

PETITORIO



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

Industria y Comercio
Especie: Invención : 0307/560 Invención
Fecha (AÑO): 2004-08-05 16:00:00
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 013 PRESENTAR
Industria y Comercio
Especie: Invención : 0307/560 Invención
Fecha (AÑO): 2004-08-05 16:00:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 3/2 FASE NACI 413 PRESENTAR
Dependencia: SEAL DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2 SOLICITANTE
(71)

Nombre: **STRAKAN LIMITED**
Dirección: **Buckholm Mill, Buckholm Mill Brae**
Nacionalidad o domicilio: **Galashiele, Reino Unido**
Lugar de Constitución: **Reino Unido**
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

3 REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GERMAN CASTILLO GRAU**
Dirección: **Carrera 13 No. 37-43 Piso 12**
Teléfono: **285 7460** Fax: **285 9267**
E-mail: **info@castillograu.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Cual

Número 17'017.671 de TP 2.978 del
Bogotá C.S.J.

4 INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **Peter Altneschöpler, Adam Charles Watkinson**
Dirección: **Kreppe 39; 36 West Silvermills Lane**
Nacionalidad o Domicilio: **Ortenburg, Alemania; Edimburgo, Reino Unido**

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/000403

Fecha: Febrero 5, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/069141 A2

Fecha: Agosto 19, 2004

6 Título (54) GRANISETRON TRANSDERMICO

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/7 A61K 31/433

8 Prioridad

Si ☒ No ☐

(33) País de origen
Reino Unido

(32) Fecha
Febrero 5, 2003

(31) Número de Solicitud
0302662.2

9 Comprobante de pago N°:

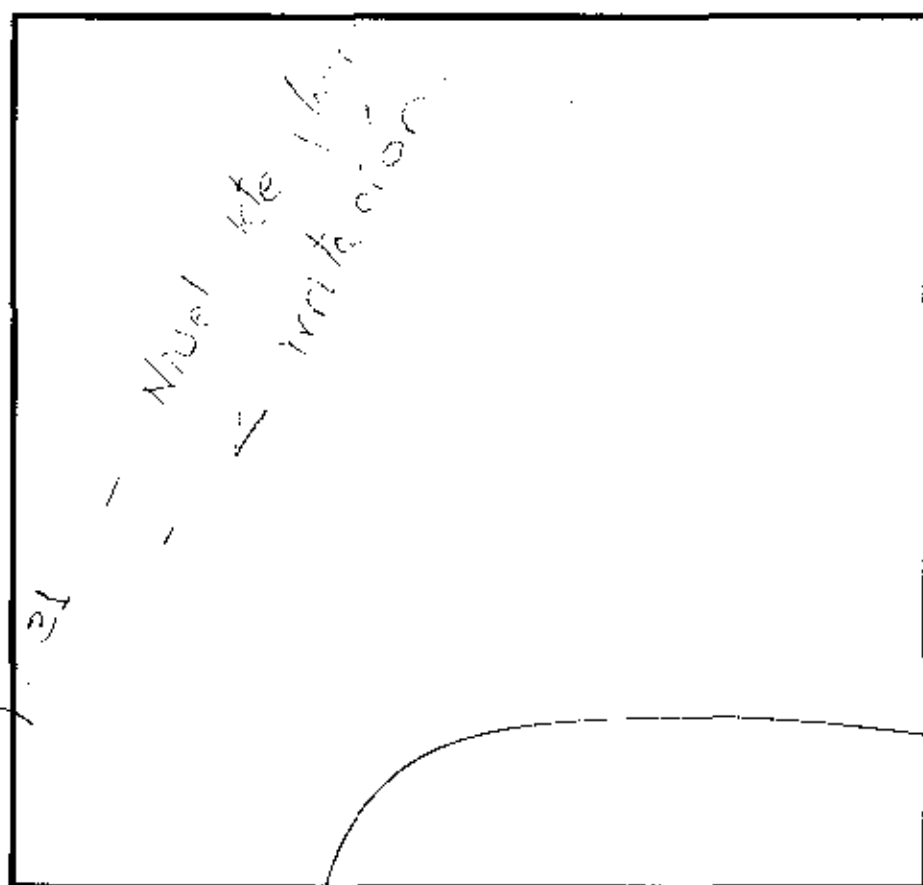
58612

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17017.871T.P. No. 2978de Bogotádel C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

