades normales, y severidad de náusea.

Un método para reducir los síntomas asociados con síndrome de colon irritable en un paciente comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis oral sólida de la presente invención a un paciente una vez al día; y observar una reducción en síntomas. En una modalidad, el observar una reducción en síntomas incluye monitorear el paciente para cuantificar por lo menos una de frecuencia de vómito, el paciente requiere terapia de rescate, el paciente recibe fluidos intravenosos, el paciente requiere hospitalización, el paciente es admitido en un departamento de

emergencia/departamento de cuidado de urgencias, tiempo para retomar las actividades normales, y severidad de náusea.

Un método para reducir los síntomas asociados con dispepsia en un paciente comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis oral sólida de la presente invención a un paciente una vez al día; y observar una reducción en síntomas. En una modalidad, el observar una reducción en síntomas incluye monitorear el paciente para cuantificar por lo menos una de frecuencia de vómito, el paciente requiere terapia de rescate, el paciente recibe fluidos intravenosos, el paciente requiere hospitalización, el paciente es admitido en un departamento de emergencia/departamento de cuidado de urgencias, tiempo para retomar las actividades normales, y severidad de náusea.

Un método para reducir los síntomas asociados con hiperémesis gravidarum ("HG") en un paciente comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis oral sólida de la presente invención a un paciente una vez al día; y observar una reducción en síntomas. En una modalidad, el observar una reducción en síntomas incluye monitorear el paciente para cuantificar por lo menos una de frecuencia de vómito, el paciente requiere terapia de rescate, el paciente recibe fluidos intravenosos, el paciente requiere hospitalización, el paciente es admitido en un departamento de emergencia/departamento de cuidado de urgencias, tiempo para retomar las actividades normales, y severidad de náusea.

Un método para reducir los síntomas asociados con diarrea en un paciente comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis sólida oral de la presente invención a un paciente una vez al día; y observar una reducción en los síntomas. En una modalidad, la observación de una reducción en los síntomas incluye monitorear el paciente para cuantificar por lo menos uno de frecuencia de diarrea, severidad de diarrea y duración de la diarrea.

Un método para reducir los síntomas de diarrea asociados con Síndrome de Colon Irritable Predominante con Diarrea (IBS-D) en un paciente comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis oral sólida de la presente invención a un paciente una vez al día; y observar una reducción en síntomas. En una modalidad, el observar una reducción en síntomas incluye monitorear el paciente para cuantificar por lo menos una de frecuencia de diarrea, severidad de la diarrea, duración de la diarrea y consistencia de las heces.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Las modalidades actualmente divulgadas se explicarán adicionalmente con referencia a las figuras adjuntas. Las figuras mostradas no están necesariamente a escala, con énfasis por el contrario generalmente en la ilustración de los principios de las modalidades divulgadas.

La figura 1 ilustra los perfiles de disolución de ondansetrón de las dos modalidades de formas de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación como se mide utilizando un sistema de disolución tipo 2 USP (paleta) a 50 rpm, a una temperatura de $37\pm0.5^{\circ}$ con agua destilada como medio de disolución.

La figura 2 ilustra el perfil de disolución de ondansetrón de una modalidad de una forma de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación como se mide usando un sistema de disolución tipo 2 USP (paleta) a 50 rpm, a una temperatura de $37\pm0.5^{\circ}$ con amortiguador de fosfato de 0.1N HCL y pH 6.8 como medio de disolución.

La figura 3 ilustra el perfil de disolución de ondansetrón de una modalidad de una forma de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación como se mide usando un sistema de disolución tipo 2 USP (paleta) a 50 rpm, a una temperatura de $37\pm0.5^{\circ}$ con amortiguador de fosfato de 0.1N HCL y pH 6.8 como medio de disolución.

La figura 4 ilustra los perfiles de disolución de ondansetrón de una modalidad de una forma de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación como se mide usando un sistema de disolución tipo 2 USP (paleta) a 50 rpm, a una temperatura de $37\pm0.5^{\circ}$ con medio fisiológicamente relevante dentro de un rango de pH de 1.2 a 7.2, niveles de aproximación encontrados a través del tracto GI.

La figura 5 ilustra la concentración media de plasma medido contra perfil de tiempo de ondansetrón, derivado de la administración de varias modalidades de formas de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación y un producto de referencia.

La figura 6 ilustra la concentración media In-transformada contra perfil de tiempo de ondansetrón, derivado de la administración de varias modalidades de formas de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación y un producto de referencia.

La figura 7 muestra un diagrama de flujo de proceso para formular clorhidrato de ondansetrón de liberación extendida con número de lote L004-04001, -04003, -04005 y -04007 de una modalidad de la presente divulgación.

La figura 8 muestra un diagrama de flujo de proceso para formular clorhidrato de ondansetrón cronodosificado de liberación extendida con número de lote L004-04002, -04004, -04006 y -04008 de una modalidad de la presente divulgación.

La figura 9 muestra un diagrama de flujo de proceso para preparación de solución de recubrimiento de sello de una forma de dosis de liberación extendida de una modalidad de la presente divulgación.

La figura 10 muestra un diagrama de flujo de proceso para preparación de suspensión de recubrimiento entérica de una forma de dosis de liberación extendida de una modalidad de la presente divulgación.

La figura 11 muestra un diagrama de flujo de proceso para preparación de suspensión de capa de liberación inmediata de una forma de dosis de liberación extendida de una modalidad de la presente divulgación.

La figura 12 muestra un diagrama de flujo de proceso para preparación de suspensión cronodosificada para los números de lote L004-04002A a -04002E de una modalidad de la presente divulgación.

La figura 13 muestra un diagrama de flujo de proceso para preparación de suspensión cronodosificada para los números de lote L004-04002F a -04002J, -04004A a -04004D, -04006A a -04006F y para -04008A y -04008B de una modalidad de la presente divulgación.

La figura 14 ilustra los perfiles de disolución para tabletas bimodales de ondansetrón, 28 mg -04001 y -04001A, y tabletas bimodales de ondansetrón 36 mg -04003.

La figura 15 ilustra el perfil de disolución para tabletas de núcleo de ondansetrón de 28mg -04005.

La figura 16 ilustra los perfiles de disolución para tableta de núcleo de ondansetrón -04007 28 mg y tabletas bimodales de ondansetrón de 36 mg -04007A.

La figura 17 ilustra los perfiles de disolución (en mg) para tabletas bimodales de ondansetrón de 28 mg -04001 y -0401A, y las tabletas bimodales de ondansetrón de 36 mg -04003, -04007A y -04007B.

La figura 18 ilustra los perfiles de disolución (en %) para tabletas bimodales de ondansetrón de 28 mg -04001 y -04001A, y las tabletas bimodales de ondansetrón de 36 mg -04003, -04007A y -04007B.

La figura 19 ilustra los perfiles de disolución para las tabletas de ondansetrón cronodosificadas de 8 mg -04002D, -04002D—042HC, -04002E, -04002F-042HC y -04002J.

La figura 20 ilustra los perfiles de disolución para las tabletas de ondansetrón cronodosisadas de 8 mg -04004A a -04004D.

La figura 21 ilustra los perfiles de disolución para las tabletas de ondansetrón cronodosisadas de 8 mg -04006A a -04006D.

La figura 22 ilustra los perfiles de disolución para las tabletas de ondansetrón cronodosisadas de 8 mg -04008A a -04008D.

La figura 23 ilustra la concentración lineal media de plasma medida contra perfil de tiempo del Producto de Prueba en el día 1, derivado de la administración de una modalidad de una forma de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación y un producto de referencia.

La figura 24 ilustra la concentración lineal media de plasma medida contra perfil de tiempo del Producto de Prueba en el día 2, derivado de la administración de una modalidad de una forma de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación y un producto de referencia.

La figura 25 ilustra la concentración media In-transformada contra perfil de tiempo del Producto de Prueba en el día 1, derivado de la administración de una modalidad de una forma de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación y un producto de referencia.

La figura 26 ilustra la concentración media In-transformada contra perfil de tiempo del Producto de Prueba en el día 2, derivado de la administración de una modalidad de una forma de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación y un producto de referencia.

La figura 27 ilustra el perfil general lineal de la concentración media de plasma medida contra perfil de tiempo del Producto de Prueba y el producto de referencia, derivado de la administración de una modalidad de una forma de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación y el producto de referencia.

La figura 28 ilustra el perfil general In-transformado de la concentración media de plasma medida contra perfil de tiempo del Producto de Prueba y el producto de referencia, derivado de la administración de una modalidad de una forma de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgación y el producto de referencia.

Aunque las figuras anteriormente identificadas establecen las modalidades actualmente divulgadas, también se contemplan otras modalidades, como se indica en la discusión. Esta divulgación presenta modalidades ilustrativas a modo de representación y no limitación. Otras numerosas modificaciones y modalidades se pueden obtener por los expertos en la materia las cuales caen dentro del alcance y el espíritu de los principios de las modalidades actualmente divulgadas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Como se usa acá los siguientes términos tienen definiciones establecidas a continuación.

“Hidropatía” se refiere a una escala de características de solubilidad que combinan hidrofobicidad e hidrofiliidad de aminoácidos. Más particularmente este término se refiere a una escala deslizante, similar a una escala pH, la cual asigna los valores relativos que representan el balance relativo entre componentes hidrófobos e hidrófilos de un aminoácido. Una escala típica se define en Pilska y otros, J. Cromatog. 216, 79m 1981, titulado Carácter Hidrófobo Relativo de Cadenas Laterales de Aminoácido, en donde la glicina tiene un valor de 0, representando un balance relativamente igual entre componentes hidrófobos e hidrófilos y se puede relacionar como relativamente ‘neutral’, ‘balanceado’, ‘ligeramente hidrófilo’; o ‘débilmente hidrófobo’, la iso-leucina tiene un valor positivo de 1.83 y es fuertemente hidrófoba, y en el extremo opuesto de la escala, el ácido aspártico tiene un valor negativo de -2.15 y se puede caracterizar como fuertemente hidrófilo. Dicha escala y las características de hidropatía descritas acá son bien conocidas y entendidas por los expertos en la materia.

“Monolítico” se refiere a tabletas que no requieren múltiples capas, formas especiales, compartimientos osmóticos y/o recubrimientos especializados, típicamente sin uniones o bordes, y son capaces de ser entabletadas en equipos de tabletas modernos de alta velocidad.

El término “bimodal” como se utiliza acá se refiere a perfiles de liberación de droga bimodales (liberación rápida/liberación lenta).

Un “antagonista de serotonina” o “antagonista receptor 5-HT₃” se refiere a una clase de medicación útiles en la prevención y alivio de náusea y vómito. Se cree que los antagonistas de serotonina trabajan bloqueando los efectos de la serotonina química, la cual es producida en el cerebro y el estómago. Los antagonistas receptores de 5-HT₃ eficaces en la prevención y alivio de náusea y vómito incluyen, pero no se limitan a, dolasetrón, ganisetrón, ondansetrón, palonosetrón, tropisetrón.

El término “droga antiemética” pretende incluir una droga antiemética o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Cuando se utiliza “ondansetrón”, este incluye la sal farmacéuticamente aceptable del mismo (HCl ondansetrón).

Se suministran formas de dosis sólida de liberación extendida. Más particularmente, la presente divulgación se relaciona con formas de dosis sólida bimodal de liberación extendida para la reducción de vómito inducido por gastroenteritis. “La reducción del vómito inducido por gastroenteritis” se puede medir al monitorear la frecuencia (como se mide, por ejemplo, por el número de episodios de vómito en un periodo específico), la duración (como se mide, por ejemplo, por el número de horas de vómito), el volumen (como se mide, por ejemplo, en tazas de vómito), la severidad (como se mide, por ejemplo, al cuantificar los síntomas físicos) y/o la incomodidad que experimenta el paciente (como se mide, por ejemplo, por el estrés resultante y los síntomas fisiológicos). En una modalidad, una forma de dosis sólida de liberación extendida incluye una porción interna, en donde la porción interna comprende una primera dosis de

ondansetrón; un primer recubrimiento, en donde el primer recubrimiento directamente encapsula la porción interna de la forma de dosis sólida; un recubrimiento de capa de droga, en donde el recubrimiento de capa de droga directamente encapsula el primer recubrimiento, en donde el recubrimiento de capa de droga comprende una segunda dosis de ondansetrón, en donde el recubrimiento de capa de droga es por lo menos 4%, en peso, de la forma de dosis sólida, en donde la segunda dosis es igual a por lo menos 15% en peso de la dosis total del ondansetrón en la forma de dosis sólida, y en donde la primera dosis es igual a la dosis total menos la segunda dosis; y un segundo recubrimiento, en donde el segundo recubrimiento directamente encapsula el recubrimiento de capa de droga, en donde la porción interna tiene solubilidad en agua de X, en donde el primer recubrimiento, el recubrimiento de capa de droga, y el segundo recubrimiento tiene solubilidad en agua de por lo menos Y, y en donde X es menor a Y. En una modalidad, la forma de dosis sólida de liberación extendida es capaz de producir una ráfaga de aproximadamente 25% de ondansetrón, seguido por una liberación de orden cero del restante ondansetrón por un periodo de entre 16 y 20 horas. En una modalidad, la forma de dosis sólida de liberación extendida es capaz de producir una ráfaga de aproximadamente 25% de ondansetrón, seguido por una liberación de orden cero del restante ondansetrón por un periodo de entre 20 y 30 horas.

Ondansetrón

El ondansetrón es un agente efectivo anti-vómito. El ondansetrón muestra acción periférica y/o central al bloquear preferencialmente los receptores 5-HT₃ de serotonina. El clorhidrato (HCl) de ondansetrón es el dihidrato, la forma racémica de ondansetrón. El ondansetrón tiene la fórmula empírica C₁₈ H₁₉ N₃O·HCl·2H₂O, que representa un peso molecular de 635.9. El dihidrato de HCl de ondansetrón es un polvo blanco a blancuzco que es soluble en agua y salina normal.

Porción Interna (“Núcleo”) de las Formas de Dosis Sólida de una Modalidad de la Presente Divulgación

A medida que una tableta pasa a través del tracto digestivo humano, ésta se somete a valores de pH en el rango de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 7.4. La saliva de la boca tiene un pH neutral, el estómago tiene un pH que varía de aproximadamente 1.5 a 4.0, y el pH de los intestinos lleva un pH entre aproximadamente 5.0 y 7.5. Para que una droga se acerque a liberación de orden cero, la disolución de la droga debe ser independiente del pH en el ambiente que la rodea. La porción interna (“núcleo”) de una forma de dosis de la presente divulgación se puede acercar a entrega de orden cero de una droga.

Porción Interna – Plataforma de Electrolito

En una modalidad, la porción interna (“núcleo”) comprende una matriz hinchable hidrófila, en la cual está dispuesto un agente farmacéuticamente activo (“API”) y uno o más electrolitos. El “núcleo de electrolito” es una formulación de liberación lenta (“SR”). Los uno o más electrolitos, bien sea en combinación con el API u otra sal con la reacción en un medio acuoso, causa una reacción de endurecimiento de la matriz. La tasa de difusión de salida es controlada al exponer la porción interna a un medio acuoso. Esto a su vez causa una reacción de endurecimiento a ocurrir en una forma dependiente del tiempo desde los bordes externos hacia los bordes internos de la porción interna; el producto de reacción endurecido, a su vez limita la difusión de salida del API mientras que el ingreso hacia adentro del medio acuoso causa un endurecimiento progresivo desde los bordes externos de la porción interna en una dirección hacia el núcleo interno allí.

La porción interna emplea el fenómeno de química coloidal de “desalado” para moderar la cinética de hinchamiento y erosión de una matriz de polímero no iónico que contiene el API y uno o más electrolitos. La presencia de estos compuestos electrolíticos en la forma de sales ionizables permite que se formen canales de difusión no colapsibles; los agentes de canalización utilizados en el

pasado no fueron ionizables, por lo tanto, los canales de difusión eran impredecibles llevando a perfiles de liberación pobres y falta de control. Los electrolitos también contribuyen a un micro-ambiente de contracción dentro de la tableta, cuyo pH está mediado por el pKa del electrolito, bien sea mejorando o suprimiendo así la solubilidad del API como tal. A medida que la matriz se hidrata, los electrolitos y el polímero compiten por agua para hidratarse con el API, resultando en una tasa programable de liberación. La porción interna así es capaz de liberación de orden cero independiente del pH de un API por hasta 24 horas, sin referirse a la solubilidad del API como tal.

Por medio de procesos de interacción/complexación/molecular iónica y/o asociación propia entre una droga y un electrolito o combinaciones de electrolito/droga, homogéneamente dispersos en un polímero hinchable tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), se modifican las dinámicas de la tasa de hinchamiento de la matriz y la erosión del polímero hinchable, de acuerdo con variaciones en un ambiente de pH externo en el rango de aproximadamente 1.5 a 7.0. Estas interacciones resultan en endurecimiento controlado de la matriz. Dicho endurecimiento es responsable del control de la erosión/disolución del polímero y las tasas de liberación de droga. Por diseño, el solvente penetra la periferia de la tableta y una interacción inicial rápida entre la droga y el electrolito embebidos en la matriz polimérica causa el endurecimiento inmediato del límite externo de la tableta, la tasa de endurecimiento constantemente disminuye hacia el centro del núcleo de la matriz en una forma dependiente del tiempo por un periodo largo de tiempo (por ejemplo, 24 horas).

La tasa diferencial del endurecimiento de la matriz es el principio activador en la porción interna, el cual depende y se controla por la tasa de ingreso de líquido al núcleo de la porción interna. Con la disminución simultanea dependiente del tiempo en la integridad de la capa de gel, la tasa de difusión de droga disminuye. Este fenómeno compensa el aumento en longitud de trayectoria de

difusión y disminución en el área superficial del núcleo de retroceso el cual surge de la propiedad de hinchamiento del polímero. Así, se logra una liberación de droga mejor controlada del orden preferiblemente cero. El proceso de liberación de droga se puede adaptar por hasta 24 horas. El control de los cambios en la dureza del núcleo y la sincronización del frente de gomoso/hinchamiento y los límites de fase de retroceso descritos así como la erosión del límite frontal de disolución (es decir, la erosión de la periferia de la tableta) resulta en una liberación controlada de droga, preferiblemente que incluye cinética de orden cero. Opcionalmente, el endurecimiento de la matriz de polímero también se puede lograr fácilmente a través de interacción de doble sal. Esta combinación de sal binaria también se dispersa uniformemente en la matriz polimérica, la cual a través de interacción/complexación/molecular iónica y propia asociación, aumenta la resistencia relativa y la rigidez de la matriz, resultando en liberación controlada de droga con un mecanismo similar al descrito anteriormente.

Un material de matriz hidrófila útil en la porción interna es HPMC K4M. Este es un polímero hidrófilo hinchable no iónico fabricado por “The Dow Chemical Company” bajo la marca “Methocel”. HPMC K4M también se abrevia como HPMC K4MP, en el cual la “P” se refiere a éter de celulosa Premium diseñado para formulaciones de liberación controlada. El “4” en la abreviación sugiere que el polímero tiene una viscosidad normal “2% en agua” de 4000. El porcentaje de grupos metoxilo e hidroxipropilo son 19 a 24 y 7 a 12, respectivamente. En su forma física, el HPMC K4M es un polvo blancuzco de flujo libre con una limitación de tamaño de partícula de 90%<100 filtro de malla. Hay otros tipos de HPMC tal como K100LVP, K15MP, K100MP, E4MP y E10MP CR con viscosidades nominales de 100, 1500, 100000, 4000, y 10000 respectivamente.

Debido a que la porción interna consiste de una matriz no covalentemente unida, el proceso de fabricación es un proceso fundamentalmente de dos pasos de mezclado en seco y compresión directa.

En una modalidad, una sal se dispersa en la matriz a una concentración en el rango de aproximadamente 50% a aproximadamente 100% en peso de la matriz polimérica. En una modalidad, la sal se selecciona de uno o dos miembros del grupo que consiste de cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, citrato de sodio, bisulfato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de potasio, y carbonato de sodio.

Se cree que una interacción entre droga y sal forma un complejo en la matriz hinchable circundante en una forma de capas ya que esto ocurre en una forma dependiente del tiempo a medida que el medio solvente para liberación de droga penetra la tableta hacia adentro. Del mismo modo, debido a que el catalizador para la iniciación de la liberación de droga es ingreso líquido, así también lo es la tasa de liberación de droga controlada por el endurecimiento progresivo hacia adentro del complejo de sal.

Un sistema de sal binario (por ejemplo, cloruro de calcio y carbonato de sodio) también se puede utilizar en cuyo caso la reacción de endurecimiento puede ser una función de interacción entre las sales. El cloruro de calcio se puede incorporar para formar un complejo con carbonato de sodio. Con esta combinación, los productos de reacción son carbonato de calcio insoluble y cloruro de sodio con anterior canal soluble. Así, el carbonato de calcio se embebe en la matriz de polímero, inicia el endurecimiento y lentamente se disuelve con el ingreso líquido y la creación posterior de los canales de difusión a medida que la droga se difunde. En una forma similar, otras combinaciones binarias de sales muestran comportamiento de “endurecimiento/des-endurecimiento” dependiente del tiempo.

La cantidad de sal a utilizar se puede determinar tomando en consideración la solubilidad de la droga, la naturaleza del polímero y el grado de endurecimiento de matriz requerido que se desea. En el caso de clorhidrato de diltiazem en una matriz HPCM, 100 mg de bicarbonato de sodio suministran endurecimiento de

matriz adecuado para liberación controlada del orden cero, mientras en el caso de la misma cantidad de droga en un polímero diferente tal como óxido de polietileno, 50 mg de bicarbonato de sodio parecen ser ideales para la obtención de liberación controlada del orden cero.

El ingrediente farmacéuticamente activo se puede seleccionar del grupo que consiste de Aprepitant (Emend), Dexametasona, Dolasetrón (Anzemet), Dronabinol (Marinol), Droperidol (Insapsina), Granisetrón (Quitril), Haloperidol (Haldol), Metilprednisolona (Medrol), Metoclopramida (Reglan), Nabilona (Cesamet), Ondansetrón (Zofran), Palonosetrón (Aloxi), Proclorperazina (Procomp), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o combinaciones de éstos.

En una modalidad, la porción interna de la forma de dosis sólida de la presente divulgación es una matriz polimérica hinchable hidrófila que tiene disperso dentro de la matriz una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos un antagonista de serotonina cuyo grado de solubilización es sustancialmente independiente del pH sobre un pH en el rango de pH 1.5 a pH 7.5 y una sal inorgánica, en donde la sal inorgánica está presente en una concentración en el rango de 50% a 100% en peso de la matriz polimérica. En una modalidad, la sal inorgánica es citrato de sodio. En una modalidad, la matriz polimérica hinchable hidrófila es hidroxipropilmetilcelulosa u óxido de polietileno.

Una porción interna como se describe anteriormente se puede preparar por un proceso como se divulga en la Patente No. US 6.090.411, la cual se incorpora acá por referencia para las enseñanzas divulgadas allí.

Porción Interna – Plataforma de Aminoácido

En una modalidad, la porción interna (“Núcleo”) está comprendido de un polímero extragranular hidrófilo en el cual está disperso una pluralidad de gránulos de un API, granulado con por lo menos un aminoácido, y un polímero intragranular. El “núcleo de aminoácido” o “núcleo AA” es una formulación de

liberación lenta ("SR"). Los gránulos están dispersos dentro de un polímero extragranular hidrófilo para formar una matriz monolítica. El polímero extragranular hidrata más rápidamente con relación al polímero intragranular. La hidratación rápida del polímero extragranular ayuda en la aproximación de un perfil de liberación lineal de la droga y facilita cerca del 100% de la disolución, mientras que extiende la duración de la liberación y reduce el efecto de ráfaga frecuentemente encontrado con las formas de dosis de liberación extendida. La tasa de liberación lineal se puede adaptar para ajustarse a las necesidades de cada aplicación al seleccionar los polímeros para diferentes tasas de disolución. En una modalidad, se logra un tiempo de liberación de 12 a 24 horas.

El polímero intragranular se combina con una API, y por lo menos un aminoácido para formar gránulos. El polímero intragranular puede ser uno o más de los siguientes: acetato de polivinilo, un polisacárido de galactomanan tal como guar hidroxipropilo, goma de guar, goma de grano de algarroba, pectina, acacia de goma, tragacanto de goma, goma de karaya, éteres de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), así como otras gomas y éteres de celulosa a seleccionar por un experto en la materia por las propiedades consistente con las enseñanzas de esta invención. En una modalidad, el polímero intragranular es un polisacárido de galactomanan, goma de guar (con un rango de viscosidad de 75 a 6000 cps para un 1% de solución a 25°C en agua y un tamaño de partícula de 10 a 300 μm).