33

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 COPIACION : 000176089-2 Folios: 44
 Fecha (IMP): 2005-08-05 16:06:22
 Remite : 011 PATENTES 377 FASE APLIC 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
 Radicacion: 000176089-2 Folios: 44
 Fecha (IMP): 2005-08-05 16:06:22
 Remite : 002 PATENTES 6 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 58.612
 FECHA : AGOSTO 5 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	vr. PAGO
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37075900	05/08/2005	443,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

GRANISETRÓN TRANSDÉRMICO

La presente invención se refiere a parches transdérmicos comprendiendo granisetron, a usos de los mismos y a métodos para su
5 preparación.

Las náuseas y vómitos son frecuentemente los síntomas más debilitantes y desalentadores de las medicaciones administradas a pacientes con cáncer. Los efectos secundarios de vómito no son solo desagradables debido a la condición, *per se*, pueden conducir a seria
10 deshidratación y aún mala nutrición.

Los pacientes en regímenes de medicamentos anti-cáncer que tienen alto potencial emetigénico asociado (por ejemplo, cisplatina, estreptozotocina, carmustina, procarbazona, mecloretamina y dactinomicina) se afectan particularmente y, por lo tanto, particularmente
15 se benefician de administración concomitante, agresiva de medicamentos antieméticos para controlar el vómito y náusea intratable. Otros grupos de pacientes que se benefician de tales regímenes de tratamiento son aquellos que sufren de vómito y náusea post-operativa.

La quimioterapia citotóxica se piensa que libera serotonina de
20 ciertas células del intestino delgado. La serotonina liberada puede estimular los nervios aferentes vagales a través de los receptores 5HT₃ (5-hidroxitriptamina₃), estimulando así el reflejo de vómito. De acuerdo con lo anterior, se asume que los medicamentos antagonísticos del receptor

5HT₃, tales como ondansetrón, granisetron y tropisetron, ejercen sus efectos al bloquear serotonina, tanto periféricamente, en terminales nerviosas vagales, como centralmente, en la zona de accionamiento del quimiorreceptor.

- 5 Los antieméticos antagonísticos del receptor 5HT₃ se administran actualmente de manera intravenosa, oral o rectal. La administración intravenosa puede realizarse solamente bajo supervisión médica, y causa incomodidad del paciente significativa, tal como rojez y quemadura, en el sitio de inyección. Los problemas se agravan en
- 10 medicina pediátrica, pertenecientes al desagrado de los niños por las agujas, y siempre existen preocupaciones con respecto a las lesiones por adhesión de la aguja. La administración oral tiene desventajas asociadas con su frecuencia (hasta cuatro veces al día), así como también los asuntos resultantes del uso de tal vía de suministro en un paciente que
- 15 sufre de vómito y náusea severos y pacientes que sufren de cáncer de cuello o cerebral con frecuencia no pueden tragar apropiadamente. La naturaleza pulsátil del suministro oral también puede causar problemas resultantes de las desviaciones de la ventana terapéutica (con frecuencia responsable de efectos secundarios). El suministro rectal evita, a algún
- 20 grado solamente, la naturaleza pulsátil del suministro oral y no es el planteamiento más conveniente, ni el más ampliamente aceptado, para el suministro de medicamento.

Por lo tanto, existe una necesidad de sistema de suministro de

6
X0

medicamento no oral capaz de mantener los niveles de plasma constantes de agentes antieméticos durante periodos extendidos de tiempo. Sin embargo, existen otras indicaciones para antagonistas de receptor $5HT_3$ que actualmente no pueden explotarse de manera completa, y que se beneficiarian de suministro más controlado que aquel actualmente disponible.

Los receptores $5HT_3$ se ubican principalmente en neuronas centrales y periféricas, y parecen incluirse en la depolarización de neuronas periféricas, dolor y el reflejo de vómito. De esta manera, otras indicaciones incluyen prurito (Porzio, *et al.*), migraña, ansiedad, y desordenes sicóticos y cognoscitivos, y más específicamente, el tratamiento o prevención de depresión, esquizofrenia, psicosis en depresión postnatal, dolor fibromiálgico, síndrome irritable del intestino, alcoholismo, aliento perturbado por sueño obstructivo, enfermedad de movimiento, pérdida de función cognoscitiva, incontinencia urinaria, disquinesia, lupus eritematoso sistémico, prurito inducido por medicamento, síndrome de fatiga crónica (CFS-The, *et al.*, 2003), eyaculación prematura, y desordenes alimenticios, tal como bulimia.

El suministro transdérmico de medicamentos a través de la piel es un método reconocido para mantener los niveles de plasma relativamente fijos de agentes terapéuticos mientras también evita el dolor, incomodidad e inconveniencia del suministro de medicamento intravenoso, oral y rectal. Por lo tanto, la terapia anti-emetigénica transdérmica post-

operativa y post-quimioterapia tiene el potencial de facilitar el sufrimiento de los pacientes quienes no solamente experimentan náusea y vómito, resultante de su terapia principal, sino que también sufren de incomodidad significativa asociada con su condición médica *per se*.

5 Varios intentos se han hecho para proporcionar administración de antagonistas de receptor 5HT₃, transdérmicas, exitosas. Sin embargo, la mayoría de las publicaciones de patente en la materia simplemente incluyen la opción de suministro transdérmico, como una opción entre muchas, como una vía posible de administración.

10 De manera similar, varias publicaciones de patente relacionadas con dispositivos iontoforéticos o transdérmicos específicos citan ondansetrón, entre otros, para posible inclusión en estos dispositivos. US-A-5,372,819 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) cita, entre un gran número de otros compuestos de numerosas
15 clases, metoclopramida y ondansetrón como antieméticos para inclusión en un parche transdérmico. Sin embargo, no existen ejemplos específicos de cualquiera de los medicamentos citados que demuestren el potencial terapéutico del dispositivo, no que dirigen los asuntos concernientes al suministro transdérmico de estos compuestos. De manera similar, WO
20 94/07468 (Cygnus Inc.) cita granisetron y ondansetrón como antieméticos ejemplificativos en una lista menos extensa de compuestos para inclusión en otro dispositivo transdérmico.

La patente Japonesa abierta al público no. 8-34731 describe

48

preparaciones percutáneas de granisetron, utilizando tales formas de formulación como cremas, linimentos, lociones, gels, cintas y parches. Estas formulaciones comprenden un vehículo y un intensificador de impregnación, que pueden seleccionarse de alcoholes, ácidos grasos, ésteres de estos y otros. Los Ejemplos de esta publicación utilizan la piel del ratón sin pelo para establecer de manera probable el flujo en humanos. A pesar de que la piel de estos animales tiene aproximadamente 10 veces más permeabilidad que la piel humana, aún será necesario emplear un parche de 100 cm². Un objeto de la presente invención es reducir el tamaño del parche necesario para lograr los niveles antieméticos de plasma en la sangre del medicamento.

Ondansetrón es un antagonista 5HT₃ ampliamente utilizado. Perteneciente a la naturaleza sistémica del efecto antiemético, los niveles de plasma terapéuticos relativamente altos de ondansetrón se requieren para lograr eficacia. Por lo tanto, el suministro transdérmico exitoso de una cantidad terapéuticamente efectiva de ondansetrón requiere que el dispositivo transdérmico proporcione un flujo relativamente alto del medicamento a través de la piel. Tales flujos altos pueden solamente mantenerse durante un periodo de tiempo clínicamente relevante si el medicamento que se carga dentro del parche es lo suficientemente grande para asegurar que la eliminación de medicamento no reduce la velocidad de suministro con el tiempo, es decir, un alto flujo se sostiene.