El polímero intragranular en la porción interna está presente en cantidades entre 4% y 45% del peso total de la forma de dosis. El tipo específico de polímero intragranular y la cantidad de polímero intragranular utilizando se selecciona dependiendo de la tasa de liberación de droga deseada, la viscosidad del polímero, la carga deseada de droga, y la solubilidad de la droga. El polímero intragranular hidrata menos rápidamente que el polímero extragranular. La diferencia relativa en las tasas de hidratación entre los dos polímeros crea un

polímero intragranular menos viscoso y un polímero extragranular más viscoso. Con el tiempo, la diferencia en viscosidad contribuye a la erosión continua y la desintegración de la forma de dosis sólida.

Los aminoácidos son útiles en esta modalidad por dos razones principales. Primero, los aminoácidos son un factor en la determinación de la viscosidad de los polímeros. Como se indicó anteriormente, con el tiempo la diferencia en viscosidad entre los polímeros extragranular e intragranular contribuye con la erosión continua y la desintegración del núcleo, facilitando aproximadamente 100% de liberación de la droga. Otro aspecto importante de usar un aminoácido en el gránulo es que la hidropatía del aminoácido se puede explotar para modular la solubilidad y la liberación de una droga.

Así, el aminoácido se selecciona por características de hidropatía dependiendo de las características de solubilidad del compuesto activo. Cuando el compuesto es por lo menos ligeramente soluble en agua, esto es, por ejemplo, ligeramente soluble, soluble o tiene un nivel mayor de solubilidad, como se define por la Farmacopea de Estados Unidos, se utiliza un aminoácido el cual tiene un balance relativamente igual entre componentes hidrófilos e hidrófobos, es decir, es neutral o balanceado o dentro de cercana proximidad a neutralidad o es relativamente más fuertemente hidrófilo.

Por ejemplo, la disolución y la liberación de drogas ionizables solubles o ligeramente solubles tales como verapamil HCl se puede controlar por la inclusión de uno o más aminoácidos en los gránulos. Sin ligarse a una teoría particular de liberación de droga y disolución, se cree que la naturaleza del proceso de granulación es tal que a medida que los componentes de formulación entran en contacto molecular cercano, la granulación reduce el área superficial disponible de las partículas, reduciendo así la tasa inicial de hidratación. En las formulaciones granuladas, hay suficiente tiempo para que los grupos carboxilo de aminoácido (COOH^-) y los grupos amino ($\text{NH}_2/\text{NH}_3^+$) interactúen con grupos hidroxilo en el

polímero, mediando así el hinchamiento, viscosidad, y las propiedades de gel del polímero y ejerciendo de esta forma el control sobre la difusión de droga mediada por hinchamiento. Simultáneamente, los grupos carboxilo de aminoácido también pueden interactuar con los sustituyentes polares adecuados en la molécula de droga tal como aminos secundarios y terciarios. Adicionalmente, la naturaleza hidrófila e iónica de los aminoácidos resulta en su hidratación extensiva en la solución acuosa. Consecuentemente, el aminoácido promueve la erosión, pero también compite con el polímero y la droga por el consumo de agua necesario para hidratación y disolución.

Sin embargo, cuando el compuesto activo es menos a ligeramente soluble, incluyendo los compuestos activos que son ligeramente solubles a insolubles, se utiliza una combinación de por lo menos dos aminoácidos, uno de los cuales es fuertemente hidrófobo, el otro de los cuales es relativamente más hidrófilo que el componente hidrófobo, esto es, aproximadamente neutro o balanceado a fuertemente hidrófilo.

El componente de aminoácido de los gránulos puede comprender cualquier ácido α -amino o β -amino farmacéuticamente aceptable, sales de ácidos α - o β -amino, o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de ácidos α -amino son glicina, alanina, valina, leucina, iso-leucina, fenilalanina, prolina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina, serina, treonina, cisteína, asparagina, y glutamina. Un ejemplo de ácido β -amino es β -alanina.

El tipo de aminoácidos utilizados en esta modalidad de la porción interna se puede describir como hidrófilos, hidrófobos, sales de aminoácidos hidrófilos o hidrófobos, o cualquier combinación de los mismos. Los aminoácidos hidrófobos adecuados para uso incluyen, pero no se limitan a, iso-leucina, fenilalanina, leucina, y valina. Además, los aminoácidos hidrófilos, tales como glicina, aspartato y glutamato se pueden utilizar en el gránulo. Finalmente, cualquier aminoácido, y cualquier aminoácido en combinación con otro aminoácido, se pueden emplear en

la presente invención para mejorar la solubilidad de una droga. Para una lista detallada de aminoácidos que se pueden utilizar en la presente invención y la hidropatía de cada uno, ver Albert L. Lehninger y otros, Principios de Bioquímica 113 (2ª Ed. Worth Publishers 1993).

El tipo y la cantidad de aminoácido se pueden seleccionar dependiendo de la carga de droga deseada, la tasa deseada de liberación de droga, y la solubilidad de la droga. El aminoácido en la forma de dosis es típicamente entre 4% y 45% del peso total de forma de dosis. En una modalidad, la cantidad de aminoácido es entre 11% y 29% en peso de la forma de dosis total.

Los gránulos se pueden opcionalmente mezclar con un material de recubrimiento, por ejemplo estearato de magnesio u otros derivados hidrófobos de ácido esteárico. La cantidad de material de recubrimiento utilizado puede variar de 1% a 3% del peso total de la forma de dosis. Normalmente, el estearato de magnesio es utilizado para facilitar el procesamiento, por ejemplo, como una ayuda de flujo, pero en la presente invención el estearato de magnesio tiene el beneficio adicional de retardar la disolución, debido a la naturaleza hidrófoba del material de recubrimiento. Por lo tanto, el estearato de magnesio se puede utilizar para ajustar más la solubilidad de la forma de dosis y retardar más la liberación de droga de los gránulos.

Para mejorar las propiedades mecánicas y/o para influenciar la tasa de liberación de droga más, los gránulos también pueden contener pequeñas cantidades de rellenos farmacéuticos inertes y aglutinantes/agentes de granulación como es convencional en la técnica. Ejemplos de rellenos farmacéuticos inertes incluyen: lactosa, sucrosa, maltosa, maltodextrinas, dextrinas, almidón, celulosa microcristalina, fructosa, sorbitol, fosfato de di- y tri-calcio. Ejemplos de agentes de granulación/aglutinantes incluyen almidón, metilcelulosa, hidroxipropil- o hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa de carboximetilo de sodio, o pirrolidona de poli-vinilo, tragacanto de acacia de goma y sucrosa.

Otros rellenos adecuados también se pueden emplear como se entiende por un experto en la materia. Dependiendo de las propiedades físicas y/o químicas de la droga, se puede emplear un procedimiento de granulación húmeda (utilizando bien sea un fluido de granulación acuoso u orgánico) o un procedimiento de granulación seco (por ejemplo, pegado o compactación con rodillo).

Después de la granulación del compuesto farmacéuticamente activo, el polímero intragranular, los aminoácidos, y opcionalmente los rellenos y materiales de recubrimiento hidrófobos, el gránulo luego se mezcla con y se dispersa dentro de un polímero extragranular.

El polímero extragranular puede ser uno o más de los siguientes: óxido de polietileno, un polisacárido de galactomanan tal como guar de hidroxipropilo, goma de guar, goma de grano de algarroba, pectina, acacia de goma, tragacanto de goma, goma de karaya, éteres de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), así como otras gomas y éteres de celulosa a escogerse por un experto en la materia por propiedades consistente con las enseñanzas de esta invención. El polímero extragranular puede ser un polisacárido de galactomanan tal como goma de guar (con un rango de viscosidad de 75 a 6000 cps para 1% de solución a 25°C en agua y un tamaño de partícula de 10 a 300 μm). Como se indica anteriormente, el polímero extragranular debe hidratar rápidamente y lograr un nivel alto de viscosidad en un periodo de tiempo más corto con relación al polímero intragranular.

La diferencia en tasas de hidratación entre el polímero extragranular y el polímero intragranular se logra por tres medios de principio, (1) seleccionando los polímeros con base en las diferencias en tamaño de partícula, (2) seleccionando los polímeros con base en las diferencias en peso molecular y composición química y (3) seleccionados los polímeros con base en una combinación de (1) y (2). Aunque esta divulgación se enfoca principalmente en polímeros seleccionados por diferencias en tamaño de partícula, es posible lograr los resultados de esta

invención utilizando un polímero intragranular con un peso molecular diferente y/o composición química diferente a la del polímero extragranular. Por ejemplo, el óxido de polietileno se puede utilizar como el polímero intragranular y goma de guar como el polímero extragranular.

El tamaño de partícula es otra característica de la goma de guar comercial porque las partículas más gruesas aseguran una rápida dispersión, mientras que las partículas finas son ideales para hidratación rápida. Por lo tanto, con el fin de lograr el resultado deseado de la presente invención, en una modalidad, se utilizan las partículas más finas para el polímero extragranular y las partículas menos finas son usadas para las partículas del polímero intragranular. El manual por HERCULES Incorporated, titulado "Supercol® Goma de Guar, 1997" contiene las propiedades típicas de la goma de guar de diferentes grados y tamaños de partículas. Otros polímeros extragranulares rápidamente hidratantes que se pueden utilizar incluyen: óxido de polietileno (PEO), éteres de celulosa y polisacáridos tal como guar de hidroxipropilo, pectina, acacia de goma y tragacanto, goma de karaya, mezclas de los polímeros anteriormente mencionados y cualquier otro polímero a seleccionar por un experto en la materia por propiedades consistentes con las enseñanzas de esta invención. Las cantidades y los tipos de polímero extragranular se seleccionan en la carga deseada de droga, la tasa de liberación de droga y la solubilidad de droga. Un rango de aproximadamente 4-47% (en peso de tableta total) del polímero extragranular se encontrado que es factible. En una modalidad un rango de polímero extragranular es de aproximadamente 15% a aproximadamente 47% (en peso de tableta total).

Una cantidad terapéutica de un API, por ejemplo hasta aproximadamente 75% del peso total de la forma de dosis, se puede incluir en la porción interna. Con esta carga de droga, la porción interna se aproxima a un perfil de liberación lineal, con un mínimo, o eliminación del efecto de ráfaga. Sin embargo, si se desea por

parte de un experto en la materia, el polímero extragranular puede contener cantidades adicionales del compuesto farmacéuticamente activo para lograr liberación de droga más rápida o un efecto de ráfaga inducido, así como contener aminoácidos para mediar la disolución del compuesto farmacéuticamente activo, como se describió anteriormente.

La forma de dosis de liberación extendida oral en tableta opcionalmente se puede recubrir con polímeros, plastificantes, opacificantes, y colorantes como es convencional en la técnica.

En una modalidad, la porción interna de una forma de dosis sólida de la presente divulgación es (1) una pluralidad de gránulos que comprende (a) por lo menos un antagonista de serotonina; (b) por lo menos un aminoácido; y (c) un polímero intragranular; el polímero intragranular que comprende 4% a 45% en peso de la forma de dosis total y, (2) un polímero extragranular hidrófilo en el cual los gránulos están dispersos, el polímero extragranular comprende 4% a 47% en peso de la forma de dosis total y que se hidrata más rápidamente que el polímero intragranular, en donde el aminoácido se selecciona por características de hidropatía dependiendo de las características de solubilidad del por lo menos un antagonista de serotonina y comprende 11% a 29% en peso de la forma de dosis total. En una modalidad, cuando el por lo menos un antagonista de serotonina es ligeramente soluble en agua, el aminoácido tiene un balance relativamente igual entre componentes hidrófobos e hidrófilos o es relativamente más hidrófilo. En una modalidad, cuando el por lo menos un antagonista de serotonina es menos de ligeramente soluble en agua, el aminoácido es una combina de por lo menos dos aminoácidos, uno de los cuales es moderadamente o fuertemente hidrófobo, el otro de los cuales es relativamente más hidrófilo. En una modalidad, el polímero intragranular comprende por lo menos uno de los siguientes: acetato de polivinilo, un polisacárido de galactomanan seleccionado del grupo que consiste de guar de hidroxipropilo, goma de guar, goma de grano de algarroba, pectina, acacia de

goma, tragacanto, goma de karaya, o éteres de celulosa. En una modalidad, el aminoácido se selecciona del grupo que consiste de: a) α -aminoácidos, b) β -aminoácidos, c) una combinación de α - y β -aminoácidos. En una modalidad, el α -aminoácido es por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de glicina, alanina, valina, leucina, iso-leucina, fenilalanina, prolina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina, serina, treonina, cisteína, asparagina y glutamina. En una modalidad, la combinación de α y β aminoácidos comprende β -alanina y por lo menos un α -aminoácido seleccionado del grupo que consiste de glicina, alanina, valina, leucina, iso-leucina, fenilalanina, prolina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina, serina, treonina, cisteína, asparagina, y glutamina. En una modalidad, el aminoácido se selecciona del grupo que consiste de: a) un aminoácido balanceado que tiene un balance relativamente igual entre componentes hidrófobos e hidrófilos o un aminoácido relativamente más hidrófilo, o b) una combinación de (i) un aminoácido balanceado o un aminoácido relativamente más hidrófilo y (ii) un aminoácido hidrófobo. En una modalidad, el aminoácido balanceado comprende glicina. En una modalidad, la porción interna comprende glicina y un aminoácido hidrófobo seleccionado de iso-leucina, valina, y fenilalanina. En una modalidad, la pluralidad de gránulos se mezcla con un material de recubrimiento hidrófobo. En una modalidad, el material de recubrimiento hidrófobo es estearato de magnesio. En una modalidad, el material de recubrimiento hidrófobo es 1% a 3% en peso de la forma de dosis total.

Una porción interna como se describió anteriormente se puede preparar por un proceso como se divulga en la Patente No. US 6.517.868, la cual se incorpora acá por referencia para las enseñanzas divulgadas allí.

Primero y Segundo Recubrimientos

El primer recubrimiento y el segundo recubrimiento de una forma de dosis sólida bimodal de liberación extendida de la presente divulgación son recubrimientos no funcionales que actúan como ayudas de procesamiento. El

primer recubrimiento y el segundo recubrimiento no afectan sustancialmente la liberación del API de la forma de dosis. En una modalidad, el primer y segundo recubrimientos comprenden un material hidrófilo. En una modalidad, el material hidrófilo es hipromelosa. En una modalidad, la hipromelosa es Methocel E5. En una modalidad, el primer y segundo recubrimientos además comprenden el aditivo de recubrimiento plasACRYL™, una emulsión acuosa de monoestearato de gliceril y citrato de trietilo (desarrollado por Emerson Resources, Inc. de Norristown, PA, USA). En una modalidad, el plasACRYL™ utilizado en el primer y segundo recubrimientos es de grado T20. En una modalidad, el PlasACRYL™ T20 es un 20% suspensión acuosa, que contiene un agente antiadherente, un plastificante y un estabilizador. La hipromelosa es un polímero no iónico independiente de pH formado por sustitución parcial con grupos O-metilados y O-(2-hidroxipropilados). Los grados de la hipromelosa pueden variar con la medida de sustitución la cual afecta la viscosidad. HPMC K4M Premium exhibe una viscosidad de 3550 mPas, mientras que HPMC E5 Premium LV es un polímero de bajo grado de viscosidad que tiene una viscosidad de 5 mPas. La hipromelosa es soluble en agua fría y forma un líquido viscoso coloidal.

Sobrecubierta de Capa de Droga

La sobrecubierta de capa de droga de una forma de dosis sólida de liberación extendida de la presente divulgaciones una capa de droga de liberación inmediata ("IR"). En una modalidad, la sobrecubierta de capa de droga es suficientemente diseñada para entregar una ráfaga de aproximadamente 25% API, la cual, cuando la forma de dosis sólida es ingerida oralmente, resultaría en aproximadamente 25% API que se libera en el estómago. En una modalidad, la sobrecubierta de capa de droga, o capa de droga de liberación inmediata, comprende clorhidrato de ondansetrón, hipromelosa y plasACRYL™. En una modalidad, la hipromelosa utilizada en la capa IR es Methocel E5.

Capas Adicionales – Recubrimiento Entérico

En una modalidad, una forma de dosis de liberación extendida de la presente divulgación además incluye un recubrimiento entérico. En una modalidad, una capa de recubrimiento entérico se ubica entre el primer recubrimiento y la sobrecubierta de capa de droga. En una modalidad, la capa de recubrimiento entérico es EUDRAGIT® L30D-55. En una modalidad, la capa de recubrimiento entérico es EUDRAGIT® FS 30D. En una modalidad, la capa de recubrimiento entérico es SURETERIC®.

Formas de Dosis Oral Sólida de la Presente Divulgación

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación incluye un total de 24 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl). En una modalidad, 18 mg de ondansetrón están presentes en el núcleo de la forma de dosis y 6 mg de ondansetrón están presentes en la sobrecubierta de droga.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación incluye un total de 12 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl). En una modalidad, 9 mg de ondansetrón están presentes en el núcleo de la forma de dosis y 3 mg de ondansetrón están presentes en la sobrecubierta de droga.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación incluye un total de 28 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl). En una modalidad, 20 mg de ondansetrón están presentes en el núcleo de la forma de dosis y 8 mg de ondansetrón están presentes en la sobrecubierta de droga.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación incluye un total de 36 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl). En una modalidad, 28 mg de ondansetrón están presentes en el núcleo de la forma de dosis y 8 mg de ondansetrón están presentes en la sobrecubierta de droga.

Régimen de Dosificación

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 24 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a un adulto o un niño ($\geq$ edad 12) que experimenta gastroenteritis aguda para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio sin necesidad de re-dosificar por el transcurso de la enfermedad, el cual es usualmente aproximadamente un día. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 12 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a un niño ($\geq$ edad 12) que experimenta gastroenteritis aguda para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio sin necesidad de re-dosificar por el transcurso de la enfermedad, el cual es usualmente aproximadamente un día. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 24 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a un adulto o un niño ($\geq$ edad 12) que experimenta gastroenteritis aguda para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio. La re-dosificación por el transcurso de la enfermedad, una vez al día, puede ser necesaria. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 12 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a un niño ($\geq$ edad 12) que experimenta gastroenteritis aguda para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio. La re-dosificación por el transcurso de la enfermedad puede ser necesaria. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 28 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a un adulto o un niño ($\geq$ edad 12) que experimenta gastroenteritis prolongada para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio. La re-dosificación por el transcurso de la enfermedad puede ser necesaria. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 36 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a un adulto o un niño ($\geq$ edad 12) que experimenta gastroenteritis prolongada para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio. La re-dosificación por el transcurso de la enfermedad puede ser necesaria. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 12 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de

ondansetrón HCl). La forma de dosis se corta en la mitad, y se administra a un niño de 4 a 12 años, que experimenta gastroenteritis prolongada para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio. La re-dosificación por el transcurso de la enfermedad, por ejemplo cada 8 horas, puede ser necesaria. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 24 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a una mujer en embarazo que experimenta hiperemesis gravidarum para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio. La re-dosificación por el transcurso de la enfermedad puede ser necesaria. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 28 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a una mujer en embarazo que experimenta hiperémesis gravidarum para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio. La re-dosificación por el transcurso de la enfermedad puede ser necesaria. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 36 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a una mujer en embarazo que experimenta

hiperémesis gravidarum para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio. La re-dosificación por el transcurso de la enfermedad puede ser necesaria. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 12 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a un paciente que tiene síndrome de colon irritable predominante con diarrea (IBS-D) para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio. La re-dosificación por el transcurso de la enfermedad puede ser necesaria. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

En una modalidad, una forma de dosis oral sólida de la presente divulgación que incluye un total de 24 mg de ondansetrón (o una cantidad equivalente de ondansetrón HCl) se administra a un paciente que tiene síndrome de colon irritable predominante con diarrea (IBS-D) para suministrar alivio rápido de los síntomas y manteniendo el alivio. La re-dosificación por el transcurso de la enfermedad puede ser necesaria. La liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida suministra exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia del vómito, náusea, o diarrea en el paciente.

Los siguientes ejemplos se definen con el fin de suministrar a aquellos expertos en la materia con una divulgación y descripción completa de cómo hacer y utilizar la invención descrita, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores reconocen como su invención ni pretenden representar que los

experimentos a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero algunos errores experimentales y desviaciones se pueden considerar. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio, la temperatura es en grados Centígrados, y la presión es en o cerca de la atmosférica.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 – Fabricación de Núcleos Internos de 18 mg de Ondansetrón

Tabla 1. Núcleo Interno de Ondansetrón, 18mg; núcleo de Aminoácido (“núcleo AA”)

Ítem	Ingredientes	%peso	mg/tableta	g actual/lote
1	Ondansetrón HCl	3.83	20.2+	298.7*
2	Glicina, USP	18.96	100	1327.01
3	Hipromeñpsa, USP (Methocel K15M Premium CR)	18.96	100	1327.01
4	Celulosa Microcristalina, NF (Avicel® PH-102)	19.84	104.7	1358.2*
5	Hipromelosa, USP (Methocel K100 Premium LV)	37.91	200	2654.03
6	Agua Purificada, USP			1750.0
7	Estearato de Magnesio, NF	0.50	2.6	35.0
	Totales	100.00	527.5	7000.00
*ajustado con base en potencia de API:MCC reducido para compensar				
+20.2mg de Ondansetrón HCl es equivalente a 18mg de Ondansetrón				

La formulación de aminoácido (“núcleo AA”) se fabricó utilizando granulación húmeda de bajo desgarre. La celulosa microcristalina Avicel® PH-102, ondansetrón HCl, glicina y HPMC K15M se mezclaron en un mezclador V de 10 pies cúbicos por 10 minutos, se descargó y se filtró utilizando un Comil equipado con un filtro malla 20. La pre-mezcla luego se granuló en el Hobart D300 mediante adición de agua a la mezcla mientras se mezclaba. Después que el agua se adicionó el material se mezcló por 2 minutos adicionales. El material se granuló adecuadamente pero no demasiado húmedo, por lo tanto no se adicionó agua adicional. La masa húmeda se filtró a través de un filtro de malla 8 y luego se secó en horno. La granulación seca se trituró usando un Comil con un filtro de malla 18, se mezcló con el HPMC K100LV extragranular y lubricante. La compresión de la mezcla final se realizó en una prensa Kikusui de 36 estaciones utilizando una herramienta ovalada modificada de 0.32” x 0.58”.

Tabla 2. Porción Interna de Ondansetrón, 18mg; Núcleo de electrolito (“Núcleo de electrolito”)

Ítem	Ingredientes	%peso	mg/tableta	g actual/lote
1	Ondansetrón HCl	5.39	20.20+	601.10*
2	Hipromelosa, USP (Methocel K4M Premium CR)	26.70	100.00	2670.23
3	Citrato de Sodio Anhidro, USP (granular fino)	13.35	50.00	1335.11
4	Celulosa Microcristalina, NF (Avicel® PH-102)	54.02	202.30	5340.2*
5	Estearato de Magnesio, NF (grado vegetal)	0.53	2.00	53.40
	Totales	100.00	374.50	10000.00

*ajustado con base en potencia de API:MCC reducido para compensar
+20.2mg de Ondansetrón HCl es equivalente a 18mg de Ondansetrón

La formulación de electrolito (“Núcleo de electrolito”) se fabricó por mezclado y compresión. Todos los materiales se filtraron de forma separada a través de un filtro de mano de malla 30, cargado en el mezclador V y se mezclaron por 15 minutos luego se lubricaron. La compresión se realizó en una prensa Kikusui de 36 estaciones utilizando la herramienta ovalada modificada de 0.28” x 0.50”.

Ejemplo 2 – Primer y Segundo Recubrimientos de Sello; Recubrimiento Entérico Opcional

Tabla 3. Fórmula de Recubrimiento de Sello (sub recubrimiento y recubrimiento superior)

Ítem	Ingredientes	%peso	g/lote
1	Hipromelosa (Metocel E5)	6.00	109.2
2	PlasACRYL™T20	0.60	10.92
3	Agua Purificada	93.40	1699.88
	Totales	100.00	1820.00

*tamaño de lote es para un recubrimiento de sello, con cobertura de ~30%

Tabla 4. Fórmula de Recubrimiento Entérico

Ítem	Ingredientes	%peso	g/lote
1	EUDRAGIT® L30D-55 (30% de dispersión)	71.22	1365.68
2	PlasACRYL™T20 (20% de emulsión)	10.68	204.13
3	Citrato de trietilo	1.08	21.24
4	Agua Purificada	17.02	768.86
	Totales	100.00	2359.91

*tamaño de lote incluye 30% de exceso

La solución de recubrimiento de sello se fabricó al disolver el Metocel E5 en agua, luego adicionando el PlasACRYL™. La suspensión de recubrimiento entérico se fabricó mezclando el agua, citrato de trietilo y PlasACRYL™. La dispersión de EUDRAGIT® se adicionó; la suspensión se mezcló por 30 minutos luego se filtró a través de un filtro de malla 60. La suspensión activa se fabricó primero disolviendo el Methocel E5 en agua, y separadamente dispersando el ondansetrón en agua homogenizando. La solución de Methocel luego se adiciona a la suspensión de droga, y se adicionó en PlasACRYL™.