La alta carga de medicamento en parches transdérmicos

9

generalmente se logra por el uso de los así llamados "parches receptores". Los parches receptores contienen soluciones de medicamento que permiten cargas más altas que pueden lograrse normalmente en la tecnología de parche de matriz alternativo. Estas altas cargas de medicamento se logran por el uso de volúmenes relativamente altos de solventes, tales como etanol o propilenglicol, que con frecuencia son irritantes a la piel. En virtud del volumen de sus contenidos, los parches receptores normalmente son física y visualmente voluminosos y, una vez aplicados, no se nivela a la superficie de la piel. Tales atributos los hacen cosméticamente inaceptables para muchos pacientes.

Además, la adherencia de los parches receptores a la piel puede ser sub-óptima, ya que el adhesivo solamente se coloca alrededor de la periferia del parche, que se propone permitir que el medicamento se infiltre del recipiente central a través de una membrana que controla la velocidad en contacto con la piel.

A manera de contraste, los parches de matriz tienen la habilidad de adherirse a la piel de manera mucho más efectiva, perteneciente al hecho de que el área de adhesivo en contacto con la piel es coextensa con el área total, efectiva del parche, también asegurando así una interfase segura máxima entre el parche y la piel. Esto tiene implicaciones para el uso efectivo de la piel como una vía de suministro de medicamento, así como también asegurar simplemente que el parche permanece en su lugar.

10
X

Sin embargo, la naturaleza de un parche de matriz establece un límite en la cantidad de material activo que puede llevarse por el parche, como recipiente del medicamento se proporciona por la matriz adhesiva, en lugar de manera separada. Los parches de matriz simplemente no son adecuados para los medicamentos que necesitan administrarse a altas cantidades, tal como ondansetrón, ya que no pueden llevar suficiente medicamento. Por ejemplo, WO 00/47208 (Sam Yang Corporation) y EP-A-1,064,939 (Novosis Pharma AG) describen parches receptores de ondansetrón transdérmicos, mientras que WO 00/47208 excluye específicamente los parches de matriz en los campos en donde la carga de medicamento obtenible es insuficiente.

WO 01/74338 describe una preparación farmacéutica de lerisetron en la forma de un sistema terapéutico transdérmico (TTS) comprendiendo una capa de respaldo, a la cual se conecta un adhesivo sensible a presión de al menos una sola capa, recipiente de sustancia activa de lerisetron en base al(los) adhesivo(s) sensibles a presión de silicona, y una capa protectora removible.

WO 98/53815, para 3M, describe composiciones comprendiendo tropisetron o granisetron en adhesivos acrílicos, y que son adecuados para administración transdérmica. Sin embargo, los adhesivos conteniendo porciones nucleofílicas, tales como hidroxilo, consideran contrarios, ya que se demuestra que tropisetron es inestable en su presencia. Los autores especulan que esta inestabilidad puede causarse

X 11

por degradación incrementada dentro del adhesivo que puede también incluir la unión del medicamento al polímero, y que la naturaleza básica de los medicamentos pueden catalizar este proceso. Tales reacciones pueden incluir la producción de productos de degradación de medicamento indeseable y cualquier unión de medicamento/polímero podría esperarse para reducir el flujo.

10 Sin embargo, hemos ahora encontrado que, mientras que los adhesivos comprendiendo grupos electronegativos, tales como grupos COOH, no pueden utilizarse en la fabricación de parches transdérmicos efectivos, los adhesivos comprendiendo grupos hidroxilo son significativamente mejores que los adhesivos electroneutrales, no nucleofílicos, y que tales adhesivos substancialmente aumentan el flujo de granisetron, por ejemplo.

Handwritten: *Handwritten: b-
Aument
Flujo*

15 De esta manera, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un parche adhesivo adecuado para la administración transdérmica de granisetron, en donde el adhesivo es un adhesivo acrílico conteniendo porciones de hidroxilo no ácido.