Ejemplo 3 – Sobrecubierta de Capa de Droga

Tabla 5. Fórmulas de recubrimiento de capa de droga

			1	2	3
	Ingredientes	% peso	g/lote*	g/lote*	g/lote*
1	Ondensatrón HCl	2.40	65.82	87.76	83.37
2	Hipromelosa (Methocel E5) USP	3.60	98.72	131.63	0.13
3	PlasACRYL™ (20% de emulsión)	0.90	24.68	32.91	31.26
4	Agua Purificada	93.10	2553.13	3404.18	3233.97
	Total	100.00	2742.35	3656.47	3473.65

*Tamaños de lote incluyen un 18% de sobrecargo para contar por pérdidas de fabricación.

Las tabletas se recubrieron con los recubrimientos requeridos como se indican en las **Tablas 6 a 8**. La ganancia de peso se monitoreó midiendo el peso de 50 tabletas cada 10 minutos. Debido a la disponibilidad del equipo, los dos primeros lotes se recubrieron usando el recubrimiento de tableta R&D (O’Hara LabMX). El tercer lote se fabricó usando el equipo cGMP el cual se utilizará para los fabricantes CTM.

Tabla 6. Parámetros de Recubrimiento; Producto 1

Núcleo AA			
O'Hara LabMX	Recubrimiento de sello inicial	Recubrimiento IR	Sobrecubierta final
Carga de inicio (kg)	3.956	3.953	4.058
Tem entrada (°C)	61.8-62.4	59.9-62.5	61.0-63.1
Temp salida (°C)	42.5-44.1	43.5-44.1	42.5-45.5
Velocidad de recipiente (rpm)	12	12	12
Tasa de atomizador (g/min)	25.3-27.0	24.2-26.5	22.1-27.5
Presión de atomización (psi)	25	25	25
Flujo de aire de entrada (cfm)	200	200	200
Ganancia de peso final	2.05%	20.9 mg/tableta	2.09%
Eficiencia de recubrimiento		100%	

Tabla 7. Parámetros de Recubrimiento; Producto 2

Núcleo de Electrolito			
O'Hara LabMX	Recubrimiento de sello inicial	Recubrimiento IR	Sobrecubierta final
Carga de inicio (kg)	3.745	3.814	3.990
Tem entrada (°C)	60.5-62.2	60.0-61.4	61.0-62.8
Temp salida (°C)	42.4-43.8	42.2-43.7	42.2-44.0
Velocidad de recipiente (rpm)	12	12	12

Tasa de atomizador (g/min)	25.1-26.8	25.8-27.6	24.2-30.5
Presión de atomización (psi)	25	25	25
Flujo de aire de entrada (cfm)	200	200	200
Ganancia de peso final	2.12% (79.4 g)	20.2 mg/tableta	2.23%
Eficiencia de recubrimiento		93%	

Tabla 8. Parámetros de Recubrimiento; Producto 3

Núcleo de Electrolito, recubrimiento entérico + sobrecubierta de droga				
O'Hara LabMX	Recubrimiento de sello inicial	Recubrimiento entérico	Sobrecubierta de droga	Sobrecubierta final
Carga de inicio (kg)	3.558	3.627	3.991	4.143
Tem entrada (°C)	44.0-60.0	42-47	45-47	44-48
Temp salida (°C)	43-48	41-46	42-44	41-45
Velocidad de recipiente (rpm)	12	12	12	12
Tasa de atomizador (g/min)	22.7-24.6	16.7-19.6	23.1-27.3	24.7-27.5
Presión de atomización (psi)	30	30-35	30	30
Flujo de aire de entrada (cfm)	300	300	300	300

Ganancia de peso final	2.50%	10.24%	19.5 mg/tablet	2.33%
Eficiencia de recubrimiento			84.5%	

Tabla 9. Lotes Generales

Producto #	1			2			3		
Ingrediente	%peso	Mg/ tableta	g/lote	%peso	Mg/ tableta	g/lote	%peso	Mg/ tableta	g/lote
Tableta CDT de ondansetrón, 18mg (fórmula de aminoácido)	92.81	527.50	3956.25						
Tableta CDT de ondansetrón, 18mg (fórmula de electrolito)				91.53	374.50	3745.00	83.57	374.50	3557.75
Recubrimiento de sello de hipromelosa	1.86	10.55	79.13	1.83	7.49	74.90	1.67	7.49	71.16
Recubrimiento entérico (Eudragit®)							8.52	38.20	362.90
Sobrecubierta de droga de ondansetrón (39% ondansetrón HCl)	3.37	19.15*	143.63	4.68	19.15*	191.50	4.27	19.15*	181.93
Recubrimiento de sello de hipromelosa	1.96	11.14	83.58	1.96	8.02	80.23	1.96	8.79	83.47
Total	100.00	568.34	4262.58	100.0	409.16	4091.63	100.00	448.13	4257.20

Ejemplo 4 – Perfil de disolución

Tabla 10. Disolución (Tabletas de Liberación Bimodal de Ondansetrón, 24mg)

		Aminoácido		Electrolito		Electrolito con recubrimiento entérico		
Resistencia de la tableta (mg)		24		24		24		
Aparato		II (paleta)		II (paleta)		II (paleta)		
Plomada		Cesto japonés		Cesto japonés		Cesto japonés		
# unidades		6		6		6		
Velocidad (rpm)		50		50		50		
Medio de disolución	Punto de tiempo	% Medio disuelto	% RSD	% Medio disuelto	% RSD		% Medio disuelto	% RSD
Agua	0.5	25.8	9.9	25.3	6.7	0.1 N	25.2	4.8
	2	38	5.5	41.4	4	HCl	25.8	4.9
	3	45.1	5.4	51.1	3.4	pH 6.8 tampón de fosfato	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

La Tabla 10 en conjunto con la figura 1 y la figura 2 muestran el perfil de disolución de los productos 1, 2 y 3. Para el producto 1, hubo una explosión inicial

25%, seguido de una liberación sostenida durante 24 horas. Para el producto 2, hubo una explosión inicial 25%, seguido de una liberación sostenida durante 24 horas. Para el producto 3, hubo una explosión inicial 25%, seguido por un retraso en la liberación mientras está en ácido.

Ejemplo 5 - Fabricación del Núcleo de Electrolitos Interno de Ondansetrón

Los núcleos de las tabletas de ondansetrón HC1 se prepararon a través de mezcla en seco y compresión directa. Los detalles de los ingredientes de la formulación se muestran en las Tablas 11 y 12. El perfil de disolución (suponiendo recubrimiento entérico y el revestimiento de fármaco de liberación inmediata 6 mg) para esta fórmula se muestra en la figura 3.

Tabla 11. Núcleo de tableta de electrolitos 11 de ondansetrón

Electrolitos 11 de Ondansetrón HCl	%(p/p)	mg/dosis
Ondansetrón HCl	5.30%	22.5
Citrato de sodio	11.78%	50
HPMC K4M	23.56%	100
MCC	47.11%	200
Mg stearato	0.47%	2
Total		374.5

Tabla 12. 22.5 mg de formulación 11 de ondansetrón HCl

Material crudo	Propósito	Fabricante	Lote N°	p/p %	mg/dosis
Ondansetrón HCl	API	DRL	ON013105	5.30%	22.5
HPMC K4M	Polímero	Colorcon	WO193724	23.56%	100.00

Citrato de Sodio	Electrolito	Gadot Biochemical Ind.	48010004	11.78%	50.00
Avicel MCC PH 102	Agente de Flujo	FMC Biopolymer	P208819629	47.11%	200.00
Mg Stearato	Lubricante	Mallinckrodt	E17591	0.47%	2.00
Total				100%	374.5

Ejemplo 6 - Perfil de disolución

La disolución in vitro se realizó con medios fisiológicamente relevantes dentro de un rango de pH de 1.2 a 7.2, aproximación de los niveles encontrados a través del tracto GI. Debido a diferencias en la solubilidad a diversos pH de la ondansetrón HCl API, se utilizó la absorbancia máxima para calcular la liberación de disolución en lugar de la curva de calibración creada con el API en agua. Los resultados de las pruebas de disolución para los medios de comunicación: PH 1.2, 4.5, 6.8, 7.2 y diH₂O se pueden ver en la figura 4.

Ejemplo 7 - Ensayo in vivo de las formas de dosificación sólidas

Un estudio de diseño cruzado de un solo centro, aleatorizado, ciego de laboratorio, de 4 periodos, 4 secuencias, se llevó a cabo en sujetos sanos de ambos sexos. Los siguientes productos de investigación debían ser administrados bajo condiciones de ayuno:

Prueba-1: 1 x ondansetrón 24 mg tableta bimodal (núcleo de aminoácidos)

Lote N°: 19401.001 A

Prueba-2: 1 x ondansetrón 24 mg tableta bimodal (núcleo electrolito)

Lote N°: 19404.001 A

Prueba-3: 1 x ondansetrón 24 mg tableta bimodal (con núcleo electrolito de recubrimiento entérico)

Lote N°: 19403.001A

Referencia: 3 x Zofran® 8 mg tabletas (1 x 8 mg tabletas administradas tres veces al día, a intervalos de 8 horas: por la mañana después de 10 horas de ayuno, por la tarde y por la noche)

Los productos eran para administrarse a 28 sujetos masculinos y femeninos sanos de acuerdo con la Tabla 13.

	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4
Secuencia 1 (n=7)	Prueba 1	Referencia	Prueba 2	Prueba 3
Secuencia 2 (n=7)	Prueba 2	Prueba 1	Prueba 3	Referencia
Secuencia 3 (n=7)	Prueba 3	Prueba 2	Referencia	Prueba 1
Secuencia 4 (n=7)	Referencia	Prueba 3	Prueba 1	Prueba 2

SELECCIÓN DE DOSIS EN EL ESTUDIO

La dosis se ha elegido para lograr una exposición similar que con la formulación de liberación inmediata comercializada (Zofran® 8 mg) cuando se administra tres veces al día.

SELECCIÓN Y DOSIFICACIÓN DE ADMINISTRACIÓN PARA CADA SUJETO

Los sujetos ayunaron durante la noche durante al menos 10 horas antes de la administración del fármaco por la mañana.

Prueba 1-3

Una sola dosis de la formulación de prueba asignada se administró oralmente con aproximadamente 240 ml de agua a temperatura ambiente, a partir de las 07:30, a un sujeto por minuto.

Referencia

La formulación de referencia asignada se administró por vía oral (tres veces al día, a intervalos de 8 horas) con aproximadamente 240 ml de agua a temperatura ambiente, a partir de las 07:30, a un sujeto por minuto. Las administraciones del fármaco posteriores se llevaron a cabo en la tarde y por la noche a las 15:30 y 23:30, respectivamente.

El ayuno continuó durante al menos 4 horas después de la administración del fármaco por la mañana, después de lo cual se sirvió un almuerzo estandarizado. El almuerzo debió ser completado a más tardar 5 horas después de la administración del fármaco por la mañana. Todas las comidas se sirven en los momentos apropiados a partir de entonces, pero no antes de 9 horas después de la administración del fármaco por la mañana. La cena no debía ser servida antes de 11 horas después de la administración del fármaco mañana y debía completarse a más tardar 13 horas después de la administración del fármaco por la mañana. Por otra parte, el aperitivo ligero debía completarse a más tardar 13 horas después de la administración del fármaco por la mañana. El agua se le permitió ad libitum hasta 1 hora antes de la dosis y comenzando 1 hora después de cada administración del fármaco.

MEDICIONES DE EFICACIA Y SEGURIDAD EVALUADAS Y DIAGRAMA DE FLUJO

Evaluaciones farmacocinéticas

Las muestras de sangre para las mediciones farmacocinéticas se recogieron antes y hasta 32 horas (muestreo de serie) después de cada administración de la droga por la mañana. Las mediciones directas de este estudio fueron las concentraciones plasmáticas de ondansetrón. Estas concentraciones se obtuvieron mediante el análisis del plasma derivado de las muestras de sangre extraídas durante este estudio. El volumen total de sangre recolectada por sujeto (639 ml para varones y 653 ml para las mujeres) se considera que tiene un impacto insignificante o ningún impacto sobre los perfiles farmacocinéticos de los

medicamentos y la evaluación de la bioequivalencia. Por otra parte, se considera que tiene un impacto insignificante sobre la seguridad de los sujetos.

MEDICIONES DE CONCENTRACIÓN DEL FÁRMACO

Pruebas 1-3 (21 muestras de sangre):

La primera muestra de sangre de cada período, es decir, la muestra de plasma en blanco, se recogió antes de la administración del fármaco mientras que los otros se recogieron 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 20, 24 y 32 horas después de la administración del fármaco en un tubo de 6 ml (K2 EDTA Vacutainers)

Referencia (33 muestras de sangre):

La primera muestra de sangre de cada período, es decir, la muestra de plasma en blanco, se recogió antes de la administración del fármaco por la mañana, mientras que los otros se recogieron 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 8,25, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 12, 14, 16, 16,25, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 20, 22, 24, 28 y 32 horas después de la administración del fármaco por la mañana en un tubo de 6 ml (K2 EDTA Vacutainers). Las muestras a las 8 horas y 16 horas se recogieron dentro de los 5 minutos antes de la administración del fármaco (las administraciones tarde y noche).

Prueba 1 de Ondansetrón vs Referencia

Veintiséis (26) sujetos fueron incluidos en la comparación entre la Prueba 1 y la Referencia. Un resumen de los parámetros farmacocinéticos y las normas para la biodisponibilidad comparativa se presentan en las Tablas 14 y 15. La concentración media medida en el plasma con respecto al tiempo, derivada de la administración de los productos de Prueba 1 y de Referencia, se representa en la figura 5, mientras que la concentración media transformada con respecto al tiempo se representa en la figura 6.

Tabla 14. Resumen de los Resultados del Estudio Principal – Prueba 1 de ondansetrón vs Referencia

PARAMETRO	PRUEBA-1		REFERENCIA	
	MEDIO	C.V. (%)	MEDIO	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)*	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 _∞ (ng*h/mL)	795.397	43.3	946.030	43.5
ln(AUC _{T/∞})	6.5921	6.5	6.7741	5.8
AUC _{T/∞} (%)	84.61	12.2	92.07	5.8
K _{el} (horas ⁻¹)	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}, se presenta la mediana

Tabla 15. Comparación de los resultados con las Normas para la bioequivalencia – Prueba 1 de Ondansetrón vs Referencia

PARAMETRO	INTRA-SUJETO C.V. (%)	MEDIOSLS GEOMÉTRICOS*		TASA (%)	LIMITES DE CONFIDEN- CIA DE 90%	
		PRUEBA -1	REFEREN -CIA		BAJ A	SUPE RIOR
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 _∞	14.3	738.123	879.247	83.95	78.46	89.82

* unidades están ng / ml para C_{MAX} y ng-h / ml para AUC_T y AUC_∞

El número de sujetos incluidos en el análisis estadístico de estos parámetros fue n = 24 para la Prueba-1 y n = 26 para la Referencia. La C_{max} media fue, respectivamente, 50.669 ng / ml y 50.731 ng / ml para las formulaciones de la Prueba-1 y la Referencia. La tasa C_{MAX} de MediosLS geométricos de la Prueba-1 a la Referencia fue 99,05% (IC del 90%: 92.89 a 105.62%). Por tanto, este resultado demuestra que la tasa y sus correspondientes intervalos de confianza del 90% de los C_{MAX} relativos de MediosLS geométricos de la Prueba-1 a la formulación de Referencia están dentro del rango de 80.00 a 125.00% especificado previamente. La mediana T_{max} fue 3.50 y 17.50 horas para las formulaciones de Prueba-1 y de Referencia, respectivamente. La media AUC_T fueron, respectivamente, 659.098 ng-h/ml y 854.517 ng-h/ml para las formulaciones de Prueba-1 y de Referencia. La tasa de AUC_T de MediosLS geométricos de la Prueba 1 a la Referencia fue 77,54% (IC del 90%: 73.60 a 81.68%). Por tanto, este resultado demuestra que la tasa y sus correspondientes intervalos de confianza del 90% del AUC_T relativo de MediosLS geométricos de la Prueba-1 a la formulación de Referencia están fuera del rango 80.00 a 125.00% especificado previamente. La media K_{el} fue de 0.0671 horas⁻¹ para la formulación de Prueba-1 y 0.1391 horas⁻¹ para la formulación de Referencia. El valor medio T_{½ei} fue 11,72 y 5,40 horas, para las formulaciones de Prueba-1 y de Referencia, respectivamente. La media AUC_∞ fue, respectivamente, 795.397 ng h / ml y 946.030 ng-h / ml para las formulaciones de Prueba-1 y de Referencia. La tasa de AUC_∞ de los mediosLS geométricos de la Prueba-1 a la proporción de Referencia fue 83.95% (IC del 90%: 78.46 a 89.82%). Por tanto, este resultado demuestra que el intervalo de confianza del 90% del AUC_∞ relativo de mediosLS geométricos de la formulación de Prueba-1 a la Referencia está fuera del rango pre

especificado de 80.00 a 125,00%. La media AUC_T sobre la tasa individual AUC_{∞} ($AUC_{T/\infty}$) fue, respectivamente, 84,61% y 92,07% para las formulaciones de Prueba-1 y de Referencia.

Prueba 2 de Ondansetrón vs Referencia

Veintiséis (26) sujetos fueron incluidos en la comparación entre la Prueba 2 y la Referencia. Un resumen de los parámetros farmacocinéticos y las normas para la biodisponibilidad comparativa se presentan en las Tablas 16 y 17. La concentración media medida en el plasma con respecto al tiempo, derivada de la administración de los productos de Prueba 2 y de Referencia, se representa en la figura 5, mientras que la concentración media transformada con respecto al tiempo se representa en la figura 6.

Tabla 16. Resumen de los Resultados del Estudio Principal – Prueba 2 de ondansetrón vs Referencia

PARAMETRO	PRUEBA-2		REFERENCIA	
	MEDIO	C.V. (%)	MEDIO	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_{∞} (ng*h/mL)	847.660	37.7	946.030	43.5
$\ln(AUC_{T/\infty})$	6.6836	5.2	6.7741	5.8
$AUC_{T/\infty}$ (%)	87.44	5.9	92.07	5.8
K_{el} (horas ⁻¹)	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}, se presenta la mediana

Tabla 15. Comparación de los resultados con las Normas para la bioequivalencia – Prueba 2 de Ondansetrón vs Referencia

PARAMETRO	INTRA-SUJETO C.V. (%)	MEDIOSLS GEOMÉTRICOS*		TASA (%)	LIMITES DE CONFIDENCIA DE 90%	
		PRUEBA -2	REFEREN -CIA		BAJ A	SUPE RIOR
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 _∞	14.3	803.436	879.247	91.38	85.57	97.28

* unidades están ng / ml para C_{MAX} y ng-h / ml para AUC_T y AUC_∞

La C_{max} media fue, respectivamente, 55.718 ng / ml y 50.731 ng / ml para las formulaciones de la Prueba-2 y la Referencia. La tasa C_{MAX} de MediosLS geométricos de la Prueba-2 a la Referencia fue 110.93% (IC del 90%: 104.03 a 118.30%). Por tanto, este resultado demuestra que la tasa y sus correspondientes intervalos de confianza del 90% de los C_{MAX} relativos de MediosLS geométricos de la Prueba-2 a la formulación de Referencia están dentro del rango de 80.00 a 125.00% especificado previamente. La mediana T_{max} fue 4.00 y 17.50 horas para las formulaciones de Prueba-2 y de Referencia, respectivamente. La media AUC_T fueron, respectivamente, 730.199 ng-h/ml y 854.517 ng-h/ml para las formulaciones de Prueba-2 y de Referencia. La tasa de AUC_T de MediosLS

geométricos de la Prueba 2 a la Referencia fue 86.79% (IC del 90%: 82.38 a 91.43%). Por tanto, este resultado demuestra que la tasa y sus correspondientes intervalos de confianza del 90% del AUC_T relativo de MediosLS geométricos de la Prueba-2 a la formulación de Referencia están dentro del rango 80.00 a 125.00% especificado previamente. La media K_{el} fue de 0.0671 horas⁻¹ para la formulación de Prueba-2 y 0.1391 horas⁻¹ para la formulación de Referencia. El valor medio $T_{1/2ei}$ fue 10.84 y 5,40 horas, para las formulaciones de Prueba-2 y de Referencia, respectivamente. La media AUC_{∞} fue, respectivamente, 847.660 ng h / ml y 946.030 ng-h / ml para las formulaciones de Prueba-2 y de Referencia. La tasa de AUC_{∞} de los mediosLS geométricos de la Prueba-1 a la proporción de Referencia fue 91.38% (IC del 90%: 85.57 a 97.58%). Por tanto, este resultado demuestra que el intervalo de confianza del 90% del AUC_{∞} relativo de mediosLS geométricos de la formulación de Prueba-2 a la Referencia está dentro del rango pre especificado de 80.00 a 125,00%. La media AUC_T sobre la tasa individual AUC_{∞} ($AUC_{T/\infty}$) fue, respectivamente, 87.44% y 92,07% para las formulaciones de Prueba-2 y de Referencia.

Prueba 3 de Ondansetrón vs Referencia

Veinticinco (25) observaciones fueron incluidas en las observaciones de la Prueba 3 y 26 observaciones fueron incluidas para la Referencia. Un resumen de los parámetros farmacocinéticos y las normas para la biodisponibilidad comparativa se presentan en las Tablas 18 y 19. La concentración media medida en el plasma con respecto al tiempo, derivada de la administración de los productos de Prueba 3 y de Referencia, se representa en la figura 5, mientras que la concentración media transformada con respecto al tiempo se representa en la figura 6.

Tabla 18. Resumen de los Resultados del Estudio Principal – Prueba 3 de ondansetrón vs Referencia

PARAMETRO	PRUEBA-3		REFERENCIA	
	MEDIO	C.V. (%)	MEDIO	C.V. (%)
C _{max} (ng/mL)	32.958	28.6	50.731	30.5
ln (C _{max})	3.4514	9.1	3.8835	7.7
T _{max} (horas)*	5.00	52.2	17.50	45.7
AUC _T (ng*h/mL)	646.611	34.6	854.517	37.4
ln(AUC _T)	6.4122	5.6	6.6897	5.3
AUC _∞ (ng*h/mL)	830.321	47.2	946.030	43.5
ln(AUC _{T/∞})	6.6320	6.3	6.7741	5.8
AUC _{T/∞} (%)	80.15	13.7	92.07	5.8
K _{el} (horas ⁻¹)	0.0640	38.3	0.1391	26.7
T _{1/2el} (horas)	12.73	44.2	5.40	31.5
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL)	546.657	32.9	720.455	33.6
C ₂₄ (ng/mL)	15.553	50.8	26.115	50.6

*Para T_{max}, se presenta la mediana

Tabla 19. Comparación de los resultados con las Normas para la bioequivalencia – Prueba 3 de Ondansetrón vs Referencia

PARAMETRO	INTRA-SUJETO C.V. (%)	MEDIOSLS GEOMÉTRICOS*		TASA (%)	LIMITES DE CONFIDEN- CIA DE 90%	
		PRUEBA -3	REFEREN -CIA		BAJ A	SUPE RIOR
C _{max}	14.0	31.973	48.685	65.67	61.54	70.09
AUC _T	11.3	617.172	807.106	76.47	72.54	80.61

AUC _∞	14.3	777.120	897.247	88.38	82.53	94.65g
------------------	------	---------	---------	-------	-------	--------

* unidades están ng / ml para C_{MAX} y ng-h / ml para AUC_T y AUC_∞

El número de sujetos incluidos en el análisis estadístico de estos parámetros fue n = 23 para la Prueba-3 y n = 26 para la Referencia. La C_{max} media fue, respectivamente, 32.958 ng / ml y 50.731 ng / ml para las formulaciones de la Prueba-3 y la Referencia. La tasa C_{MAX} de MediosLS geométricos de la Prueba-3 a la Referencia fue 65.67% (IC del 90%: 61.54 a 70.09%). Por tanto, este resultado demuestra que la tasa y sus correspondientes intervalos de confianza del 90% de los C_{MAX} relativos de MediosLS geométricos de la Prueba-3 a la formulación de Referencia están fuera del rango de 80.00 a 125.00% especificado previamente. La mediana T_{max} fue 5.00 y 17.50 horas para las formulaciones de Prueba-3 y de Referencia, respectivamente. La media AUC_T fue, respectivamente, 646.611 ng-h/ml y 854.517 ng-h/ml para las formulaciones de Prueba-3 y de Referencia. La tasa de AUC_T de MediosLS geométricos de la Prueba 1 a la Referencia fue 76,47% (IC del 90%: 72.54 a 80.61%). Por tanto, este resultado demuestra que la tasa y sus correspondientes intervalos de confianza del 90% del AUC_T relativo de MediosLS geométricos de la Prueba-3 a la formulación de Referencia están fuera del rango 80.00 a 125.00% especificado previamente. La media K_{el} fue de 0.0640 horas⁻¹ para la formulación de Prueba-3 y 0.1391 horas⁻¹ para la formulación de Referencia. El valor medio T_{½ei} fue 12.73 y 5,40 horas, para las formulaciones de Prueba-3 y de Referencia, respectivamente. La media AUC_∞ fue, respectivamente, 830.321 ng h / ml y 946.030 ng-h / ml para las formulaciones de Prueba-3 y de Referencia. La tasa de AUC_∞ de los mediosLS geométricos de la Prueba-3 a la proporción de Referencia fue 88.38% (IC del 90%: 82.53 a 94.65%). Por tanto, este resultado demuestra que el intervalo de confianza del 90% del AUC_∞ relativo de mediosLS geométricos de la formulación de Prueba-3 a la Referencia está dentro del rango pre especificado de 80.00 a 125,00%. La media

AUC_T sobre la tasa individual AUC_∞ (AUC_{T/∞}) fue, respectivamente, 80.15% y 92,07% para las formulaciones de Prueba-3 y de Referencia.

Ejemplo 8 - Desarrollo de la formulación de 36 a 48 horas de la forma de dosificación sólida oral de liberación prolongada de Ondansetrón

Puede ser deseable desarrollar una forma de dosificación sólida oral de liberación prolongada de ondansetrón de 36 a 48 horas que comprende de 36 mg a 48 mg de hidrocloreuro de ondansetrón.

La tabla 20 presenta la composición de compresión directa de mezcla seca de las formulaciones de tabletas de liberación prolongada de núcleo 20 y 28 mg de ondansetrón de base libre. Los materiales utilizados para el desarrollo de tableta de núcleo de liberación sostenida de hidrocloreuro de ondansetrón fueron similares a los que se enumeran en el Ejemplo 1, la Tabla 2 de la formulación del comprimido bimodal 24 mg (18 mg de base libre de ondansetrón en núcleo de comprimido), excepto para el grado DC Premium hipromelosa K4M que se utilizó en lugar de hipromelosa K4M Premium.

Tabla 20: Composición del enfoque de la formulación de Ondansetrón de liberación prolongada de compresión directa de mezcla seca

Nombre del Ingrediente	Formulación de referencia de Núcleo de base libre de 18 mg de Ondansetrón	Prototipos de Laboratorio de Formulación de mezcla seca de escala L004-04~			
		001 (20 mg de base libre)	003	005	007
			(28 mg de base libre)		
			% (p/p)		
Ondansetrón HCl	5.39*	6.64	9.30	9.30	9.30

Hipromelosa K4M Premium DC	26.7	26.70	41.30	34.30	30.00
Anhidro de citrato de dihidrógeno de sodio	13.35	13.35	13.55	13.35	13.35
Celulosa Microcristalina Tipo 102 (TABULOSE®- 102)	54.02*	52.78	35.52	42.52	46.82
Estearato de Magnesio (Ligamed MF- 2-V)	0.53	0.53	0.53	0.53	0.53
Total	99.99	100.0	100.0	100	100.0

*: Antes del ajuste de potencia

La Tabla 21 representa la composición de compresión directa de mezcla seca de la tableta central 8mg de la formulación de Ondansetrón de base libre asignado a ser recubierto de Cronodosificación

Tabla 21: Composición del enfoque de la formulación de Ondansetrón de tableta central de compresión directa de mezcla seca a ser recubierta con Cronodosificación

Nombre del Ingrediente	Prototipos de Laboratorio de Formulación de mezcla seca (8 mg de base libre) de escala L004-04~			
	002	004	006	008

	% (peso)			
Ondansetrón HCl	12.44	12.44	12.44	12.44
Celulosa Microcristalina de tipo 102 (TABULOSE®- 102)	87.03	39.03	39.03	39.03
Monohidrato Lactosa 80 (TABULOSE®- 80)	-	48.00	44.00	40.00
Glucolato sódico de almidon (Explosol)	-	-	4.00	8.00
Stearato de Magnesio (Ligamed MF- 2-V)	0.53	0.53	0.53	1.53
Total	100.0	100.0	100	100

Ejemplo 9 – Descripción del proceso del enfoque de mezcla en seco

Una mezcla seca se procesó utilizando una batidora de laboratorio PK Blend Master (Patterson-Kelly, East Stroudsburg, PA, EE.UU.) equipado con 1,5 L de capacidad de mezclador en V para la formulación de escala de laboratorio L004-04001 a -04008 (Tablas 22A y 22B y Tablas 23A y 23B respectivamente). Todos los materiales fueron seleccionados por separado a través de un tamiz

manual de malla 30, cargado en el mezclador en V y se mezcla durante 15 minutos a 25 rpm sin el lubricante que se añadió después y se mezcló durante 3 minutos adicionales. El mismo método de mezcla se aplicó a los lotes -04002, -04004, -04006 y -04004 destinados a ser recubiertos por cronodosificación.

Tabla 22A: Enfoque de composición de formulación central de liberación prolongada de Ondansetrón L004-04001 y L003

Nombre del ingrediente	Prototipos de Laboratorio de Formulación de mezcla seca de escala L004-04~						
	001				001		
	(20 mn de base libre)				(28 mg de base libre)		
	%	Tamaño de lote (g)	001	001 ^a	%	Tamaño de lote (g)	mg/unidad
			(Baja dureza)	(alta dureza)			
Ondansetrón HCl	6.64	6.64	24.9		9.30	9.30	34.8
Hipromelosa K4M Premium DC	26.70	26.70	100.0		41.30	41.30	154.7
Anhidro de citrato de dihidrógeno de sodio	13.35	13.35	50.0		13.55	13.55	50.0
Celulosa Microcristalina Tipo 102	52.78	52.78	197.6		35.52	35.52	133.0

(TABULOSE® -102)						
Estearato de Magnesio (Ligamed MF- 2-V)	0.53	0.53	2.0	0.53	0.53	2.0
Total	100.0	100	374.5	100.0	100.0	374.5

Tabla 22B: Enfoque de composición de formulación central de liberación prolongada de Ondansetrón L005 y L007

Nombre del ingrediente	Prototipos de Laboratorio de Formulación de mezcla seca de escala L004-04~					
	005			007		
	(28 mg de base libre)					
	% (peso)	Tamaño de lote (g)	mg/ unidad	% (peso)	Tamaño de lote (g)	mg/ unidad
Ondansetrón HCl	9.30	9.30	34.8	9.30	9.30	34.8
Hipromelosa K4M Premium DC	34.30	34.30	128.4	30.0	30.0	112.3
Anhidro de citrato de dihidrógeno de	13.35	13.35	50.0	13.35	13.35	50.0

sodio						
Celulosa Microcristalina Tipo 102 (TABULOSE®- 102)	42.52	42.52	159.2	46.82	46.82	175.3
Estearato de Magnesio (Ligamed MF- 2-V)	0.53	0.53	2.0	0.53	0.53	2.0
Total	100.0	100.0	374.5	100.0	100.0	374.5

**Tabla 23A: Enfoque de composición de formulación central de Ondansetrón
a ser recubierto de Cronodosificación L004-04002 y L004**

Nombre del ingrediente	Prototipos de Laboratorio de Formulación de mezcla seca (8 mg de base libre) de escala L004-04~						
	002				004		
	%	Tamaño de lote (g)	Baja	Alta	%	Tamaño de lote (g)	mg/ unidad
			dureza	dureza			
			002	002C			
Ondansetrón HCl	12.44	12.44	9.95		12.44	12.44	9.95
Hipromelosa K4M Premium DC	87.03	87.03	69.6		39.03	39.03	31.2

Anhidro de citrato de dihidrógeno de sodio	-	-	-	48.00	48.00	38.4
Celulosa Microcristalina Tipo 102 (TABULOSE®- 102)	-	-	-	-	-	-
Estearato de Magnesio (Ligamed MF- 2-V)	0.53	0.53	0.4	0.53	0.53	0.4
Total	100.0	100.0	80.0	100.0	100.0	80.0

Tabla 23B: Composición de la formulación del núcleo de Ondansetrón a ser recubierta por estrategia de crono-dosificación L-006 y L-008

Nombre del Ingrediente	Prototipos de formulación de mezcla seca					
	Escala de laboratorio (8 mg en base libre), L-0004-04~					
	006			008		
	% (p/p)	Tamaño de lote (g)	(mg/unidad)	% (p/p)	Tamaño de lote (g)	(mg/unidad)
Ondansetrón HCl	12.44	12.44	9.95	12.44	12.44	9.95
Celulosa	39.03	39.03	31.2	39.03	39.03	31.2

microcristalina tipo 102 (Tabulosa- 102)						
Lactosa monohidrato 80 (TABLETOSSE® 80)	44.00	44.00	35.2	40.00	40.00	32.0
Glucolato de almidón de sodio (Explosol)	4.00	4.00	3.2	8.00	8.00	6.4
Estearato de magnesio (Ligamed MF-2-V)	0.53	0.53	0.4	0.53	0.53	0.4
Total	100.0	100.0	80.0	100.0	100.0	80.0

Los flujos de proceso de las formulaciones de tableta bimodal de liberación extendida y crono-dosificadas se presentan en la **FIG. 7** y **FIG. 8** respectivamente.

Ejemplo 10 – Descripción del proceso de estrategia de compresión del núcleo de tableta

Las pruebas de compresión de los lotes L-004-0401, -04001A, -04005 y -04007 de la formulación de liberación extendida se llevaron a cabo utilizando una prensa manual hidráulica de laboratorio con una herramienta estándar cóncava, redonda de 10.0 mm de diámetro en tanto que en el lote -04003 la compresión se condujo utilizando una máquina de prensa de tabletas rotativa de 6 estaciones tipo PR6 (SVIAC, Antony, Francia) equipada con un alimentador de polvo por gravedad con una herramienta cóncava tipo “D” oval profunda de 8.0 x 16.0 x 2.0. Las tabletas del núcleo -04007B también se comprimieron utilizando una máquina tableteadora rotativa de 6 estaciones tipo PR6 con una herramienta modelo de

cápsula tipo “D” de 7.0 x 14.0 mm con el número “20” gravado en la prensa superior. Las tabletas de núcleo L-004-04002, -04002C, -04006 y -04008 que se hicieron con la intención de ser recubiertas por crono-dosificación también fueron comprimida utilizando la SVIAC con una herramienta estándar cóncava tipo “D”.

Ejemplo 11 – Recubrimiento para las tabletas

La capa de recubrimiento de sellado, entérica y de liberación inmediata para el producto de droga bimodal de las formulaciones -04001, -04003 y -04007, así como la película de recubrimiento crono-dosificada para los productos de droga de las formulaciones -04002, -04004, -04006 y -04008 se llevaron a cabo utilizando una unidad de laboratorio de lecho fluido Aeromatic-Fielder (modelo Strea-1, Columbia, MD, USA) equipada con una columna Wurster. Las suspensiones de recubrimiento fueron asperjadas utilizando una bomba peristáltica Cole-Parmer (modelo 77521-40, Vernon Hills, IL, USA) con una tubería Masterflex #16.

La composición acuosa de recubrimiento para la capa sellante y entérica, así como para la capa de liberación inmediata aplicada en tabletas de recubrimiento entérico de liberación sostenida puede encontrarse en las Tablas **24**, **25** y **26** respectivamente. Las tabletas de núcleo de 28 mg de la primera prueba de compresión de la formulación de liberación extendida L-004-04005 no se recubrieron. Tenía como propósito evaluar y comparar el perfil de dilución en un medio de pH 6.8 contra los de -04003.

Tabla 24: Composición de todas las suspensiones acuosas de los recubrimientos de sellado

Componente	Proveedor	Apariencia	% p/p	Cantidad total preparada (g)			
				Lote L004-04			
				001	001A	003	007A

							y 007B
Agua purificada*	Corealis Pharma	Líquido claro	93.4	93.4			
Hipromelosa (METHOCEL™ E5)	JRS Pharma	Polvo blanco	6.0	6.0			
PlasACRYL™ T20 (20%)	Evonik	Emulsión blanca	0.6	0.6			
TOTAL			100	100			

- : Removida durante el proceso de recubrimiento y secado

Tabla 25: Composición de todas las suspensiones acuosas de recubrimiento entérico

Componente	Proveedor	Apariencia	% p/p	Cantidad total preparada (g) Lote L004-04			
				001	001A	003	007A y 007B
Agua purificada*	Corealis Pharma	Líquido claro	17.02	17.02			
EUDRAGIT® L30 D55 (30%)	Evonik	Suspensión blanca	71.22	71.22			
PlasACRYL™ T20 (20%)	Evonik	Emulsión blanca	10.68	10.68			

Trietil citrato	Vertellus	Líquido claro	1.08	1.08
TOTAL			100	100

- : Removida durante el proceso de recubrimiento y secado

Tabla 26: Composición de todas las suspensiones acuosas de las capas de liberación inmediata

Componente	Proveedor	Apariencia	% p/p	Cantidad total preparada (g) Lote L004-04			
				001	001A	003	007A y 007B
Agua purificada*	Corealis Pharma	Líquido claro	93.1	186.2			
Ondansetrón HCl/API	HiKAL	Polvo blancuzco	2.4	4.8			
Hipromelosa (METHOCEL™ E5)	JS Pharma	Bolvo blanco	3.6	7.2			
PlasACRYLT™ T20 (20%)	Evonik	Emulsion blanca	0.9	1.8			
TOTAL			100	100			

- : Removida durante el proceso de recubrimiento y secado

La **Tabla 27** muestra diferentes composiciones de diversos ensayos de suspensiones acuosas de recubrimiento crono-dosificadas aplicadas en el núcleo de tableta de 8 mg. Las pruebas de suspensión de recubrimiento #1 y #2 se formularon sin talco. Las pruebas #3, #4, #7 y #9 incluyeron 5.88% de talco en tanto que para las pruebas #5 y #6, la relación de talco se redujo a un 1%.

Tabla 27: Composiciones varias de suspensiones acuosas crono-
dosificadas de los ensayos #1 a #8

Componente	(Eudragit proporción RS/RL)							
	(3-7):	(7-3):	(9-1):	(8-2):	(8-2):	(6-4):	(7-3):	(6-4):
	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba	Prueba
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
	% p/p							
Agua purificada*	19.4	19.4	52.55	52.55	41.12	41.12	52.55	52.55
EUDRAGIT® RS 30D (30%)	24.0	56.0	35.29	31.38	44.42	33.32	27.44	23.53
EUDRAGIT® RL 30D (30%)	56.0	24.0	3.93	7.84	11.11	22.21	11.78	15.69
PlasACRYL™ T20 (20%)	0.6	0.6	-	-	-	-	-	-
Trietil citrato	-	-	2.35	2.35	2.35	2.35	2.35	2.35
Talco	-	-	5.88	5.88	1.00	1.00	5.88	5.88
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Sólidos totales (%)	24.12		20.0					

Ejemplo 12 – Recubrimiento de sello de tabletas

La solución sellante de 6.12% p/p se fabricó disolviendo el METHOCEL™ E5 en agua, luego agregando plasACRYL™ utilizando una hélice marina (= 50.0 mm de diámetro) como se muestra en la **FIG. 9**. La **Tabla 28** presenta los parámetros de proceso del recubrimiento sellante. Durante la etapa final de secado, la temperatura de la entrada de aire se fijó en 46°C.

Tabla 28: Parámetros de proceso de recubrimiento de sello en lecho fluido
Aeromatic-Fielder

Lote L004- 04~	Ganancia de peso objetivo (%p/p)	Tiempo de pre- calentamiento de tabletas (Min)	Tiempo de recubrimiento (Min)	T entrada de aire (°C)	T salida de aire (45±5)°C)	Tase de aspersión (g/min)	Presión de atomización de aire (bar)	Flujo de aire (m³/h)	Tiempo de secado de tabletas
001	2.5%	2	17	59-61	46-50	2.5	1.2	115-130	3
001A			18	58-61	50	2.4		120-130	
003			13	58-61	48-50	3.4		110-130	
007A			16	58-63	48-51	2.8		125-130	
007B			21	58-60	49-50	2.2		130	
009A			23	56-58	48-50	2.3		120-125	
009B			22	58	48-51	2.4		120	

Ejemplo 13 – Recubrimiento entérico para tabletas

Se utilizó un sistema de recubrimiento entérico 24.85% p/p y se preparó mezclando el agua, trietil cetato y plasACRYL™ utilizando también una hélice marina (≈ 50.0 mm de diámetro) como se muestra en la **FIG. 10**. La dispersión de EUDRAGIT® se adicionó; la suspensión se mezcló por 30 minutos a 400 rpm luego se tamizó a través de un tamiz de malla 60. Los parámetros del recubrimiento entérico se reportan en la **Tabla 29**. Durante la etapa final de secado, la temperatura de la entrada de aire se fijó en 46 °C.

Tabla 28: Parámetros de proceso de recubrimiento de sello en lecho fluido

Aeromatic-Fielder

Lote L004- 04~	Ganancia de peso objetivo (%p/p)	Tiempo de pre- calentamiento de tabletas (Min)	Tiempo de recubrimiento (Min)	T entrada de aire (°C)	T salida de aire (45±5)°C)	Tase de aspersión (g/min)	Presión de atomización de aire (bar)	Flujo de aire (m³/h)	Tiempo de secado de tabletas
001	10%	2	18	49-54	43-45	2.1	1.2	110-130	3
001A			13	51-53	43-44	2.9		125-130	

003			13	52-53	43-45	2.7		110-120	
007A			15	52-55	44-46	2.5		120-130	
007B			18	51-53	43-46	2.2		110	
009A			18	53-54	43-46	2.0		110	
009B			17	53	43-45	2.5		110	

Ejemplo 14 – Recubrimiento para tabletas de liberación inmediata

Se preparó una suspensión acuosa al 6.18% p/p disolviendo primero METHOCEL™ E5 en agua con la mitad del agua a utilizar, y separadamente dispersando el ondansetrón en agua en el agua restante y agitando a alta velocidad (750-950 rpm) utilizando la hélice marina de 50.0 mm de diámetro por 90 minutos. Luego se añadió la solución de METHOCEL™ a la suspensión del medicamento, y finalmente se agrego el plasACRYL™ como se presenta en la **FIG. 11**. Los parámetros del recubrimiento entérico se reportan en la **Tabla 30**. Durante la etapa final de secado, la temperatura de entrada del aire se fijó en 46°C para L001 y se mantuvo a 56-58 °C para L001A y L003 así como para las formulaciones de tabletas bimodales subsiguientes.

Tabla 30: Parámetros de proceso de capa de recubrimiento de liberación inmediata en lecho fluido Aeromatic-Fielder

Lote	Ganancia de peso objetivo (%p/p)	Tiempo de pre-calentamiento de tabletas (Min)	Tiempo de recubrimiento (Min)	T entrada de aire (°C)	T salida de aire (45±5)°C)	Tase de aspersión (g/min)	Presión de atomización de aire (bar)	Flujo de aire (m³/h)	Tiempo de secado de tabletas
L004-04~									
001	6.02	2	23	57	44-47	4.1	1.2	125-130	3
001A	6.01		24	54-56	45-48	3.9		130	5
003	6.01		26	53-58	44-46	3.6		120-130	
007A	6.02		28	55-58	45-47	3.6		120-130	
007B	6.13		36	54-56	44-46	2.8	1.2-1.3	110-130	
009A	6.06		37	58-61	47-48	2.7	1.3-1.4	120-130	
009B	5.75		33	58-60	47-48	3.0	1.4	80-130	

Ejemplo 15- Recubrimiento crono-dosificado de tabletas

Se probaron diferentes composiciones de suspensiones acuosas crono-dosificadas con diferentes ganancias de peso de las tabletas para evaluar cuanto podrían retardar el tiempo de liberación de la droga del producto.

Para el recubrimiento crono-dosificado se utilizaron composiciones de suspensión acuosa (al 24.12% p/p) en las pruebas #1 y #2 (**FIG. 12**), se introdujo el EUDRAGIT® RL 30D seguido del plasACRYL™ en un contenedor adecuado y luego se emzcló para formar un vórtice utilizando la hélice marina de 50.0 mm. El EUDRAGIT® RS30 y el agua purificada se agregaron luego secuencialmente y se mezclaron antes de tamizarlas sobre un tamiz de 250 micrones (malla 60).

Para el recubrimiento crono-dosificado se usaron composiciones en suspensión (al 20.0% p/p) para las pruebas #3 a #8 (**FIG. 13**), el agua purificada se introdujo en un contenedor adecuado y se agitó utilizando la hélice marina de 50.0 mm para formar un vórtice. El talco y el trietil citrato se agregaron después sucesivamente y se agitaron. Finalmente, se agregaron el EUDRAGIT® RS 30D y RL 30D y se mezcló antes de tamizarla sobre un tamiz de 500 micrones (tamiz de malla 35).

Del producto de droga crono-dosificado L004-04002D a ~04008B, sigue un paso de proceso de curado asperjando una pequeña cantidad de equivalente de agua purificada a alrededor de un cuarto del total de la suspensión acuosa de crono-dosificado aplicada o a la mitad (cuando se aplicó una cantidad muy pequeña de suspensión de crono-dosificado) a una temperatura de salida de 50 °C, agregada inmediatamente antes de la fase de secado final como lo recomienda Evonik, el proveedor de Eudragit. Sin embargo, para 04006E y 04008A, el paso de curado no se realizó para evaluar el impacto del curado en las tabletas recubiertas.

Ejemplo 16 – Curado adicional de las tabletas crono-dosificadas

Los lotes de tabletas crono-dosificadas L-004-04002D y 04002F (8 mg de Ondansetrón en base libre) se curaron adicionalmente sin aspersion de agua por 2 horas a una temperatura de entrada de aire de 50°C para dar respectivamente los lotes L004-04002D-2HC (2 horas de curado) y -04002F-2HC con el fin de evaluar el impacto del curado extendido sobre la disolución de las tabletas crono-dosificadas.

La mezcla seca DC de la formulación del núcleo de liberación extendida L004-04001, -04003, -04005 y -04007 se prepararon con 6.64% y 9.30% de carga API respectivamente, mientras que la formulación de núcleo crono-dosificado - 04002, -04004, -04006 y -04008 se fabricó con 12.44% de carga de API. Todas las formulaciones generaron un rendimiento alto del 99.6% o más de los lotes de tamaño de laboratorio de 0.1 kg.