20 Los parches de la presente invención preferentemente tienen granisetron (hidrocloruro de *N*-endo-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il-1-metilindazole-3-carboxamida) o ramosetron [hidrocloruro de (*R*)-5-[(1-metil-3-indolil)carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazole}}, o una mezcla de los mismos, como el ingrediente activo, aunque las mezclas se prefieren menos. Se apreciará que todas las referencias en la presente a granisetron

incluyen la referencia a ramosetrón y mezclas del mismo, al menos que se especifique de otra manera, o sea aparente.

Se prefiere que las porciones de hidroxilo sin ácido, o grupos PH como se refieren en la presente, se proporcionen por el simple expediente de incorporar los monómeros apropiados durante la fabricación del polímero adhesivo. Los monómeros adecuados pueden incluir los acrilatos y metacrilatos substituidos en cualquier manera deseada. Los acrilatos particularmente preferidos son los acrilatos de hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxipropilo, especialmente hidroxietilacrilato (HEA). Los metacrilatos preferidos son los metacrilatos de hidroxietilo e hidroximetilo.

Los grupos hidroxilo de los adhesivos de la presente invención preferentemente no se asocian con ninguna otra porción polar, o parte de cualquier otro grupo. En particular, se prefiere que el grupo OH no sea parte de ningún COOH, NCO y grupos similares. Aunque los niveles mínimos de tales grupos pueden tolerarse, se prefiere que los adhesivos de la presente invención tengan substancialmente niveles no detectables de tales grupos.

Los adhesivos de la presente invención son preferentemente sensibles a presión. Los adhesivos sensibles a presión acrílicos generalmente se hacen con una cantidad substancial de un monómero de acrilato primario que, en la mayoría de adhesivos comerciales acrílicos, se limita a ya sea acrilato de 2-etilhexilo o acrilato de butilo. Otros monómeros pueden ser adecuados, siempre que tengan una temperatura

13
X

de transición vítrea suficientemente baja (T_g).

Los monómeros modificadores también se utilizan comúnmente, y pueden seleccionarse de virtualmente cualquier monómero de vinilo. Los comonómeros modificadores pueden seleccionarse de aquellos teniendo un efecto modificador en adhesión, tales como acetato de vinilo y estireno en poliacrilatos, y pirrolidona de vinilo y acrilonitrilo en polimetacrilatos, a comonómeros conteniendo grupos funcionales, que pueden incluir aquellos mencionados arriba en donde se desea incorporar un grupo OH.

10 Los niveles típicos de monómero primario se encuentran entre 50 y 90% en peso, pero hasta 98%, y el monómero modificador, tal como acetato de vinilo, estireno o metacrilonitrilo, está típicamente presente en una cantidad de aproximadamente 10 a 40% p/p. El comonómero de funcionalidad, o hidroxilo, está preferentemente presente en una cantidad
15 de desde 0.5 a 20% p/p, preferentemente entre 3 y 10% p/p en peso de los monómeros totales. A medida que el monómero de funcionalidad se incrementa, los niveles de otros constituyentes se reducen, *pro rata*. Adicionalmente, el adhesivo puede contener monómeros de degradación tal como glicidilmetacrilato a niveles entre 0.05 y 1% en peso, en lugar de
20 una cantidad equivalente de monómero primario.

Los parches adhesivos de la presente invención son efectivos sin tener que incorporar ningún plastificante o intensificadores de impregnación, tal como metacrilato de isopropilo (IPM). Esto es ventajoso,

ya que reduce el número de constituyentes, y excluye una posible fuente de irritación, así como también excluye una sustancia que reduce la cohesión del adhesivo. Los intensificadores de impregnación generalmente se requieren en parches transdérmicos. Sin embargo, en los
5 parches de la presente invención, la presencia de los residuos polares tiene un efecto sorprendente en el flujo transdérmico, incrementando la impregnación a un nivel en donde substancialmente la carga total puede distribuirse, en un periodo de 24 horas, si se desea.