Tabla de resumen de los lotes

Lote #	Cantidad de Ondansetrón HCL en el núcleo (mg)	Se recubrió el núcleo con una capa sellante? HPMC E5/PlasACRYL T20	Hay presente un recubrimiento entérico? Eudragit L30/plasACRYL T20	Cantidad de Ondansetrón HCL en la capa IR (mg) y cubierta sellante HPMC E5/plasACRYL T20	Esta el núcleo recubierto con Eudragit RS/RL 30 D – plasACRYL T20? (recubrimiento crono-dosificado)
04001	20	Si	Si	8	No
04001A	20	Si	Si	8	No
04003	28	Si	Si	8	No
04005	28	No	No	0 – no hay capa IR	No
04007	28	Si	Si	8	No
04007A	28	Si	Si	8	No
04007B	28	Si	Si	8	No
04009A	28	Si	Si	8	No
04009B	28	Si	Si	8	No
04002A	8			0 – no hay capa IR	Si

04002B	8			0 – no hay capa IR	Si
04002C	8			0 – no hay capa IR	Si
04002D	8			0 – no hay capa IR	Si
04002E	8			0 – no hay capa IR	Si
04002F	8			0 – no hay capa IR	Si
04002G	8			0 – no hay capa IR	Si
04002H	8			0 – no hay capa IR	Si
04002I	8			0 – no hay capa IR	Si
04002J	8			0 – no hay capa IR	Si
04004A	8			0 – no hay capa IR	Si
04004B	8			0 – no hay capa IR	Si
04004C	8			0 – no hay capa IR	Si
04004D	8			0 – no hay capa IR	Si
04006A	8			0 – no hay capa IR	Si
04006B	8			0 – no hay capa IR	Si
04006C	8			0 – no hay capa IR	Si
Lote # L004-	Cantidad de Ondansetrón HCL en el núcleo (mg)	Se recubrió el núcleo con una capa sellante? HPMC E5/PlasACRYL T20	Hay presente un recubrimiento entérico? Eudragit L30/plasACRYL T20	Cantidad de Ondansetrón HCL en la capa IR (mg) y cubierta sellante HPMC E5/plasACRYL T20	Esta el núcleo recubierto con Eudragit RS/RL 30 D – plasACRYL T20? (recubrimiento crono- dosificado)
04006D	8			0 – no hay capa IR	Si
04006E	8			0 – no hay capa IR	Si
04006F	8			0 – no hay capa IR	Si
04008A	8			0 – no hay capa IR	Si
04008B	8			0 – no hay capa IR	Si

Ejemplo 17 – Perfiles de disolución In-Vitro

La **FIG. 14** presenta una comparación de los perfiles de disolución de tabletas convexas redondas, bimodales de Ondansetrón de 28 mg de los lotes - 04001 y -04001A comprimidas a dureza baja y alta respectivamente, y las tabletas

ovales convexas de 36 mg del lote -04003. La tableta bimodal de 34 mg -04003 con 41.30% de hipromelosa K4M (agente de liberación sostenida) dio 80% de disolución a la hora 36.

El núcleo de 28 mg de la tableta -04005 con agentes de liberación sostenida reducidos a 34.30% dieron un 87% de disolución a las 36 horas (**FIG. 15**). Los lotes -04007A y -04007B (**FIG. 16** y **FIG. 17**) se formularon con 30.0% de Hipromelosa (agente de liberación sostenida). La **FIG. 16** presenta una comparación de los perfiles de disolución de las tabletas de núcleo de Ondansetrón -04007 de 28 mg y bimodal -04007A. Pareciera que el recubrimiento tenía un impacto real sobre los perfiles de disolución y se debía probar la reducción en la ganancia de peso del recubrimiento entérico.

La **FIG. 17** presenta una comparación de las tasas de disolución en mg de Ondansetrón bimodal de las formulaciones -04001, -04003 y -04007. Los medicamentos producidos -04001, -04001A y -04007A fueron comprimidos con una herramienta redonda convexa estándar en tanto que el lote -04003 se comprimió con una oval, cóncava (8.0 x 16.0 x 2.0 mm) y el lote -04007B con una oblonga, de cápsula (7.0 x 14.0 mm con grabado superior "20").

En el tiempo de disolución de la hora 36, los lotes -04007A (valor de dureza de 24.4 kPa) y -04007B (20.2 kPa de valor de dureza) mostraron el API en mg más alto disuelto, poco más de 30 mg de los 36 mg esperados. Sin embargo, el lote -04007B mostró un perfil de disolución más rápido comparado con el del -04007A.

La **FIG. 18** presenta una comparación de las tasas de disolución en porcentaje de Ondansetrón bimodal de las formulaciones mostradas arriba en la **FIG. 17** con valores corregidos de los resultados esperados teniendo en consideración el peso promedio real del núcleo de la tableta de 360.0 mg.

El lote -04009A (con 12.6 kPa de valor de dureza) y 04009B (16.7 kPa de valor de dureza) se comprimieron utilizando herramientas nuevas ovales cóncavas

(7.6 x 14.0 mm) con un peso promedio del núcleo de la tableta de 376.40 mg y 386.87 mg, respectivamente. Para una diferencia en la dureza de solo alrededor de 4 kP, la fuerza de compresión se incrementó cinco veces de 400 Kgf a 2200 Kgf para los lotes -04009A y -04009B, respectivamente, lo cual sugiere una deformación plástica del núcleo de la tableta a una dureza más alta, lo cual explica la liberación más rápida. La **FIG. 16** presenta los perfiles de disolución en mg/tiempo de los productos de medicamento bimodales 04003, 04007A, 04007B, 04009A y 04009B. Más de 32 mg de los 36 mg esperados fueron recuperados de la tableta bimodal 04009B, ligeramente mejor que el lote 04007B, pero un poco más rápido. La FIG. 17 muestra los mismos resultados en porcentaje disuelto.

Muestra	L004-04009A			L004-04009B		
Dosis	Recubrimiento 8 mg Núcleo 28 mg			Recubrimiento 8 mg Núcleo 258 mg		
Disolución Agitadores a 50 rpm Etapa ácida: 900 ml de HCl 0.1 N por 2 horas Etapa de amortiguador: 900 mlamortiguado de fosfato pH 6.8 por 36 horas (n = 3)	Tiempo (hrs)	% recubrimiento LC y % LC para el núcleo	% LC para toda la tableta	Tiempo (hrs)	% recubrimiento LC y % LC para el núcleo	% LC para toda la tableta
	Etapa ácida			Etapa ácida		
	0.5	93	21	0.5	110	24
	1	94	21	1	112	25
	2	95	21	2	113	25
	Etapa de amortiguador			Etapa de amortiguador		
	3	16	34	3	18	39
	4	30	45	4	36	53
	6	48	58	6	54	67
	8	59	67	8	65	76
	10	65	72	10	72	81
	12	69	74	12	75	83

	14	71	76	14	77	85
	17	74	79	17	78	86
	20	74	79	20	79	87
	23	75	79	23	80	87
	26	76	80	26	81	88
	32	78	82	32	83	90
	36	78	82	36	83	90
	38	78	82	38	83	90

La **FIG. 19** presenta una comparación de los perfiles de disolución de tabletas crono-dosificadas redondas convexas, de 8 mg -04002D y -04002D-2HC utilizando la composición de recubrimiento del ensayo #1 (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 3-7); -04002E utilizando la composición de recubrimiento del ensayo #2 (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 7-3); -04002F utilizando la composición de recubrimiento del ensayo #3 (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 9-1) y L-002J utilizando la composición de recubrimiento el ensayo #4 (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 8-2). La formulación -04002 se formuló solamente con MCC-102 como relleno y mostró un tiempo de desintegración del núcleo de más de 15 minutos.

Las composiciones de recubrimiento crono-dosificadas de los ensayos #1 y #2 sin el talco fallaron en contener la disolución durante las 2 horas de la etapa ácida. Contrario a lo esperado, un curado adicional de 2 horas para -04002D—04002HC no mejoró la resistencia a la etapa ácida. Sin embargo, las 2 horas de curado de -04002F—04002HC utilizando una composición de recubrimiento de la prueba #3 que contenía 5.9% de talco (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 9-1) aún estaba intacta después de 36 horas liberando solo alrededor del 1%. El lote -04002J recubierto con crono-dosis con 4.9% de ganancia de peso utilizando la composición de recubrimiento de la prueba #4 (Proporción de EUDRAGIT®

RS/RL: 8-2) con 5.9% mostró una liberación muy leve de API a lo largo de las 36 horas.

La **FIG. 20** muestra una comparación de los perfiles de disolución de tabletas redondas, convexas, crono-dosificadas de 8 mg de la formulación -04004 preparada con MCC-102 y Tabletos 80 con un tiempo de desintegración del núcleo menor a 8 minutos. Los lotes -04004A y -04004B fueron recubiertos con crono-dosis utilizando una composición de recubrimiento de la prueba #5 (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 8-2 y 1% de talco) con una ganancia de peso de 4.9 y 11.0%, respectivamente, mientras que los lotes -04004C y -04004D fueron recubiertos utilizando la composición de recubrimiento de la prueba #6 (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 6-4 con 1% de talco) con una ganancia de peso de 4.9 y 10.1%. Todos los cuatro lotes mostraron perfiles de disolución rápidos durante las primeras 3 horas, pero fallaron en liberar más del 75% a lo largo de 36 horas. Por una razón que se desconoce, el lote -04004D con doble ganancia de peso comparado con el lote -04004C mostró un perfil de disolución más rápido.

La **FIG. 21** muestra una comparación de los perfiles de disolución de tabletas crono-dosificadas redondas convexas de 8 mg, de la formulación -04006 preparada con MCC-102, TABLETOSSE® 80 y 4% de glucolato de almidón de sodio como desintegrante y cuyo tiempo de desintegración del núcleo fue de menos de 2 minutos. Los lotes -04006A y -04006B fueron recubiertos con crono-dosis utilizando la composición de recubrimiento de la prueba #4 tal como -04004J (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 8-2 y 5.9% de talco) con una ganancia de peso de 4.8 y 9.8% respectivamente, en tanto que los lotes -04006C y -04006D fueron recubiertos con la composición de recubrimiento de la prueba #7 / (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 7-3 con 5.9% de talco) con una ganancia de peso de 4.9 y 9.8%. EL API liberado máximo a lo largo de 36 horas fue de 40% para -04006C.

La FIG. 22 muestra una comparación de los perfiles de disolución para tabletas crono-dosificadas redondas convexas de 8 mg, de la formulación -04008 preparada con el mismo excipiente que la L-006 pero con un incremento de glucolato de almidón de sodio de hasta 8% y para la cual el tiempo de desintegración del núcleo fue de menos de 1 minuto.

Los lotes -04008A y -04008B fueron recubiertos con crono-dosis utilizando una composición de recubrimiento de la prueba #8 (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 6-4 y 5.9% de talco) para una ganancia de peso de 10.1%. La única diferencia entre ambos lotes en el proceso de formulación fue que el lote L-008A no fue curado después del recubrimiento de crono-dosis. Los perfiles de disolución de ambos lotes fueron casi similares. Cuando se comparan con el de L-006D (con una ganancia de peso similar pero recubierto usando una composición de recubrimiento del ensayo #7 (Proporción de EUDRAGIT® RS/RL: 7-3 y 5.9% de talco), el perfil de disolución mejoró, pero aún no alcanzó más del 40% a lo largo de 36 horas.

Ejemplo 18 – Estudio comparativo de biodisponibilidad de 3 brazos de formas de dosis sólidas

Un estudio comparativo de biodisponibilidad de cinco días de formas de dosis sólidas de la presente invención una vez al día en lugar de dosificaciones de dos veces al día de tabletas de ondansetrón de 8 mg de liberación inmediata contra una sola dosis de ondansetrón de 24 mg de tabletas de liberación inmediata en hombres y mujeres voluntarios / en estado de ayuno.

Objetivos:

El objetivo primario de este estudio fue comparar la biodisponibilidad relativa y las concentraciones pico y mínima entre los regímenes aprobados por la FDA de tabletas de liberación inmediata de 8 mg de ondansetrón (régimen de dos veces al día de 8 mg de Zofran® administrada por dos días y una sola dosis de Zofran® de

24 mg en un régimen administrado como tres tabletas de Zofran® de 8 mg tomadas juntas) y el Producto de Prueba de ondansetrón de tabletas de liberación extendida de 24 mg de la presente invención (administrada diariamente).

Los objetivos secundarios del estudio fueron:

1. Evaluar la acumulación de ondansetrón en plasma después de dosificarse con el Producto de Prueba por cinco dosis diarias consecutivas, bajo condiciones de ayuno
2. Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la formulación de liberación extendida en voluntarios sanos.

Metodología:

Un Diseño de un solo centro, aleatorio, de marca abierta, de 3 periodos, 3 secuencias, cruzado.

Número de sujetos (Planeado y Analizado)

Planeado para inclusión: 18

Incluidos: 18

Salidas: 0

Analizados: 18

Considerados en el análisis farmacocinético y estadístico: 18

Considerados en el análisis seguro: 18

Diagnóstico y Criterios Principales de Inclusión:

Hombres y mujeres voluntarios, no o exfumadores, de al menos 18 años de edad con un índice de masa muscular mayor o igual a 18.50 e inferior a 30.00 kg/m² fueron incluidos en el estudio. Los sujetos estaban en buena salud como se determinó por una historia médica, examen físico completo (incluyendo signos vitales), electrocardiograma de 12 puntos (ECG) y los exámenes de laboratorio clínico (bioquímica general, hematología, uroanálisis) incluyendo pruebas negativas para Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), hepatitis B y hepatitis C así como tamizaje negativo de drogas en orina para alcohol, cotinina y drogas de

abuso y prueba cualitativa en suero de embarazo negativa para Gonadotropina Coriónica Humana (para los sujetos mujeres).

Producto de Prueba, Dosis y Modo de Administración:

Nombre: Ondansetrón

Forma de dosis/Ruta de administración: Una tableta bimodal de la presente invención (Núcleo de electrolito CDT) / Oral ("Producto de prueba")

Régimen para el tratamiento-1: Dosis única de 24 mg (1 x 24 mg) una vez al día por cinco días consecutivos

Producto de referencia, Dosis y Modo de Administración:

Nombre: Zofran®

Forma de dosificación/ruta de administración: Tableta/Oral

Régimen para el tratamiento-2: Dosis sencilla de 8 mg (1 x 8 mg) dos veces al día en un intervalo de 8 horas en el día 1 y de 12 horas en el día 2

Régimen para tratamiento-3: dosis sencilla de 24 mg (3 x 8 mg)

Tratamientos:

Tratamiento-1: Prueba administrada una vez al día por 5 días consecutivos

Tratamiento-2: Referencia administrada dos veces al día, en intervalos de 8 horas en el día 1 y de 12 horas en el día 2

Tratamiento 3: Una sola dosis de 24 mg administrada como tres tabletas de referencia tomadas juntas.

Periodos de tratamiento:

Periodo 1: 2013/08/08 a 2013/08/12 (Tratamiento-1)

Periodo 1: 2013/08/08 a 2013/08/09 (Tratamiento-2)

Periodo 1: 2013/08/08 (Tratamiento-3)

Periodo 2: 2013/08/17 a 2013/08/21 (Tratamiento-1)

Periodo 2: 2013/08/17 a 2013/08/18 (Tratamiento-2)

Periodo 2: 2013/08/17 (Tratamiento-3)

Periodo 3: 2013/08/26 a 2013/08/27 (Tratamiento-1)

Periodo 3: 2013/08/26 a 2013/08/27 (Tratamiento-2)

Periodo 3: 2013/08/26 (Tratamiento-3)

Duración del tratamiento:

Tratamiento-1: Una sola dosis de ondansetrón de 24 mg (1 x 24 tableta bimodal (Núcleo de electrolito CDT)) ("Producto de Prueba") se administró oralmente una vez al día en la mañana después de un ayuno de 10 horas por la noche por 5 días consecutivos.

Tratamiento-2: Una sola dosis de Zofran® de 8 mg (1 x 8 mg en tableta) se administró oralmente dos veces al día, por dos días consecutivos, a intervalos de 8 horas en el Día 1 y a intervalos de 12 horas en el Día 2 (la primera dosis en la mañana de cada día después de un ayuno de 10 horas en la noche, y una segunda dosis en la tarde (Día 1) o en la tarde (Día 2)) (para un total de 4 administraciones de la droga).

Tratamiento-3: Una sola dosis de 24 mg de Zofran® (3 x 8 mg en tabletas) se administró oralmente después de un ayuno de 10 hora por la noche.

El periodo de lavado entre la primera administración de la droga de cada estudio iba a ser 9 días calendario.

Puntos de muestreo de sangre:

Durante el estudio, se recolectaron 98 muestras de sangre de la siguiente manera:

Tratamiento-1: En los días 1 y 2 de la dosificación, se recolectaron 13 muestras de sangre por día. La primera muestra de sangre se recolectó antes de la administración de la droga (dentro de los 5 minutos) en tanto que las otras se recolectaron 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 20 horas después de la administración de la droga.

En los días 3 y 4 de la dosificación, se recolectaron 8 muestras por día, la primera muestra de sangre se recolectó antes de la administración de la droga (dentro de 5 minutos) en tanto que las otras se recolectaron 2, 4, 6, 8, 10, 14 y 18 horas después de la administración de la droga.

En el **Día 5** de la dosificación, se recolectaron 10 muestras de sangre, la primera muestra de sangre se recolectó antes de la administración de la droga (dentro de 5 minutos) en tanto que las otras fueron recolectadas 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 24 y 48 horas después de la administración de la droga.

Para un total de 52 muestras por sujeto con este tratamiento.

Tratamiento-2: En el día 1 de la dosis se recolectaron 15 muestras de sangre. La primera muestra de sangre se recolectó antes de la administración de la droga matutina (dentro de 5 minutos) en tanto que las otras se recolectaron 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 24 y 48 horas después de la administración de la droga matutina.

En el Día 2 de la dosificación, se recolectaron 17 muestras de sangre. La primera muestra de sangre se recolectará antes de la administración de la droga matutina (dentro de 5 minutos) en tanto que las otras fueron recolectadas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 24 y 48 horas después de la administración de la droga matutina.

Para un total de 32 muestras por sujeto con este tratamiento.

Tratamiento-3: En el Día 1 de la dosificación, se recolectaron 14 muestras de sangre. La primera muestra de sangre se recolectó antes de la administración de la droga (dentro de 5 minutos) en tanto que las otras se recolectaron 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24 y 48 horas después de la administración.

Criterios de Evaluación

Método analítico:

Analito: Ondansetrón en plasma humano

Método: HPLC con detección MS/MS

Rango del estudio: 0.500 ng/mL a 300.000 ng/mL

Seguridad:

La seguridad se evaluó mediante la valoración de eventos adversos, evaluaciones de laboratorio estándar, signos vitales, ECG y examen físico.

Modelo matemático y métodos estadísticos de parámetros farmacocinéticos

Los principales parámetros de absorción y disposición utilizando una estrategia no compartimental con una suposición logarítmica lineal de fase terminal. Regla trapezoidal para estimar el área bajo la curva, estimación de la fase terminal basándose en maximizar el coeficiente de determinación. Los parámetros farmacocinéticos de interés para este estudio fueron el $C_{\max}$ para cada día de dosificación, el AUC_{0-24} para cada día de dosificación, el $C_{\min}$ para cada día de dosificación y el C_{24} para cada día de dosificación. Otros parámetros incluyen el $T_{\max}$ para cada día de dosificación, el AUC_T , AUC_{∞} , $AUC_{T/\infty}$, K_{el} y $T_{1/e1}$ debían calcularse.

El análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos basado el modelo ANOVA paramétrico aleatorio. Un 90% de intervalo de confianza de dos lados de la relación geométrica LS media obtenida de los parámetros farmacocinéticos transformados mediante logaritmo natural.

Durante el tratamiento con el producto de prueba, el $C_{\max}$ y el AUC_{0-24} en los Días 2 a 5 se compararon con el $C_{\max}$ y el AUC_{0-24} del Día 1 para evaluar la acumulación con dosificación repetida.

La acumulación de la formulación de prueba se debía evaluar utilizando la transformada $\ln$ del $C_{\max}$ y el AUC_{0-24} . Se debía ajustar un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con los días como un efecto fijo y el sujeto como un efecto aleatorio.

Modelo ANOVA para comparaciones del tratamiento:

- Factores fijos: secuencia, periodo, tratamiento
- Factor fijo: sujeto (anidado dentro de la secuencia)

ANOVA para Acumulación

- Factores fijos: días

- Factor aleatorio: sujeto

Estándar para Biodisponibilidad comparativa:

Las concentraciones de ondansetrón a lo largo del tiempo después de la dosificación con la formulación de prueba debían compararse con aquellas después de la dosificación con los regímenes de referencia. Si se encontraba que la concentración del ondansetrón después de la dosificación con las formulaciones de prueba era similar o mayor que aquella después de la dosificación con uno o ambos regímenes de referencia en la mayoría de los puntos a lo largo del periodo de 24 del estudio, se puede concluir que el producto de prueba iba a ser al menos un tratamiento tan efectivo con los regímenes existentes para el vómito y la náusea.

Seguridad:

Estadísticas descriptivas.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Resultados de seguridad:

Nueve (9) de los 18 sujetos (50.0%) incluidos en este estudio experimentaron un total de 28 eventos adversos reportados durante el estudio fueron leves en severidad. La tabla debajo presenta el número de eventos adversos por tratamiento clasificados por severidad y causalidad:

Tabla 28. Número de pacientes con eventos adversos

Tratamientos	Severidad			Causalidad	
	Leve	Moderada	Severa	Posibilidad Razonable	Posibilidad no razonable
RHB-102	6	0	0	4	4
Zofran 8 mg doble	5	0	0	3	3
Zofran 24 mg x 1	6	0	0	3	3
Número total de pacientes con eventos adversos	9			7	6

Seis (6) sujetos (33.3%) reportaron 12 eventos adversos (2 diferentes clases de sistemas de órganos y 7 términos preferidos diferentes) después de la administración del Tratamiento-1, 5 sujetos (27.8%) reportaron 7 eventos adversos (3 diferentes clases de sistemas de órganos y 5 términos preferidos diferentes) después de la administración del Tratamiento-2 y 6 sujetos (33.3%) reportaron 9 eventos adversos (4 diferentes clases de sistemas de órganos y 7 términos preferidos diferentes) después de la administración del Tratamiento-3. El número de sujetos que experimentaron al menos un evento adverso durante el estudio fue similar para los 3 tratamientos.

Los eventos adversos experimentados por dos o más sujetos con cualquier condición de tratamiento fueron (Tratamiento-1, Tratamiento-2, Tratamiento-3) heces anormales (2, 0, 0), estreñimiento (2, 0, 1), sitio de hematoma por punción del recipiente (2, 3, 2), sitio de dolor por punción del recipiente (0, 1, 1), dolor de cabeza (0, 1, 1) y somnolencia (0, 1, 1). Además, los eventos adversos relacionados experimentados por dos o más sujetos con cualquier condición de tratamiento fueron (Tratamiento-1, Tratamiento-2, Tratamiento-3)estreñimiento (2, 0, 1), dolor de cabeza (0, 1, 1) y somnolencia (0, 1, 1).

No se reportaron eventos adversos serios o fallecimientos durante este estudio. Más aún, no se observaron evaluaciones de laboratorio clínicamente significativas, signos vitales, ECGs o exámenes físicos durante este estudio.

Ninguno de los eventos adversos requirió el uso de medicación después de la primera dosis.

Ningún sujeto fue retirado del estudio por razones de seguridad.

Resultados farmacocinéticos:

Comparaciones del tratamiento:

Los principales parámetros farmacocinéticos (C_{min} , C_{max} , C_{24} y AUC_{0-24}) de cada tratamiento fueron medidos para cada día de dosificación. Se realizó la

comparación entre los dos primeros días de administración del producto de prueba con los 2 días de administración de Zofran 8 mg doble, así como la comparación entre el primer día de administración del producto de prueba con la administración de Zofran 24mg. Un resumen de os resultados de estas comparaciones se presenta en las **FIGS. 23 – 28** y las **Tablas 29 – 32**.

Tabla 29. Parámetros farmacocinéticos después de la administración del producto de prueba

PARAMETRO	Producto de Prueba			
	DIA 1		DIA 2	
	Media	C.V. (%)	Media	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

Tabla 30. Parámetros farmacocinéticos después de administración de Zofran 8 mg bid

PARAMETRO	Zofran 8 mg bid			
	DÍA 1		DÍA 2	
	MEDIA	C.V. (%)	MEDIA	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 _{max})	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

Tabla 31. Parámetros farmacocinéticos después de administración de Zofran
24 mg x 1

PARÁMETRO	Zofran 24 mg x 1	
	DÍA 1	
	MEDIA	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 _{max})	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

Tabla 32. Comparación de tratamientos (continuación)

Comparación	DÍA	INTRA-SUJETO C.V.(%)	MÍNIMOS CUADRADOS GEOMÉTRICOS*		PROPORCIÓN (%)	90% LÍMITES DE CONFIANZA (%)	
			RHB-102	TRATAMIENTO**		BAJO	ALTO
C _{max}							
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	1	13.6	51.2	43.3	118	109	28

Producto de prueba Vs. Zofran 24 mg x 1	1	13.6	51.2	135	38.1	35.3	41
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	2	11.1	59.0	42.7	138	130	147
C _{min}							
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	1	28.1	8.50	7.04	121	103	141
Producto de prueba Vs. Zofran 24 mg x 1	1	28.1	8.50	6.69	127	109	148
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	2	22.7	11.5	9.61	120	105	137
C ₂₄							
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	1	26.6	9.69	7.04	138	119	160
Producto de prueba Vs. Zofran 24 mg x 1	1	26.6	9.69	6.69	145	125	168
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	2	23.8	11.7	11.3	104	90.9	120
AUC ₀₋₂₄							
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	1	12.2	595.4	498.4	119.5	111.6	127.9
Producto de prueba Vs. Zofran 24 mg x 1	1	12.2	595.4	1005	59.22	55.30	63.42
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	2	12.4	726	547.9	132.7	123.5	142.6

*Las unidades son ng/mL para C_{max}, C_{min} y C₂₄ y ng*h/mLpara AUC₀₋₂₄

**Se refiere a Zofran 8 mg bid o Zofran 24 mg x1 de acuerdo a la comparación

Comparaciones de concentración:

Las concentraciones de ondansetrón en los puntos de tiempo seleccionados después de la dosificación con los productos de prueba fueron comparadas con aquellos después de la dosificación con Zofran 8 mg bid y Zofran 24 mg x 1. Las concentraciones medidas logradas con el Producto de Prueba a 10, 12, 14 y 16 horas, post-dosificación para el día 1 y a 20 horas post-dosificación para el día 2, fueron comparadas con las respectivas concentraciones medidas de ondansetrón adquiridas con los otros tratamientos. Un resumen de los resultados de estas comparaciones se presenta en las siguientes tablas.

Tabla 33.Concentracion después de administración de producto de prueba

		Producto de prueba
--	--	---------------------------

PARÁMETRO	DÍA	MEDIA	C.V (%)
C ₁₀ (ng/mL)	1	30.2	40.3
Ln (C ₁₀)	1	3.33	13.0
C ₁₂ (ng/mL)	1	25.0	42.8
ln (C ₁₂)	1	3.14	13.4
C ₁₄ (ng/mL)	1	20.7	48.1
ln (C ₁₄)	1	2.93	15.4
C ₁₆ (ng/mL)	1	17.7	51.9
ln (C ₁₆)	1	2.76	17.8
C ₂₀ (ng/mL)	1	12.8	57.9
ln (C ₂₀)	1	2.41	22.3

Tabla 34. Concentración después de administración de Zofran 8 mg bid

PARÁMETRO	DÍA	Zofran 8 mg bid	
		MEDIA	C.V (%)
C ₁₀ (ng/mL)	1	44.7	37.4
Ln (C ₁₀)	1	3.74	8.9
C ₁₂ (ng/mL)	1	32.9	44.1
ln (C ₁₂)	1	3.41	12.2
C ₁₄ (ng/mL)	1	24.1	48.2
ln (C ₁₄)	1	3.08	15.5
C ₁₆ (ng/mL)	1	19.2	56.7
ln (C ₁₆)	1	2.82	18.8
C ₂₀ (ng/mL)	1	12.2	63.1
ln (C ₂₀)	1	2.33	26.3

Tabla 35. Concentración después de administración de Zofran 24 mg x 1

		Zofran 24 mg x 1
--	--	------------------

PARÁMETRO	DÍA	MEDIA	C.V (%)
C ₁₀ (ng/mL)	1	37.9	40.1
Ln (C ₁₀)	1	3.56	11.4
C ₁₂ (ng/mL)	1	27.4	44.2
ln (C ₁₂)	1	3.22	13.4
C ₁₄ (ng/mL)	1	N/AP	N/AP
ln (C ₁₄)	1	N/AP	N/AP
C ₁₆ (ng/mL)	1	16.0	54.8
ln (C ₁₆)	1	2.64	19.6
C ₂₀ (ng/mL)	1	10.8	60.6
ln (C ₂₀)	1	2.23	25.5

N/AP: No aplica

Tabla 36. Comparación de concentraciones después de administración

Comparación	Parámetro	Día	INTRA-SUJETO C.V. (%)	MÍNIMOS CUADRADOS GEOMÉTRICOS (ng/mL)		PROPORCIÓN (%)	90% LÍMITES DE CONFIANZA (%)	
				RHB-102	TRATAMIENTO *		BAJO	ALTO
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	C ₁₀	1	18.9	27.8	42.3	65.8	59.2	73.1
Producto de prueba Vs. Zofran 24 mg x 1	C ₁₀	1	18.9	27.8	35.1	79.2	71.3	88.0
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	C ₁₂	1	16.9	23.0	30.3	76.0	69.1	83.5
Producto de prueba Vs. Zofran 24 mg x 1	C ₁₂	1	16.9	23.0	25.1	91.5	83.2	101
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	C ₁₄	1	21.7	18.7	21.7	86.4	76.2	98.0
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	C ₁₆	1	18.9	15.7	16.8	93.7	84.2	104
Producto de prueba Vs. Zofran 24 mg x 1	C ₁₆	1	18.9	15.7	14.1	112	101	124
Producto de prueba Vs. Zofran 8 mg bid	C ₂₀	1	22.6	11.1	10.3	108	95.5	123

Producto de prueba Vs. Zofran 24 mg x 1	C ₂₀	1	22.6	11.1	9.28	120	106	136
---	-----------------	---	------	------	------	-----	-----	-----

*Se refiere a Zofran 8 mg bid o Zofran 24 mg x 1 de acuerdo a la comparación

Evaluación de la acumulación:

A fin de evaluar la acumulación de ondansetrón después de múltiples administraciones de Producto de Prueba, C_{max} y AUC₀₋₂₄ fueron medidos por 5 días consecutivos de dosificación y comparados a una única dosis administrada del Producto de Prueba el Día 1. Un resumen del resultado es presentado en las siguientes tablas.

Tabla 37. Evaluación de acumulación del Producto de Prueba - C_{max}

Comparación	INTRA-SUJETO C.V. (%)	MÍNIMOS CUADRADOS GEOMÉTRICOS (ng/mL)		PRO-POR-CIÓN (%)	90% LÍMITES DE CONFIANZA (%)	
		DÍA*	DÍA1		BAJO	ALTO
Día 2 vs Día 1	8.8	59.0	51.2	115	110	121
Día 3 vs Día 1	8.8	60.6	51.2	118	113	124
Día 4 vs Día 1	8.8	62.7	51.2	122	117	129
Día 5 vs Día 1	8.8	64.1	51.2	125	119	131

*Se refiere a Día 2, 3, 4, o 5 de acuerdo a la comparación

Tabla 38. Evaluación de acumulación del Producto de Prueba – AUC₀₋₂₄

Comparación	INTRA-SUJETO C.V. (%)	MÍNIMOS CUADRADOS GEOMÉTRICOS (ng/mL)		PRO-POR-CIÓN (%)	90% LÍMITES DE CONFIANZA (%)	
		DÍA*	DÍA1		BAJO	ALTO
Día 2 vs Día 1	9.1	726.9	595.4	122.1	116.1	128.4
Día 3 vs Día 1	9.1	743.8	595.4	125.0	118.8	131.4

Día 4 vs Día 1	9.1	781.3	595.4	131.2	124.7	138.0
Día 5 vs Día 1	9.1	784.0	595.4	131.7	125.2	138.5

*Se refiere a Día 2, 3, 4, o 5 de acuerdo a la comparación

Discusión Farmacocinética:

Comparaciones de tratamiento:

-Producto de prueba vs Zofran 8 mg bid:

Los resultados aquí presentados muestran que los C_{min} y C_{max} sobre 24 horas así como AUC_{0-24} fueron más altas durante los primeros dos días de administración del Producto de Prueba, comparados con los dos días de administración de Zofran 8 mg bid.

El C_{max} se ha encontrado mayor con la administración del Producto de Prueba por el primer día de tratamiento y fue encontrado para ser comparable entre el Producto de Prueba y Zofran 8 mg bid por el segundo día de tratamiento.

-Producto de prueba vs Zofran 24 mg x 1:

El C_{min} y C_{24} también fueron más altos para el primer día de administración de Producto de Prueba comparados con la administración de Zofran 24 mg x 1.

No obstante, los C_{max} y AUC_{0-24} alcanzados con la administración del Producto de Prueba fueron alrededor de 60% (proporción de 38%) y 40% (proporción de 59%) más bajos que los C_{max} y AUC_{0-24} alcanzados con la administración de Zofran 24 mg x 1.

Comparaciones de concentraciones:

-Producto de prueba vs Zofran 8 mg bid:

Las concentraciones medidas desde 3 hasta 8 horas después de la dosificación inicial fueron más altas después de la administración del Producto de Prueba. A las 10 y 12 horas se encontró que las concentraciones fueron más bajas con la administración del Producto de Prueba durante el primer día de tratamiento; las

concentraciones subsecuentes fueron similares entre los dos grupos durante el primer día.

Debido a la posterior administración de la segunda dosis en el día 2, la forma de la curva de concentración para Zofran 8 mg bid fue algo diferente que durante el primer día, pero los resultados globales fueron similares.

-Producto de prueba vs Zofran 24 mg x 1:

Las concentraciones medidas durante 10 horas fueron encontradas más bajas después de la administración del Producto de Prueba. La concentración medida a las 12 y las 16 horas fue encontrada comparable entre los dos tratamientos y más alta para el Producto de Prueba a las 20 y 24 horas.

Evaluación de acumulación.

La evaluación de acumulación realizada en C_{max} demostró un incremento inicial de 15% entre el día 1 y el día 2 y también demostró un incremento uniforme de la proporción estimada en la transformación posterior de la diferencia de Mínimos cuadrados geométricos durante los días 3 a Día 5 (118-125% de C_{max} observada el día 1), indicando la acumulación de ondansetrón después de múltiples administraciones del Producto de Prueba. Un incremento similar fue observado para AUC_{0-24} para los días 3 y 4 (125-131% de AUC_{0-24} observada el día 1) seguido por un 22% de incremento entre el Día 1 y el Día 2.

La proporción estimada basada en la transformación posterior de la diferencia de Mínimos cuadrados geométricos para los AUC_{0-24} fue similar para el Día 4 (131%) y para el Día 5 (132%), indicando que un estado estable había sido alcanzado por administraciones diarias repetidas del Producto de Prueba.

Conclusiones:

Biodisponibilidad comparativa:

Los resultados aquí presentados demuestran que la biodisponibilidad del Producto de Prueba es no inferior a aquella de Zofran 8 mg bid, el régimen aprobado para la prevención de náusea y vómito debido a la quimioterapia emetogénica moderada.

Puntos clave en esta comparación:

- La proporción geométrica AUC_{0-24} del producto de prueba fue 19% mayor que aquella de Zofran 8 mg bid (90%CI12-28%) en el día 1 de dosificación, 33% más alto (90% CI 24-43%) en el Día 2.
- La proporción geométrica C_{max} del Producto de Prueba fue 18% más alto que aquella de Zofran 8 mg bid (90% CI 9-28%) en día 1 de dosificación, 38% más alto en el Día 2 (90% CI 30-47%).
- Tanto los C_{24} y C_{min} del Producto de prueba fueron más altos que aquellos tanto de Zofran 8 mg bid como de Zofran 24 mg x 1
- Los niveles de ondansetrón fueron similares o mayores después del Producto de Prueba que de Zofran 8 mg bid en todos los momentos, excepto 10 y 12 horas después de la primera dosificación en el Día 1 y 14-20 horas del Día 2.
 - o A las 10 y 12 horas después de la dosificación en el Día 1, los niveles después del Producto de Prueba fueron 107% y 72% más altos que el nivel global de ondansetrón, 8 horas después de la dosis inicial de Zofran 8 mg.
 - o A las 14-20 horas después de la dosificación inicial en el día 2, los niveles del Producto de Prueba fueron 47-159% más altos que el nivel global de ondansetrón 12 horas después de la dosis inicial de Zofran 8 mg.
- Adicionalmente, a partir de las 12 horas, los niveles de ondansetrón después del Producto de prueba, fueron similares o mayores a los niveles después de Zofran 24 mg x 1, que son el régimen aprobado para quimioterapia emetogénica alta.

El nivel de plasma de ondansetrón después del Producto de Prueba es similar o mayor que el del nivel de plasma después de Zofran 8 mg dado dos veces al día, en la mayoría de los puntos del tiempo probado, y las concentraciones en otros

puntos de tiempo probados son considerablemente más altos que los niveles globales a las 8 o 12 horas (Días 1 y 2 respectivamente) después de la dosis inicial para el régimen de referencia de Zofran 8mg dos veces diariamente. Por consiguiente, es razonable concluir que la eficacia del Producto de Prueba es al menos tan buena como aquella de Zofran 8 mg dos veces al día.

Evaluación de acumulación:

La administración una vez al día del Producto de Prueba por 5 días consecutivos bajo condiciones de ayuno confirmó una acumulación de ondansetrón en el plasma humano. Las concentraciones máximas de plasma se incrementaron de 15% a 25% desde el Día 2 al Día 5. Siguiendo el primer incremento de 15%, un incremento de $\approx 3\%$ de la máxima concentración fue observado por cada día subsecuente de dosificación. AUC_{0-24} se incrementó de 22 a 31% del Día 2 al Día 4 y subsecuentemente se estabilizó a 32% para el día 5, indicando llegada a una situación de estado estable.

Seguridad y tolerabilidad del producto de prueba:

Los resultados aquí presentados muestran que la administración de una dosis diaria del Producto de Prueba por 5 días consecutivos fue segura y bien tolerada por los sujetos incluidos en este estudio. Además, el número de sujetos que experimentaron al menos un evento adverso, fue comparable con todos los grupos de tratamiento y todos los 28 eventos adversos reportados durante el estudio fueron de severidad suave, demostrando que la seguridad y tolerabilidad de la formulación de liberación extendida, Producto de Prueba, fue similar al portafolio de seguridad de los otros tratamientos.

A pesar de alguna acumulación de la droga con la dosificación repetida, no hubo ninguna indicación de que esto resultara en algún tema de seguridad. En particular, la incidencia de la prolongación de QTc suaves fue más alta después de una única dosis de 24 mg de Zofran de liberación inmediata, que la de 5 dosis diarias del Producto de Prueba.

Ejemplo 19 – Estudio de Biodisponibilidad Comparativo Cruzado de dos brazos de Formas de Dosificación Sólida

Estudio comparativo de dos brazos cruzados de biodisponibilidad de una única dosis en forma sólida de la presente invención versus un único supositorio ondansetrón 16 mg en Voluntarios Saludables Masculinos y Femeninos/estado de ayuno.

Objetivos:

El objetivo principal de este estudio era explorar la biodisponibilidad relativa entre la formulación de prueba sobre una tableta de liberación bimodal de ondansetrón 24 mg y una formulación de supositorio de ondansetrón única diaria, aprobado e muchos países de Europa (Supositorio de Zofran® 16 mg).

Objetivos secundarios del estudio fueron:

1. Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la formulación de liberación-extendida en voluntarios saludables.

Metodología:

Único centro, al azar, dosis única, cegado de laboratorio, 2 periodos, 2 secuencias, diseño cruzado.

Número de sujetos (planeados y analizados):

Planeados para inclusión: 20

Incluidos: 20

Deserción: 0

Analizados: 20

Considerados en el análisis farmacocinético y estadístico: 20

Considerados en el análisis de seguridad: 20

Producto de prueba, dosis y modo de administración, número de lote:

Nombre: Ondansetrón

Forma de la dosis/administración: Una tableta bimodal de la presente invención (Centro de Electrolito CDT) / Oral (“Producto de Prueba”)

Régimen para tratamiento-1: Única dosis de 24 mg (1 x 24 mg) una vez al día por un día.

Producto de referencia, dosis y modo de administración:

Nombre: Supositorio Zofran® de 16 mg (“referencia”)

Régimen para tratamiento-2: Única dosis de 16 mg (1 x 16 mg) una vez al día por un día.

Secuencias de estudio:

	Periodo 1	Periodo 2
Secuencia 1 (n=10)	Prueba	Referencia
Secuencia 2 (n=10)	Referencia	Prueba

Tratamientos:

Los sujetos recibieron cada uno de los siguientes productos en investigación en una ocasión, de acuerdo a la lista de aleatoriedad:

Tratamiento-1 1 x Prueba (ondansetrón 24 mg Tableta Bimodal (centro de electrolito CDT); Prueba.

Tratamiento-2 1 x Zofran® Supositorio de 16 mg, Referencia

Selección y temporización de dosis para cada sujeto:

Los sujetos ayunaron durante la noche por al menos 10 horas, previo a la administración de la droga.

Tratamiento 1:

Después, una única dosis de la formulación de Prueba fue administrada oralmente con aproximadamente 240 mL de agua al clima.

Tratamiento 2:

Después, una única dosis de la formulación de referencia fue administrada por el recto. No fue suministrada agua con la administración del supositorio.

El ayuno continuó por al menos 4 horas después de la administración de la droga, luego de que un almuerzo estandarizado fue servido. Una cena y una merienda apropiada fueron servidas también en los horarios adecuados después de eso,

pero no 9 horas antes de una dosificación. El consumo de agua fue permitido *ad libitum* hasta 1 hora antes pre-dosis y empezando 1 hora después de la administración de la droga.

Itinerario de muestreo de sangre

Muestras de sangre para medidas farmacocinéticas fueron tomadas anterior y hasta 48 horas (muestreo serial) después de cada administración de la droga. El itinerario de muestreo de sangre era a las horas del muestreo (en horas): 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 20, 24 y 20.

RESUMEN DE RESULTADOS

Análisis de eficacia

La media C_{min} fue respectivamente 2.629 ng/mL y 0.793 ng/mL para las formulaciones de la Referencia de Prueba. La prueba para las referencias C_{min} la proporción de mínimos cuadrados geométricos fue 277.21% (90%CI:162.84% a 471.90%).

La media C_{max} fue respectivamente 53.055 ng/mL y 24.392 ng/mL para las formulaciones de la Referencia de Prueba. La prueba para las referencias C_{max} la proporción de mínimos cuadrados geométricos fue 219.26% (90%CI:192.74% a 249.43%).

La media C_{24} fue respectivamente 510.542 ng/mL y 5.570 ng/mL para las formulaciones de la Referencia de Prueba. La prueba para las referencias C_{24} la proporción de mínimos cuadrados geométricos fue 203.59% (90%CI:157.81% a 262.65%).

La mediana $T_{\max}$ fue 4.00 y 5.00 horas para las formulaciones de la Referencia de Prueba, respectivamente.

La media AUC_{0-24} fue respectivamente 629.082 ng·h/mL y 321.115 ng·h/mL para las formulaciones y las Referencia de Prueba. La prueba para las referencias AUC_{0-24} la proporción de mínimos cuadrados geométricos fue 197.68% (90%CI:173.80% a 224.85%).

La media AUC_{0-T} fue respectivamente 781.788 ng·h/mL y 382.769 ng·h/mL para las formulaciones y las Referencia de Prueba. La prueba para las referencias AUC_{0-T} la proporción de mínimos cuadrados geométricos fue 212.62% (90%CI:180.62% a 250.30%).

La media λ_z fue 0.0665 horas⁻¹ para la formulación de Prueba y 0.0914 horas⁻¹ para la formulación de referencia. El valor de la media T_{mitad} fue 12.69 y 8.16 horas, para la Prueba y la formulación de Referencia, respectivamente.

La media $AUC_{0-\infty}$ fue respectivamente 848.005 ng·h/mL y 407.528 ng·h/mL para las formulaciones y las Referencia de Prueba. La prueba para las referencias $AUC_{0-\infty}$ la proporción de mínimos cuadrados geométricos fue 212.76% (90%CI:183.77% a 246.33%).

La magnitud de exposición a ondansetrón fue alrededor de 113% más alto cuando fue administrado como una única tableta bimodal de 24 mg [centro de electrolito CDT]) que cuando fue administrado como un supositorio de 16 mg de Zofran®. Esto implica una biodisponibilidad 42% más alta para una composición de la presente invención, comparado con el supositorio de Zofran®. Además, el

coeficiente de variación de inter-sujeto para la formulación de Prueba fue similar a o más baja que aquella para el supositorio de Zofran® para todos los parámetros farmacocinéticos evaluados. Los datos farmacocinéticos mostraron que la formulación de prueba provee una concentración más alta de niveles de plasma que el supositorio de Zofran® durante el periodo de 24 horas después de la dosificación, por lo tanto indicando que la eficiencia de la formulación de Prueba sería al menos tan alta como la del supositorio de Zofran®.

El objetivo secundario de este estudio era evaluar la seguridad y tolerabilidad de la formulación de liberación bimodal en voluntarios saludables. La incidencia y severidad de eventos adversos relacionados con la formulación de la liberación bimodal fue comparable con aquella observada después de suministrar el supositorio de Zofran®, incluso habiendo una exposición y nivel de pico más alta de ondansetrón después de la administración de la formulación de liberación bimodal. En general, las dos formulaciones probadas fueron seguras y bien toleradas por los sujetos incluidos en este estudio.

Ejemplo 20 – Prueba controlada por placebo, (profética) aleatorizada, de dosificación en formas sólidas de la presente invención para vómito debido a presunta gastroenteritis aguda o gastritis.

La gastroenteritis aguda es una inflamación del estómago, intestino delgado o intestino grueso desencadenando en una combinación de dolor abdominal, calambres, náusea, vómito y diarrea. Gastritis aguda es inflamación del estómago; los pacientes con gastritis aguda tienen vómito sin diarrea. Para propósitos de este protocolo, los pacientes deben presentar al menos vómito, como se describe más abajo, con o sin otros síntomas.

La gastroenteritis aguda es un problema mayor alrededor del mundo. Mientras la mortalidad es mayor en países en vía de desarrollo, tanto en muy jóvenes como en los mayores, la morbilidad de gastroenteritis aguda es compartida por todas las edades y estratos. En los EEUU, la mayoría de los casos de gastroenteritis aguda son virales, más comúnmente rotavirus o norovirus. En los EEUU, hay entre 15 a 25 millones de episodios anuales de gastroenteritis viral, llevando a 3-5 millones de visitas a oficinas y 200.000 hospitalizaciones. Mientras la mortalidad es baja, entre las 17.000 personas muriendo a causa de gastroenteritis aguda en los EEUU cada año, el 83% son mayores de 65 años.

La mayoría de los casos son auto-limitados, resolviéndose en uno a varios días. Los casos suaves a moderados son tratados sintomáticamente. En niños, existen guías para terapia de rehidratación oral, La mayoría de los casos severos y prolongados pueden requerir estudios de diagnóstico para organismos etiológicos. Dependiendo de la severidad y etiología, el tratamiento varía desde modificaciones en dieta, incluyendo terapia de rehidratación oral, a fluidos y antibióticos intravenosos.

El producto de Prueba para este estudio es una formulación oral de liberación bimodal de ondansetrón, Contiene 24 mg de ondansetrón, 6 mg de liberación inmediata y 18 mg en una matriz de liberación extendida. Como se describe más arriba, los estudios farmacocinéticos en sujetos de estudio saludables han demostrado una rápida liberación temprana, con aparición de la droga en el plasma dentro de la media hora siguiente a la dosificación, similarmente a la dosificación de Zofran, pero con disponibilidad sostenida de la droga sobre 24 horas. De esa manera, el producto de Prueba debe proveer un alivio rápido de náusea y vómito en pacientes que no requieren medicación intravenosa inmediata,

que sin embargo requieren una única dosis diaria para un efecto sostenido durante los varios días de dolencia.

El perfil de seguridad del producto de Prueba es similar a aquel de Zofran 8 mg, como fue demostrado en los estudios de voluntarios descritos más arriba.

Droga de estudio	Ondansetrón 24 mg en tabletas de liberación bimodal
Comparador	Placebo
Lógica	Ondansetrón causa efectos secundarios en pocos pacientes, pero los pacientes de gastroenteritis a los que se les administra ondansetrón intravenoso de liberación inmediata, frecuentemente requieren múltiples dosificaciones para controlar sus síntomas. De esa manera, el uso de formulación modificada de liberación puede ser de un considerable beneficio al proveer rápido alivio de los síntomas y manteniendo el alivio sin la necesidad de redosificar durante el uso de la enfermedad, que usualmente es de un día aproximadamente.

Una forma de dosis sólida para este estudio es una tableta oral de liberación de formulaciones de ondansetrón. Contiene 6 mg de ondansetrón para liberación inmediata y 18 mg en un centro de liberación extendida. Provee niveles similares de ondansetrón a una tableta única de liberación inmediata de 8 mg y liberación sostenida por un periodo de sobre 24 horas. Esto debe habilitar la dosificación de una sola vez al día, para que una única dosis en forma sólida de la presente invención deba ser suficiente para controlar la náusea y el vómito por gastroenteritis aguda en la mayoría de los pacientes.

Objetivos.

Primario: Comparación de pacientes sin más vómito sin medicina de rescate ≥ 30 minutos después de la primera dosis del medicamento de estudio durante liberación por el departamento de emergencias.