Sin embargo, cualquier forma de interacción química con el
10 adhesivo normalmente se esperaría solamente para dificultar el flujo y penetración transdérmica al retardar la liberación. En los Ejemplos acompañantes, demostramos que la presencia de grupos hidroxilo en el adhesivo actualmente facilita substancialmente la liberación, en comparación con la liberación de adhesivos directamente comparables sin
15 grupos polares. Es particularmente sorprendente que los niveles de liberación inicial son varios ordenes de magnitud más altos que los adhesivos no nucleofílicos, y permiten que los parches transdérmicos hechos con un adhesivo de la invención se utilicen en circunstancias que requieren niveles efectivos de granisetrón dentro de una materia de horas.

20 Los parches de la presente invención también tienen la habilidad de distribuir el granisetrón en una forma substancialmente no uniforme, pero en una manera ideal para el tratamiento de vómito químicamente inducido. Tal vómito puede dividirse en agudo y retrasado,

15
X

con el vómito agudo resultando de la quimioterapia y altos niveles de medicamento anti-neoplástico, y la forma retrasada siendo una respuesta a plazo más largo. La reacción aguda necesita niveles más altos de antiemético durante un periodo de aproximadamente 12 horas de administración, mientras que la forma retrasada necesita un nivel inferior durante días subsiguientes. Los parches de la presente invención pueden emplearse para proporcionar esta clase de régimen y, si se utilizan de manera individual, generalmente tenderán a proporcionar tal régimen.

Se apreciará que el término "parche" comprende cualquier construcción adhesiva adecuada para adherirse a y distribuir granisetron a la piel, y generalmente comprenderá una capa de respaldo con un adhesivo en un lado, cantidades fisiológicamente efectivas de granisetron cargándose, o pudiéndose cargar, en el adhesivo. La construcción puede estar en la forma de una cinta flexible que puede cortarse en porciones, por ejemplo.

En quimioterapia de dosis única, los antagonistas 5HT₃ se utilizan comúnmente para la prevención de vómito y náusea agudos asociados con la administración de la quimioterapia emetogénica. Aunque la eficacia de estos agentes en el establecimiento agudo es clara, la dosis más apropiada y la relación entre la eficacia y niveles de plasma no. Los estudios publicados también demuestran claramente la eficacia de antagonistas 5HT₃ (administrados con dexametasona) en vómito retrasado (Guillem *et al.*, 1998; Friedman *et al.*, 2000) pero de nuevo no dirigen los

asuntos de respuesta de dosis.

A pesar de la falta de información considerando su relevancia terapéutica, los perfiles de plasma aún son un marcador útil para demostrar la bioequivalencia cuando se cambia la forma de dosificación.

- 5 La mayoría de las formas de dosificación (inyecciones, tabletas y jarabes orales) de los antagonistas $5HT_3$ resultan en perfiles de plasma típicos de suministro de medicamento pulsátil, es decir, valores T_{max} bajos y valores C_{max} relativamente altos seguidos por las reducciones en niveles de plasma concomitantes con la vida media del medicamento.

- 10 El régimen de granisetron más común en quimioterapia es una dosis inicial de 1 o 2 mg antes del tratamiento para la prevención de vómito agudo, seguido por una dosis diaria de 2 mg por 3 a 5 días en combinación con dexametasona, para la prevención de vómito retrasado. La dosificación dos veces al día continua de 1 mg en pacientes con cáncer
- 15 (Physicians Desk Reference, 2001) produce niveles en plasma máximos, promedio de 6 ng/ml y un valor de espacio de 0.52 L/hr/kg. Para un paciente de 60 kg estos datos indican que un flujo de aproximadamente 190 µg/h de un parche transdérmico sería suficiente para mantener los niveles de plasma de 6 ng/ml. Sin embargo, el mantenimiento de los
- 20 niveles de plasma en estos valores C_{max} no se requiere para eficacia en vómito retrasado (Cupissol et al., 1993) y el nivel de plasma terapéutico requerido mínimo en vómito agudo no se conoce.