Secundario: Comparación entre ondansetrón y grupos de placebo de

- Incidencia y frecuencia de vómito durante 4 días después de la primera dosis del medicamento estudiado.
- Proporción de pacientes recibiendo tratamiento antiemético de rescate
- Proporción de pacientes recibiendo hidratación intravenosa
- Proporción de pacientes que requieren hospitalización
- Proporción de pacientes regresando a los departamentos de emergencias/cuidados urgentes después de la descarga inicial.
- Tiempo desde la primera dosis del medicamento estudiado al primer episodio de vómito después de la dosificación (Después de la segunda dosis en ED para pacientes que reciben 2 dosis)
- Severidad de las náuseas, evaluadas por las escalas de Likert
- Incidencia y frecuencia de diarrea
- Tiempo para reanudación de labores normales (trabajo/escuela/hogar)
- Perfiles de eventos adversos

Población: Adultos y niños de edad ≥ 12 años con síntomas de vómito por presunta gastroenteritis aguda o gastritis de $\leq$ a 24 horas de duración.

- Niños de < 18 años deben tener consentimiento parental.

Criterio de inclusión:

- Los pacientes deben haber vomitado al menos dos veces en las 4-6 horas previas a la firma del consentimiento informado.
- Las emisiones deben haber sido sin bilis y sin sangrado
- Todos los pacientes (o un pariente o guardián para pacientes de edad < 18 años) deben firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Deshidratación severa
- Signos y síntomas lo suficiente severos para requerir hidratación parenteral y/o medicación antiemética parenteral
- Temperatura >39°C
- Posibles etiologías por vómito y diarrea agudas distintas a gastroenteritis infecciosa aguda o gastroenteritis tóxica o gastritis
 - o Esto incluye signos de abdomen agudos que pueden requerir intervención quirúrgica.
- Uso de medicación de entrada de estudio dentro de las 24 horas para el tratamiento de náusea y/o vómito
- Falla cardíaca congestiva, bradiarritmia (incluyendo pulso de base <55/min), síndrome de QT largo.
- Paciente que haya tenido prolongación QTc >480mseg, notados en un ECG anterior, o que esté tomando medicación que se sepa cause prolongación de QT.
- Enfermedad conocida subyacente que pueda afectar la evaluación de hidratación o modificar el resultado del tratamiento, por ejemplo falla renal, diabetes mellitus, enfermedad hepática, alcoholismo
 - o Pacientes con diabetes de dieta controlada tipo 2 cuya línea base de glucosa sea <200 pueden ser ingresados al estudio
- Cirugía abdominal entre los tres meses anteriores
- Historial de cirugía bariátrica u obstrucción intestinal en cualquier momento
- Hipersensibilidad o alguna otra intolerancia conocida al ondansetrón u otros antagonistas 5-HT₃
- Pacientes que han tomado apomorfina dentro de las 24 horas del filtro

- El paciente a participado anteriormente en este estudio
- El paciente ha participado en otro estudio clínico, para cualquier indicación, en los últimos 30 días
- Para mujeres con potencial de procreación: embarazo documentado o posible.

Diseño de metodología:

Grupo de estudio paralelo, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo.

Pacientes presentándose al departamento de emergencias que llenen los criterios de inclusión serán consultados para pedir su participación. Los pacientes calificados, una vez hayan firmado el consentimiento, serán estratificados por edad ($\geq$ vs $<$ 18 años) y aleatorizados 60:40 para probar formulación de prueba o placebo concordante.

Los pacientes recibirán una dosis oral de cualquier medicamento de estudio tan pronto sea posible. Si el paciente vomita entre 15-30 minutos desde la dosis inicial del medicamento de estudio, él/ella recibirá una segunda dosis. Si un paciente vuelve a vomitar, sin importar el tiempo después de la segunda dosis de medicamento de estudio, no se le administrará más medicamento de estudio.

Los pacientes que vomiten ≥ 30 minutos después de la dosis inicial de medicamento de estudio pueden recibir antieméticos de rescate, sea de manera parenteral u oral. Adicionalmente, a) pacientes con náusea severa ≥ 30 minutos después de dosificación con medicamento de estudio y que en la opinión del médico tratante requiera tratamiento, puede recibir medicación de rescate. b) estos pacientes pueden recibir hidratación intravenosa en adición o en remplazo a antieméticos parenterales si no son capaces de tolerar la hidratación oral. Sin embargo, sólo pacientes con síntomas severos claramente incapaces de tolerar hidratación oral, pueden recibir hidratación intravenosa.

Metrocloramina 0.3 mg/kg, dosis máxima de 10 mg, administrada vía intravenosa, será la medicina de rescate predeterminada. Metocloramida u otros antieméticos administrados tanto de forma intravenosa u oral, pueden ser usados a discreción del investigador. Sin embargo, los pacientes no deben recibir ondansetrón u otros antagonistas 5-HT₃ por ninguna ruta por al menos 24 horas después de la administración del medicamento de estudio. Los siguientes antagonistas 5-HT₃ están disponibles en los EEUU: alosteron (Lotronex), dolasetron (Anzemet), granisetron (Sancuso y otros), palonsetron (Aloxi).

Fluidos orales serán administrados como sean tolerados una vez que el paciente no haya vomitado 30 minutos después de dosificación con el medicamento de estudio (segunda dosis para aquellos pacientes recibiendo 2 dosis en el DE).

Pacientes tolerando fluidos orales serán descargados una vez considerados estables por el fisiatra en atención pero no anterior a 2 horas después de la dosificación. En la descarga, a los pacientes se les darán 3 dosis adicionales de medicamento de estudio para tomar una al día de ser necesario.

Los pacientes que no toleren fluidos orales, pueden recibir hidratación parenteral.

La información será recolectada diariamente por hasta 4 días después de la iniciación del estudio (hasta que los síntomas se hayan resuelto) para asegurarse de si el paciente presentó vómito posterior, otra secuela de la gastroenteritis aguda o si requirió atención médica por la gastroenteritis. Los datos podrán ser recolectados por entrada del paciente o algún cuidador a un sistema basado en la red o sobre el papel, o por contacto telefónico diario de un miembro del equipo de estudio. Si durante el periodo de seguimiento, los síntomas progresan o empeoran

o nuevos síntomas de desarrollan, se puede solicitar al paciente que regrese para estudios posteriores. Si para el Día 4 después de la descarga (es decir, el día después de la última dosis de medicamento de estudio), el paciente todavía nota síntomas de gastroenteritis, él o ella serán instruidos a volver para evaluación posterior.

Eficacia de los puntos finales.

Primario:

Ausencia de vómito desde 30 minutos después de la primera dosis de medicina de estudio durante liberación del departamento de emergencias sin recibir medicina de rescate.

Secundario:

- Incidencia y frecuencia de vómito durante 4 días después de la primera dosis de estudio
- Requerimiento por rescate antiemético
- Tratamiento con hidratación intravenosa
- Admisión hospitalaria
- Regreso al departamento de emergencias/departamento de cuidado urgente por síntomas gastrointestinales
- Severidad y tiempo de resolución de la náusea
 - o Severidad de la náusea será medida en una escala Likert de 5 puntos
- Incidencia y frecuencia de diarrea
- Tiempo de reanudación de actividades normales

Farmacocinéticos: Incidencia y severidad de eventos adversos desde el tiempo de la última llamada de seguimiento.

Estadísticas de seguridad:

El tratamiento exitoso es ausente de vómito posterior mientras en el departamento de emergencias en el día de ingreso de estudio ≥ 30 minutos después de la

administración inicial de la administración de estudio sin el uso de antiemético de rescate. Se espera que 40% del grupo de placebo y 20% del grupo de ondansetrón fallen la terapia. Para demostrar una diferencia de significación estadística con valor $p=0.01$ de dos colas y poder =90%, 320 pacientes serán ingresados el estudio, 192 aleatorizados al medicamento de estudio y 128 al placebo.

Los pacientes serán estratificados por edad ($< o \geq 18$ años) en la línea base.

Las demográficas de pacientes y enfermedades características serán resumidas con estadísticas descriptivas.

Análisis de seguridad y eficacia serán basados en todos los pacientes que reciban cualquier medicación de estudio.

La incidencia de falla de tratamiento (vómito después de ≥ 30 minutos después de la administración inicial del medicamento de estudio y mientras el paciente todavía esté en el departamento de urgencia/cuidado urgente) serán comparados por el examen Mantel-Haenszel.

No se llevarán a cabo estudios interinos.

Evaluaciones de estudio

Día	1	1	1	2	3	4	5
Tiempo, horas	-1 a 0	0	0-T	NA	NA	NA	NA
Evaluaciones de base ^a	X						
Administración de la droga de estudio		X ^C		X ^F	X ^F	X ^F	

Observación ^b			X			X ^c	X ^c
Eventos reportados de pacientes ^c				X	X	X	X
Medicaciones concomitantes ^d	X	X	X	X	X	X	X
Eventos adversos		X	X	X	X	X	X

Notas:

^aHistoria, física incluyendo VS (pulso, tasa de respiración, presión sanguínea, temperatura y, en la base sólo altura y peso), consentimiento informado. Para todos los pacientes ≥50 años, opcional para pacientes <50 años: CBC con conteo de plaquetas, perfil bioquímico, uroanálisis. Los especímenes de sangre y orina se deben tomar de forma expedita al comienzo de la evaluación, pero paciente entrando en el estudio y tratamiento no necesita esperar por los resultados de laboratorio (diferente a prueba de embarazo cuando se requiere) a menos que se indique clínicamente. Después de la flebotomía, se puede ubicar un bloqueo salino de modo que el paciente no requerirá un punzón de aguja adicional si él/ella requiere fluidos intravenosos posteriormente. La historia de la enfermedad presente debe incluir preguntas acerca de factores de precipitación/de causa, así como registros del número y carácter de episodios eméticos y de diarrea. Los pacientes con mellitus diabetes tipo 2 controlada con dieta deben tener un medidor de glucosa en la sangre para el dedo.

Para mujeres con potencial de procrear, como se define en el criterio de exclusión: prueba de embarazo por orina o suero. El resultado de prueba de embarazo negativo se debe obtener antes de tratar un paciente en estudio.

^bLos pacientes se van a observar en el departamento de emergencias por un mínimo de 2 horas, con VS por lo menos una vez cada hora y registrando la ingesta (tanto oral como parenteral) y el número de micciones. Todos los

episodios de vómito y diarrea se registran, y la severidad de la náusea en la base y cada hora mientras se nota ED. En un mínimo de 2 horas después de la administración inicial de la medicación de estudio, los pacientes se pueden descargar cuando sea clínicamente adecuado.

^cLos pacientes completarán un tratamiento diario bien sea en línea o en papel o contactados cada día después a un máximo de 4 días para determinar si tuvieron náusea y vómito adicional después de dejar el departamento de emergencias, si requirieron cuidado adicional por la gastroenteritis aguda, y los detalles relacionados con la continuación, si los hay, de la enfermedad. Si los síntomas persisten por 3 o más días después del ingreso al estudio, el paciente debe recibir instrucciones para volver para evaluación posterior.

^dPara incluir todas las medicaciones tomadas dentro de 7 días antes del ingreso al estudio, todos los tratamientos (incluyendo los fluidos parenterales) en el día del ingreso al estudio, y todas las medicaciones, incluyendo las medicaciones de rescate, desde el momento de entrada al estudio hasta el último seguimiento.

^eLos pacientes recibirán la primer dosis de la medicación de estudio dentro de una hora de la firma del consentimiento informado.

^fLos pacientes pueden tomar la medicación de estudio diariamente por hasta 3 días después del ingreso al estudio (total máximo de 4 dosis, más una adicional si el paciente vomita dentro de 15 minutos de la primera dosis) si los síntomas persisten. Los pacientes deben parar la tomada de la medicación de estudio si los síntomas se han resuelto, aunque ellos pueden resumir la medicación de estudio una vez al día si los síntomas recurren después de discontinuarlos. Los pacientes

no deben tomar ninguna medicación de estudio sobrante después del día 4. Se les enviará correos para devolver cualquier medicación de estudio sin utilizar.

Ejemplo 21 – (*Profético*) Formas de Medir la Reducción de Vómito Inducido por Gastroenteritis Prolongada Después de la Administración de las Formas de Dosis Sólidas de la Presente Invención

Para evaluar la reducción de vómito inducido por gastroenteritis después de la administración de las formas de dosis sólidas de la presente invención, se medirán los síntomas de vómito, tales como frecuencia, duración, volumen, severidad e incomodidad. La frecuencia se puede medir, por ejemplo, por el número de episodios de vómito en un periodo específico, la duración se puede medir, por ejemplo, por el número de horas de vómito, el volumen se puede medir, por ejemplo, en tazas de vómito, la severidad se puede medir, por ejemplo, cuantificando los síntomas físicos, y la incomodidad que el paciente experimenta se puede medir, por ejemplo, por el estrés resultante y los síntomas fisiológicos.

Para evaluar la frecuencia y la incomodidad asociadas con el vomitar, puede emplearse el Índice de Nausea, Vómito y Arcadas (INVR, por sus siglas en inglés). el INVR tiene preguntas relacionadas con el número de episodios de arcadas en las 12 horas previas y la incomodidad sentida por estos episodios.

A los pacientes se les administrará ya sea una forma de dosis sólida oral de la presente invención (una tableta bimodal de 24 mg como se describe arriba) o un placebo, y se evalúa la reducción del vomito inducido por la gastroenteritis al observar uno o más de los síntomas del vómito, tal como frecuencia, duración, volumen, severidad e incomodidad.

Ejemplo 22 – (*Profético*) Estudio de Intervención para Evaluar la Severidad del Vomito Después de Administrar Formas de Dosis Sólidas de la Presente Invención a Mujeres con Hiperémesis Gravidarum

Tipo de estudio deseado: De Intervención

Diseño de Estudio Deseado: Localización: Aleatoria

Clasificación del punto final deseado: Estudio de Seguridad/Eficacia

Modelo de intervención deseado: Asignación cruzada

Enmascarado deseado: Doble ciego (Sujeto, cuidador, investigador, evaluador de resultados)

Propósito primario deseado: Tratamiento

Medidas de resultados primarios deseadas:

Calificación PUQE para evaluar la severidad de la hiperémesis gravidarium.

PUQE es un acrónimo para Cuantificación Única de Emesis en el Embarazo, la única calificación clínica validada para evaluar la severidad de la emesis. El rango varía de 3 (mejor) a 15 (peor).

Las participantes serán seguidas durante la duración completa de estadia en el hospital comparando el cambio desde la línea base en un primer periodo de tiempo con un segundo periodo de tiempo.

Calificación VAS para evaluar la severidad de la Hiperémesis Gravidarium

VAS es una Escala Analógica Visual formulada de 5 ítems. El rango va desde 0 (mejor) hasta 50 (peor)

Las participantes serán seguidas por toda la duración de la hospitalización comprando un primer periodo y un segundo periodo de tiempo.

Medidas de resultados secundarios deseadas:

Número de dosis de medicinas antieméticas estándar (tableta de Zofran® de 8 mg) requeridas en dos diferentes periodos de tiempo.

Medidas del resultado del embarazo: peso al nacer

El peso al nacer ajustado para edad gestacional del parto es una medida del resultado del embarazo después del tratamiento de HG.

Medida del resultado del embarazo: calificación APGAR

La calificación APGAR es el indicador más común de estado neonatal inmediatamente después del parto.

Otras medidas de resultados deseadas:

Monitoreo de cetonurea en la orina

La cetonurea matutina es un marcador simple directo del hambre asociada con la náusea y el vómito.

1^{er} Brazo: primero forma de dosis sólida de la presente invención – placebo
segundo

En este grupo las pacientes serán tratadas con una dosis sólida de ondansetrón de la presente invención por un primer periodo de tiempo y luego cambiados a placebo por un segundo periodo de tiempo.

2^o brazo: primero placebo – forma de dosis sólida de la presente invención
segundo

En este grupo las pacientes serán tratadas con un placebo por un primer periodo de tiempo y luego con una forma de dosis sólida de ondansetrón de la presente invención por un segundo periodo de tiempo.

Criterios deseados

Criterios de inclusión deseados:

Edad gestacional de 6 – 12 semanas y una nota alta de severidad clínica de HG que se define de la siguiente manera:

Una calificación del índice PUQE $\geq$ asociada con una o más de las siguientes condiciones:

Pérdida de peso $> 5\%$ del peso antes del embarazo,

Alteraciones electrolíticas,

Deshidratación,

Duración de los síntomas < 10 días,

Ingesta inadecuada de alimentos o bebidas

Ejemplo 23 – (Profético) Aleatorio, Ensayo Controlado con Placebo de Formas de Dosis Sólida de la Presente Invención para Diarrea Predominante causada por Síndrome de Intestino Irritable

El siguiente ensayo se contempla

Droga de estudio 1	Ondansetrón 24 mg tabletas bimodales
Droga de estudio 2	Ondansetrón 12 mg tabletas bimodales
Comparador	Placebo
Raciocinio	El síndrome de intestino irritable (SII) es un desorden funcional del intestino en el cual el dolor o incomodidad abdominal es asociado con una defecación desordenada. Uno de los mayores tipos de SII es la diarrea predominante. Los antagonistas de SII-D. 5-HT3 han demostrado hacer más lento el tiempo de tránsito intestinal en animales y humanos. Las drogas de estudio son formulación de liberación bimodal de ondansetrón. Estas proporcionan una liberación inicial similar a una liberación inmediata de ondansetrón y luego una liberación prolongada durante 24 horas. Debido a sus propiedades de liberación prolongada, pareciera ser un candidato excelente para el tratamiento de SII-D.
Objetivos:	Proporción de pacientes con mejoría en la consistencia de sus heces
Primario/Secundario:	Disminución en el dolor abdominal Tiempo de tránsito Disminución en la incomodidad abdominal Disminución en la frecuencia de defecación Incidencia y seguridad de efectos adversos Mejoras en la consistencia de la defecación Menos días con urgencia

Población: Pacientes que cumplen con el criterio de Roma III para SII-D y no tienen evidencia de otras enfermedades gastrointestinales que puedan ser responsables de su sintomatología.

- Criterios de Inclusión:
1. Pacientes hombres y mujeres con edad ≥ 18 años
 2. Pacientes que cumplen el criterio Roma III para SII-D:
 - a. Dolor o incomodidad abdominal recurrente por ≥ 6 meses, con frecuencia ≥ 3 días/mes en los últimos 3 meses asociada con ≥ 2 de las siguientes:
 - i. Mejoría con la defecación
 - ii. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de la defecación
 - iii. Inicio asociado con un cambio en la forma de la defecación
 - b. Deposiciones sueltas o aguadas (Escala de forma de deposición de Bristol de 6 o 7) $\geq 25\%$ y defecación grumosa o dura $<25\%$ de los movimientos intestinales.
 3. Parámetros principales de laboratorio dentro de los siguientes límites (no peores a las anomalías grado 1 de acuerdo con el NCI-CTCAE v4):
 - a. Función hematológica adecuada, como se demuestra mediante
 - i, Hemoglobina ≥ 10 g/dL
 - ii. ANC $1.5 - 10 \times 10^9/L$
 - iii. Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$
 - b. Función renal y hepática adecuada como se demuestra mediante:

- i. AST y ALT cada una $\leq 3.0 \times \text{ULN}$
- ii. Bilirrubina total $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
- iii. Creatinina $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

4. WIn de proteína C-reactiva para laboratorio

5. Todos los pacientes deben firmar su consentimiento.

6. Las pacientes con potencial de quedar en embarazo y los compañeros hombres de mujeres con potencial de quedar en embarazo debe utilizar medidas anticonceptivas aceptables

a. Las mujeres con potencial de quedar en embarazo son mujeres que han menstruado en los últimos 12 meses, con la excepción de mujeres que se han sometido a esterilización quirúrgica.

7. Y opcionalmente uno o más cultivos de heces negativos.

Criterios de exclusión:

1. Evidencia de otra causa para la enfermedad intestinal:

- a. Colonoscopia con biopsia dentro de los 3 meses del ingreso al estudio
- b. Pruebas serológicas positivas para enfermedad del celiaco
- c. Intolerancia a la lactosa.

2. Historial de cirugía abdominal diferente a una apendicetomía o colecistectomía

3. Uso de SSRI, SNRI o antidepresivos tricíclicos dentro de las 6 semanas previas al ingreso al estudio

4. Uso de cualquier antagonista de 5-HT₃ dentro de las 4 semanas previas al ingreso al estudio.
5. Uso de un agente de investigación para cualquier indicación dentro de las 4 semanas previas al ingreso al estudio.
6. Embarazo o lactancia
7. Pacientes con otras enfermedades importantes, ya sea físicas o siquiátricas, que puedan interferir con la participación en el estudio o la interpretación de los resultados
8. Y opcionalmente medicación(es) para SII.

Diseño: Este es un estudio aleatorio de 3 brazos, controlado con placebo. Después de clasificar para el estudio, los pacientes se someten a un periodo de observación de una semana durante el cual se recolectan datos de heces y síntomas. Los pacientes luego se colocan aleatoriamente 1:1:1 and RHB-102 24 mg; RHB-102 12 mg; placebo para ser ingeridos diariamente por 4 semanas

Metodología: Todos los pacientes se someten a una evaluación básica que incluye un examen de historia y físico completos, con atención particular a la sintomatología y los hallazgos, un conjunto estándar de exámenes de laboratorio de seguridad (conteo de CBC y plaquetas, perfil bioquímico, uroanálisis) y ECH de 12 puntos. Además, se realizan los siguientes estudios para excluir otras causas de síntomas gastrointestinales:

- Prueba en suero para proteína C-reactiva y sensibilidad al gluten

- Colonoscopia si no ha sido realizada de 3 – 6 meses antes del consentimiento del estudio
- Prueba de intolerancia a la lactosa si no se realizó en los 6 meses anteriores

Durante esta fase de observaciones base, todos los pacientes se someten a una evaluación del tiempo de tránsito de las deposiciones y llevan diarios de sintomatología y frecuencia y consistencia de las heces. La consistencia de las heces será evaluada de acuerdo con la escala de forma de las heces de Bristol.

Los pacientes llevarán diarios de frecuencia y consistencia de las heces, síntomas, cumplimiento del estudio de medicación, y uso de medicamentos de rescate a lo largo del estudio.

El tiempo de tránsito de las heces será medido cada 2 semanas durante el estudio y 4 semanas después de completado el tratamiento o de discontinuado de otro modo.

Se realizarán exámenes de seguridad de laboratorio al final de cada tratamiento y en la visita de seguimiento de 4 semanas después de discontinuado el tratamiento.

Los pacientes serán interrogados periódicamente respecto al uso de medicación concomitante y la ocurrencia de efectos adversos.

Puntos finales

Eficacia: La consistencia de heces de cada deposición, mediante la escala de forma de heces de Bristol

Peor intensidad de dolor abdominal por un periodo de 24 horas, en la escala de Likert de 11 puntos

Frecuencia del movimiento intestinal

Pero incomodidad por periodo de 24 horas, en una escala de Likert de 11 puntos.

Interferencia de SII con el funcionamiento general, en una escala de Likert de 5 puntos

Farmacodinámica: El tiempo de tránsito de las heces utilizando la técnica radioopaca de Metcalf.

Seguridad: Ocurrencia de efectos adversos, tanto clínicos como de laboratorio.

Estadísticas

Poblaciones de Estudio

Las evaluaciones de seguridad serán basadas en resultados de todos los pacientes que reciban cualquier medicación del estudio, sea compuesto activo o placebo.

Los resultados farmacodinámicos se calcularán utilizando todos los pacientes que se someten a las mediciones base y al menos una durante el estudio del tiempo de tránsito

Los datos de eficacia se calcularán, para el intento o el tratamiento, en base a los pacientes puesto aleatoriamente y quienes reciben al menos una dosis de cualquier medicación del estudio, sea compuesto activo o placebo. De acuerdo al protocolo de análisis, se incluirán todos los pacientes que reciban al menos 75% de la medicación planeada del estudio durante al menos el primer periodo de tratamiento y tienen al menos una semana completa (al menos 6 días de datos) en el estudio, o lo descontinuaron antes de esto debido a una falta documentada de eficacia.

Farmacodinámica

Se calcularan cambios de la línea base a las mediciones durante cada uno de los periodos de tratamiento, así como comparaciones durante el tratamiento entre cada uno de los grupos del tratamiento.

Eficacia

Un respondedor es un paciente quien, durante las segundas dos semanas del primer periodo de tratamiento o durante las últimas dos semanas del segundo periodo de tratamiento cumpla con los siguientes criterios (Guía de la FDA re: SII):

- 1. Consistencia de las heces: $\geq$ 50% reducción del número de días por semana comparado con la base con $\geq$ 1 de heces con consistencia tipo 6 o 7, y

Los cambios de la base a las dos últimas semanas de cada periodo de tratamiento serán calculados para cada uno de estos parámetros, así como para cada uno de los parámetros secundarios de eficacia.

Los eventos adversos se tabularán mediante un sistema de clase de órgano (SCO) y término preferido (TP) utilizando la versión 13 de MedDRA. Los eventos adversos se calificarán de 1 – 4 de acuerdo con el criterio NCI-CTCAE v4.

Ejemplo 24 – (Profético) Aleatorio, Doble ciego, 3 brazos, prueba de formas de dosis sólida de la presente invención para Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea predominante (SII-D)

Se contemplan las siguientes pruebas

Droga de estudio	Ondansetrón 12 mg en tabletas bimodales
Comparador 1	Ondansetrón 4 mg en tabletas

Comparador 2	Placebo
Razonamiento	Síndrome de intestino irritable (SII) es un desorden intestinal funcional en el cual el dolor o incomodidad abdominal está asociado con desorden en la defecación. Uno de los tipos principales de SII es la diarrea predominante, Los agonistas 5-HT3 de SII-D han demostrado hacer más lento el tiempo de tránsito intestinal en animales o humanos. La droga de estudio es una formulación de liberación bimodal de ondansetrón. Proporciona una liberación inicial similar a una liberación inmediata de ondansetrón, así como una liberación extendida por 24 horas. Debido a sus propiedades de liberación extendida, pareciera ser un excelente candidato para el tratamiento de SII-D.
Objetivos	Proporción de pacientes con mejora en la consistencia de las heces durante las semanas 3 y 4 comparados con la línea base:
Primario	Un respondedor de consistencia de las heces se define como un paciente que experimenta un 50% o más de reducción en el número de días por semana con al menos una deposición que tiene una consistencia de Forma de heces de Bristol de tipo 6 o 7 comparado con una base, y el dolor abdominal no cambia o mejora en comparación con la línea base.
Secundario	Disminución en el dolor abdominal Disminución en la incomodidad abdominal Disminución en la frecuencia de la defecación Incidencia y severidad de los eventos adversos

Población	Pacientes que cumplen el criterio de Roma III para SII-D y no tienen evidencia de otras enfermedades gastrointestinales que puedan ser responsables de la sintomatología.
Criterios claves de Inclusión:	7. Pacientes hombres y mujeres con edad ≥ 18 años (<i>con un mínimo de 33% de hombres en el estudio</i>) 8. Pacientes que cumplen el criterio Roma III para SII-D: a. Dolor o incomodidad abdominal recurrente por ≥ 6 meses, con frecuencia ≥ 3 días/mes en los últimos 3 meses asociada con ≥ 2 de las siguientes: i. Mejoría con la defecación ii. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de la defecación iii. Inicio asociado con un cambio en la forma de la defecación b. Deposiciones sueltas o aguadas (Escala de forma de deposición de Bristol de 6 o 7) $\geq 25\%$ y defecación grumosa o dura $<25\%$ de los movimientos intestinales. 9. Parámetros principales de laboratorio dentro de los siguientes límites (no peores a las anormalidades grado 1 de acuerdo con el NCI-CTCAE v4): a. Función hematológica adecuada, como se demuestra mediante i. Hemoglobina ≥ 10 g/dL ii. ANC $1.5 - 10 \times 10^9/L$ iii. Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ b. Función renal y hepática adecuada como se

demuestra mediante:

- i. AST y ALT cada una $\leq 3.0 \times \text{ULN}$
- ii. Bilirrubina total $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
- iii. Creatinina $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

10. WIn de proteína C-reactiva para laboratorio

11. Todos los pacientes deben firmar su consentimiento.

12. Las pacientes con potencial de quedar en embarazo y los compañeros hombres de mujeres con potencial de quedar en embarazo debe utilizar medidas anticonceptivas aceptables

- a. Las mujeres con potencial de quedar en embarazo son mujeres que han menstruado en los últimos 12 meses, con la excepción de mujeres que se han sometido a esterilización quirúrgica.

Criterios claves 9. Evidencia de otra causa para la enfermedad intestinal:

de exclusión:

- a. Colonoscopia con biopsia dentro de los [6] meses del ingreso al estudio
- b. Pruebas serológicas positivas para enfermedad del celíaco
- c. Intolerancia a la lactosa.

10. Historial de cirugía abdominal diferente a una apendicetomía o colecistectomía

11. Uso de SSRI, SNRI o antidepresivos tricíclicos dentro de las 6 semanas previas al ingreso al estudio

12. Uso de cualquier antagonista de 5-HT₃ dentro de las 4 semanas previas al ingreso al estudio

13. Uso de un agente de investigación para cualquier indicación dentro de las 4 semanas previas al ingreso al

	estudio 14. Embarazo o lactancia 15. Pacientes con otras enfermedades importantes, ya sea físicas o siquiátricas, que puedan interferir con la participación en el estudio o la interpretación de los resultados								
Diseño:	Este es un estudio grupal aleatorio de 3 brazos en paralelo, controlado con placebo. Después de clasificar para el estudio, los pacientes se someten a un periodo de observación de dos semana durante el cual se recolectan datos de heces y síntomas. Los pacientes luego se colocan aleatoriamente 1:1:1 Droga de studio, Comparador 1 o Comparador 2. Los pacientes continuarán en el tratamiento por 4 semanas. Cada medicación se dará una vez al día.								
	<table><tr><th>Grupo</th><th>Tratamiento</th></tr><tr><td>A</td><td>Droga de studio</td></tr><tr><td>B</td><td>Comparador 1</td></tr><tr><td>C</td><td>Cpomparador 2</td></tr></table>	Grupo	Tratamiento	A	Droga de studio	B	Comparador 1	C	Cpomparador 2
Grupo	Tratamiento								
A	Droga de studio								
B	Comparador 1								
C	Cpomparador 2								
Metodología	Todos los pacientes se someten a una evaluación básica que incluye un examen de historia y físico completos, con atención particular a la sintomatología y los hallazgos, un conjunto estándar de exámenes de laboratorio de seguridad (conteo de CBC y plaquetas, perfil bioquímico, uroanálisis) y ECH de 12 puntos. Además, se realizan los siguientes estudios para excluir otras causas de síntomas gastrointestinales:								

	• Prueba en suero para proteína C-reactiva y sensibilidad al gluten • Colonoscopia si no ha sido realizada de 3 – 6 meses antes del consentimiento del estudio • Prueba de hidrógeno de lactosa en el aliento si no se ha realizado en los últimos 6 meses. • Comenzando durante la observación base, todos los pacientes llevarán diarios de sintomatología y frecuencia y consistencia de la deposición. La consistencia de la deposición se evaluará de acuerdo con la escala de Forma de Deposición de Bristol. Los pacientes llevarán diarios de frecuencia y consistencia de las heces, síntomas, cumplimiento del estudio de medicación, y uso de medicamentos de rescate a lo largo del estudio. Se realizarán exámenes de seguridad de laboratorio al final de cada tratamiento y en la visita de seguimiento de 4 semanas después de discontinuado el tratamiento. Los pacientes serán interrogados periódicamente respecto al uso de medicación concomitante y la ocurrencia de efectos adversos.
Puntos finales:	Consistencia de las heces en cada deposición, de acuerdo con la escala de Forma de las Deposiciones de Bristol
Eficacia:	Peor intensidad de dolor abdominal por un periodo de 24 horas, en na escala de Likert de 11 puntos
	Frecuencia del movimiento intestinal
	Pero incomodidad por periodo de 24 horas, en una escala de

	Likert de 11 puntos.
	Interferencia de SII con el funcionamiento general, en una escala de Likert de 5 puntos
Seguridad:	Ocurrencia de efectos adversos, tanto clínicos como de laboratorio.
Estadísticas	El siguiente prámetro representa el efecto terapéutico esperado en cada brazo del tratamiento:
Cálculo del tamaño de la muestra:	Grupo A (Droga de estudio) – 80% de respondedores Grupo B (Comparador 1) – 65% de respondedores Grupo C (Comparador 2) – 40% de respondedores
Poblaciones de estudio:	El tamaño de la muestra serpa calculado en base al cambio esperado en el punto final primario entre los grupos A y C utilizando una potencia del 90%, $p \leq 0.05$ <i>EL Grupo B se evaluará para tendencias de respuesta a la dosis, pero no se utiliza para potenciar el estudio por significancia estadística.</i>
Eficacia:	Las evaluaciones de seguridad se basarán en resultados de todos los pacientes que hayan recibido cualquier medicación del estudio, ya sea el compuesto activo o un placebo. Los datos de eficacia se calcularán, para el intento o el tratamiento, en base a los pacientes puesto aleatoriamente y quienes reciben al menos una dosis de cualquier medicación del estudio, sea compuesto activo o placebo. De acuerdo al protocolo de análisis, se incluirán todos los pacientes que reciban al menos 75% de la medicación planeada del estudio durante al menos el primer periodo de tratamiento y tienen al

menos una semana completa (al menos 6 días de datos) en el estudio, o lo descontinuaron antes de esto debido a una falta documentada de eficacia.

Una guía de consistencia de heces del respondedor (Guía de la FDA re:SII) se define como un paciente que experimenta durante las semanas 3 y 4 del tratamiento una reducción del 50 por ciento o mayor en el número de días con al menos una deposición con una consistencia de tipo 6 o 7 comparado con la base, y el dolor abdominal no cambia o mejora en comparación con la base.

Un respondedor es un paciente quien, durante las segundas dos semanas del periodo de tratamiento cumple con los siguientes criterios (Guía de la FDA re: SII):

- Respondedor semanal de dolor abdominal: paciente que experimenta una disminución en la calificación promedio semanal del peor dolor abdominal de al menos 30 por ciento comparado con la línea base durante las semanas 3 y 4.

Y

- El respondedor de consistencia de las heces, como se define arriba.

Los cambios de la base a las últimas dos semanas de cada uno de estos parámetros, así como para cada uno de los parámetros de eficacia secundarios.

Los eventos adversos se tabularán mediante un sistema de clase de órgano (SCO) y un término preferido (TP) utilizando

MedDRA versión 13. Los eventos adversos se calificarán de 1 – 4 de acuerdo con el criterio NCI-CTCAE v4.

La dosis oral sólida de Ondansetrón de liberación extendida para el tratamiento ya sea de los síntomas de náusea, vómito, o diarrea se divulga acá.

De acuerdo con los aspectos ilustrados aquí, un método de tratar un paciente comprende administrar oralmente, a un paciente, una forma de dosis sólida oral que comprende un núcleo que comprende una matriz de polímero no iónico, una primera cantidad de ondansetrón dispersado dentro de la matriz, y una sal dispersada dentro de la matriz, en donde la primera cantidad de ondansetrón varía en el rango de alrededor de 9 mg a alrededor de 28 mg; una primera capa de sello que rodea el núcleo, en donde la primera capa de sello está compuesta de una matriz de polímero no iónico; y una capa de droga de liberación inmediata que rodea la primera capa de sello y que comprende un polímero no iónico y una segunda cantidad de ondansetrón dispersa allí, en donde la segunda cantidad de ondansetrón varía en el rango de alrededor de 3 mg a alrededor de 8 mg, en donde la liberación de ondansetrón de la forma sólida de dosis oral proporciona una exposición a ondansetrón por un periodo mínimo de 16 horas con el fin de resultar en una reducción en la frecuencia de vómito, náusea, diarrea o una combinación de los mismos.

Se divulgan las formas de dosis solida de liberación extendida para reducir, retardar, tratar o prevenir ya sea la náusea, el vómito o la diarrea en un sujeto, síntomas que pueden ser causados por una variedad de condiciones. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de gastroenteritis viral en el sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de gastroenteritis bacteriana en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de gastritis (inflamación en la pared gástrica) en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el

vómito o la diarrea son efectos secundarios de la enfermedad inflamatoria del intestino en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios del síndrome de intestino irritable en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de colecistitis en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de pancreatitis en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de apendicitis en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de un procedimiento quirúrgico en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de hepatitis en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de peritonitis en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de reflujo gastroesofágico en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de obstrucción del intestino en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de intoxicación con alimentos en un sujeto. En una modalidad, la náusea, el vómito o la diarrea son efectos secundarios de tumor en un sujeto.

De acuerdo con los aspectos ilustrados aquí, se divulga una forma de dosis sólida oral que incluye un núcleo que comprende una matriz de polímero no iónico, una primera cantidad de una droga antiemética dispersa dentro de la matriz, y una sal dispersa dentro de la matriz; una primera capa de sello que rodea el núcleo, en donde la primera capa de sello está compuesta de una matriz de polímero no iónico; y una capa de droga de liberación inmediata que rodea la primera capa comprende un polímero no iónico y una segunda cantidad de una segunda droga antiemética o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma dispersa allí, en donde la capa de droga está suficientemente diseñada para liberar la primera cantidad de droga antiemética y la segunda cantidad de droga antiemética durante un periodo mínimo de 16 horas. En una modalidad, la forma de dosis sólida oral

incluye además un recubrimiento entérico que rodea la primera capa de sello. En una modalidad, la forma de dosis sólida oral incluye además una segunda capa de sello que rodea la capa de droga de liberación inmediata, en donde la segunda capa de sello comprende un polímero no iónico. En una modalidad, la primera capa de sello comprende además un aditivo de recubrimiento tal como plasACRYL™. En una modalidad, la sal en el núcleo está dispersa en la matriz a una concentración en el rango de 50% a 100% en peso de la matriz. En una modalidad, al exponerse la forma de dosis sólida oral a un medio acuoso, la sal causa una frontera endurecida alrededor de la periferia de la matriz, la frontera secuencialmente progresa hacia adentro hacia el centro de la misma a medida que el medio acuoso permea la matriz, la frontera endurecida limita la velocidad a la cual la droga antiemética en la matriz es liberada de la tableta. En una modalidad, la forma de dosis sólida oral está suficientemente diseñada para liberar la primera cantidad de droga antiemética y la segunda cantidad de droga antiemética a lo largo de un periodo de 20 horas. En una modalidad, la forma de dosis sólida oral está suficientemente diseñada para liberar una primera cantidad de droga antiemética y la segunda cantidad de droga antiemética a lo largo de un periodo mínimo de 24 horas. En una modalidad, la primera droga antiemética y la segunda droga antiemética son cada una ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón de la misma.

De acuerdo con aspectos ilustrados aquí, se divulga una forma de dosis sólida oral que incluye un núcleo que comprende hipromelosa, 18 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón del mismo, y citrato de sodio anhidro; una primera capa de sello rodea el núcleo y comprende hipromelosa; y una capa de liberación inmediata de droga rodea la primera capa de sello y comprende hipromelosa y 6 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón de la misma, la capa de droga de liberación inmediata es suficiente para liberar el ondansetrón durante un periodo

de al menos una hora, en donde la cantidad total de ondansetrón en la forma de dosis es liberada durante 24 horas. En una modalidad, la forma de dosis sólida oral incluye además un recubrimiento entérico que rodea la primera capa de sello. En una modalidad, la forma de dosis sólida oral incluye además una segunda capa de sello que rodea la capa de liberación inmediata de droga, en donde la segunda capa de sello comprende un polímero no iónico. En una modalidad, la primera capa de sello comprende además un aditivo de recubrimiento tal como plasACRYL™. En una modalidad, el citrato de sodio anhidro es dispersado en la hipromelosa a una concentración en el rango de 50% a 100% en peso de hipromelosa. En una modalidad, al exponerse la forma de dosis sólida oral a un medio acuoso, el citrato de sodio anhidro causa una frontera endurecida alrededor de la periferia de la hipromelosa, la frontera secuencialmente progresa hacia adentro hacia el centro de la misma a medida que el medio acuoso permea la hipromelosa, la frontera endurecida limita la velocidad a la cual el ondansetrón en la hipromelosa es liberado de la tableta. En una modalidad, cuando la forma de dosis sólida oral es administrada a un paciente en estado de ayuno, esta logra un C_{max} de al menos 50 ng/ml. En una modalidad, cuando la forma de dosis sólida oral es administrada a un paciente en estado de ayuno, esta logra un UAC de al menos 700 ngrh/ml.

De acuerdo con aspectos ilustrados aquí, se divulga una forma de dosis sólida oral que incluye un núcleo que comprende una matriz de polímero no iónico, una primera cantidad de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón de la misma dispersa dentro de la matriz, y una sal dispersa dentro de la matriz; una primera capa de sello que rodea el núcleo, en donde la primera capa de sello comprende una matriz de polímero no iónico; y una capa de liberación inmediata de droga que rodea el primer recubrimiento de sello, en donde la capa de liberación inmediata de droga comprende un polímero no iónico y una segunda cantidad de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de

ondansetrón de la misma dispersa allí, en donde la forma de dosis sólida oral resulta en un perfil de disolución in vitro de ondansetrón, cuando se mide en un aparato de disolución de paletas tipo 2 a 37°C en una solución acuosa que contiene agua destilada a 50 rpm, que exhibe a) de alrededor de 15% a 30% del ondansetrón total es liberado después de dos horas y media de medición en el aparato; b) de alrededor de 30% a 50% del ondansetrón total es liberado después de cinco horas de medición en el aparato; y c) no menos de alrededor del 75% del ondansetrón total es liberado después de quince horas de medición en el aparato, 26. En una modalidad, cuando la forma de dosis sólida oral es administrada a un paciente en un estado de ayuno a una dosis de 24 mg de ondansetrón, logra un C_{max} de al menos 50 ng/ml. En una modalidad, cuando la forma de dosis sólida oral es administrada a un paciente en un estado de ayuno a una dosis de 24 mg de ondansetrón, se logra un AUC de al menos 700nghr/ml.

De acuerdo con aspectos ilustrados aquí, se divulga una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de cualquiera de las formas de dosis sólida oral de la presente invención en un contenedor sellado e instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención de la náusea.

De acuerdo con aspectos ilustrados aquí, se divulga una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de cualquiera de las formas de dosis sólida oral de la presente invención en un contenedor sellado e instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención del vómito.

De acuerdo con aspectos ilustrados aquí, se divulga una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de cualquiera de las formas de dosis sólida oral de la presente invención en un contenedor sellado e instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención de la diarrea.

De acuerdo con aspectos ilustrados aquí, se divulga una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de cualquiera de las formas de dosis sólida oral de la presente invención cada una en una carcasa discreta sellada, e instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención de la náusea.

De acuerdo con aspectos ilustrados aquí, se divulga una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de cualquiera de las formas de dosis sólida oral de la presente invención cada una en una carcasa discreta sellada, e instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención del vómito.

De acuerdo con aspectos ilustrados aquí, se divulga una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de cualquiera de las formas de dosis sólida oral de la presente invención cada una en una carcasa discreta sellada, e instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención de la diarrea.

De acuerdo con aspectos ilustrados aquí, se divulga una forma de dosis sólida oral para prevenir la náusea y/o el vómito para administración oral a un paciente que incluye una combinación de un componente de ondansetrón de liberación inmediata que contiene una dosis unitaria de ondansetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el rango de 4 mg a 8 mg; y un componente de liberación controlada de ondansetrón que contiene una dosis unitaria de ondansetrón o de una sal farmacéuticamente del mismo en el rango de 16 mg a 28 mg, el componente de liberación controlada de ondansetrón comprende una matriz de polímero no iónico, el ondansetrón dentro de la matriz, y una sal dispersa dentro de la matriz, y en donde la forma de dosis unitaria exhibe una concentración máxima en plasma (C_{max}) a alrededor de 2 a alrededor de 5 horas (T_{max}) después de la administración y exhibe un C_{max} comparable a una

formulación de ondansetrón de liberación no controlada administrada tres veces al día sin disminuir la exposición total a la droga definida por el área bajo la curva de concentración contra tiempo (AUC), permitiendo así la reducción de efectos secundarios dependientes de la dosis sin disminuir su eficacia.

De acuerdo con aspectos ilustrados acá, se divulga una forma de dosis unitaria para prevenir la diarrea para administración oral a un paciente que incluye una combinación de: un componente de ondansetrón de liberación inmediata que contiene una dosis unitaria de ondansetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un rango de 4 mg a 8 mg; y un componente de ondansetrón de liberación controlada que contiene una dosis unitaria de ondansetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el rango de 16 mg a 28 mg, el componente de ondansetrón de liberación controlada comprende una matriz de polímero no iónico, el ondansetrón dentro de la matriz, y una sal dispersa dentro de la matriz, y en donde la forma de dosis unitaria exhibe una concentración máxima en plasma (C_{max}) a alrededor de 2 hasta alrededor de 5 horas (T_{max}) después de la administración y exhibe un C_{max} comparable a una formulación de ondansetrón de liberación no controlada administrada tres veces al día sin disminuir la exposición total a la droga definida por el área bajo la curva de concentración contra tiempo, permitiendo así la reducción de efectos secundarios dependientes de la concentración sin una reducción en la eficacia.

Una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de formas de dosis unitarias de la presente invención puede ser contenida dentro de un contenedor sellado e incluir instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención de la náusea.

Una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de formas de dosis unitarias de la presente invención puede ser contenida dentro de

un contenedor sellado e incluir instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención del vómito.

Una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de formas de dosis unitarias de la presente invención puede ser contenida dentro de un contenedor sellado e incluir instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención de la diarrea.

Una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de formas de dosis unitarias de la presente invención puede ser contenida dentro una carcasa sellada discreta e incluir instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención de la náusea.

Una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de formas de dosis unitarias de la presente invención puede ser contenida dentro una carcasa sellada discreta e incluir instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención del vómito.

Una preparación farmacéutica empacada que incluye una pluralidad de formas de dosis unitarias de la presente invención puede ser contenida dentro una carcasa sellada discreta e incluir instrucciones para administrar las formas de dosis oralmente para efectuar la prevención de la diarrea.

Un método para prevenir la náusea incluye el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis sólida oral o una forma de dosis unitaria de la presente invención a un paciente.

Un método para prevenir el vómito incluye el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis sólida oral o una forma de dosis unitaria de la presente invención a un paciente.

Un método para prevenir la diarrea incluye el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosis sólida oral o una forma de dosis unitaria de la presente invención a un paciente.

De acuerdo con aspectos ilustrados aquí, se divulga una composición de una vez al día que incluye: (a) un núcleo que comprende una matriz de polímero no iónico, una primera cantidad de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón dispersa dentro de la matriz, y una sal dispersa dentro de la matriz; (b) una primera capa de sello que rodea el núcleo, en donde la primera capa de sello comprende una matriz de polímero no iónico; y (c) una capa de droga de liberación inmediata que rodea el recubrimiento entérico, en donde la capa de droga de liberación inmediata comprende un polímero no iónico y una segunda cantidad de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón dispersa allí, en donde la capa de droga de liberación inmediata libera la segunda cantidad de ondansetrón en el tracto gastrointestinal superior de un paciente humano, en donde el núcleo libera la primera cantidad de ondansetrón en el tracto gastrointestinal inferior de un paciente humano, en donde la composición es una tableta o cápsula que contiene de 24 a 40 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de una sal de ondansetrón, y proporciona un perfil in vivo en plasma seleccionado de: (a) un C_{max} promedio de al menos 50.0 ng/ml; (b) un AUC_{0-24} promedio de más de 55.0 nghr/ml; y (c) una T_{max} promedio de entre aproximadamente 2.0 horas y 5.0 horas basado en una administración de una sola dosis de una composición que contiene 24 mg de ondansetrón. En una modalidad, la composición de una vez al día, cuando se administra una vez al día a un humano en estado de ayuno, es bioequivalente a administrar a un humano en estado de ayuno, tres veces al día, una dosis unitaria que comprende 8 mg de ondansetrón. En una modalidad, el bioequivalente se establece con un Intervalo de Confianza del 90% de entre 0.80 y 1.25 tanto para el C_{max} como para el AUC, cuando se administra a un humano. En una modalidad, las características de solubilidad y disolución son independientes del pH. En una modalidad, el núcleo tiene un perfil de liberación por disolución independiente del pH a lo largo de un rango de pH de 1.2 – 6.8. En una modalidad, cada uno del núcleo y la capa de

droga de liberación inmediata tienen un perfil de liberación por disolución a lo largo de un rango de pH de 1.2 – 6.8. En una modalidad, cada uno del núcleo y la capa de droga de liberación inmediata están rodeados por una capa de sello que comprende un polímero no iónico el cual aumenta la hidrofiliidad de la composición y como resultado de esto el perfil de disolución de la composición es independiente del pH.

Todas las patentes, solicitudes de patente y referencias publicadas citadas aquí se incorporan como referencia en su totalidad. Se podrá apreciar que varias de las características arriba mencionadas y otras características y funciones, o alternativas de las mismas, pueden ser deseablemente combinadas en muchos otros sistemas o aplicaciones diferentes. Las diferentes alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras actualmente no previstas aquí pueden ser hechas por aquel con habilidad en el arte.