El nivel de plasma terapéutico, mínimo requerido para uso

11/1/98

eficaz de cualquier medicamento se valora idealmente por estudios de infusión IV prolongados, titulados acoplados a la respuesta clínica en los pacientes. La infusión IV continua de granisetron a una velocidad de solamente 40 $\mu\text{g/h}$ se ha mostrado (Kalaycio et al., 1998) para aliviar el
5 vómito retrasado en pacientes con cáncer, sugiriendo que el mantenimiento de un nivel de plasma inferior (aproximadamente 1.5 ng/ml) puede ser más apropiado en este aspecto.

La limitación principal de un parche en este establecimiento es el retraso para lograr los niveles de plasma apropiados para eficacia.
10 Aunque los valores T_{max} asociados con granisetron oral son aproximadamente 2 horas, aquellos asociados con su administración transdérmica son generalmente más largos. Los niveles asociados con los parches de la presente invención pueden comenzar ya a mostrar eficacia por aproximadamente 2 horas, de manera que los parches de la invención
15 pueden ser útiles en el tratamiento de vómito agudo.

En general, los parches de la invención se aplican preferentemente al paciente entre 2 y 48 horas antes del tratamiento, con un periodo de entre 6 y 24 horas siendo más preferido. Los buenos resultados se ven cuando el parche se aplica entre 12 y 16 horas antes del
20 tratamiento, por ejemplo.

En el contexto de náusea y vómito, se apreciará que los parches de la invención son adecuados para el tratamiento de cualquier forma de náusea y vómito asociado con la activación de los receptores 5-

10

HT₃. Tales condiciones se asocian generalmente con terapia de cáncer, incluyendo radioterapia, terapia multi-día, terapia fraccionada, y terapia de cáncer terminal, cada una de las cuales se contempla individualmente por la presente invención. Otras formas de terapia de cáncer también se contemplan por la invención, incluyendo aquellas ejemplificadas en la presente.

Aunque se desea proporcionar un alto nivel continuo de granisetron, entonces los parches pueden aplicarse dos veces al día, por ejemplo, o tan frecuente como se indica por el médico experto.

10 Los niveles de granisetron pueden ser hasta aproximadamente 10% en peso aunque, en DuroTak 387-2287, un adhesivo proporcionado por National Starch, 8% p/p es generalmente más alto que el preferido, ya que puede ocurrir la cristalización. De esta manera, en los adhesivos preferidos de la invención, los niveles de granisetron son por debajo de 15 aproximadamente 8% p/p. Se prefiere proporcionar niveles de granisetron arriba de 4%, y preferentemente arriba de 5% p/p. Es particularmente preferido proporcionar niveles entre 6% y 7% p/p. En adhesivo preferido, no se observa cristalización en parches conteniendo hasta 7.7% después de un mes. La concentración de granisetron en el parche es entre 6 y 8%, 20 pero es sujeto a tales consideraciones como la edad y peso del paciente, así como también la condición física y otros tratamiento concomitantes o terapias, niveles adecuados de granisetron determinándose fácilmente por el médico experto. Un nivel preferido es actualmente 6% p/p.

41A

Se prefiere generalmente evitar la cristalización de granisetron en los parches de la presente invención, pertenecientes a las consideraciones de costo. Sin embargo, la cristalización fácilmente proporciona un recipiente de medicamento, que puede disolverse en el parche, de donde puede distribuirse al paciente, una vez que el parche se ha agotado, al menos parcialmente, de los niveles iniciales de granisetron. Donde un parche se propone para rápido suministro inmediato, por ejemplo, entonces la cristalización no proporciona ventaja, y se agrega a los costos de producción.

10 También se apreciará que el tamaño del parche puede ser cualquiera que sea adecuado. En general, los parches de hasta aproximadamente 100 cm², o mayores, son adecuados para suministrar cantidades efectivas de granisetron al paciente. Si tal tamaño se desea, entonces este puede lograrse por el uso de un parche, que puede tener cualquier forma deseada, tal como redonda o cuadrada y que puede perforarse, por ejemplo, o dos o más parches pueden utilizarse. También se apreciará que el tratamiento puede iniciar con uno o más parches al área total deseada, y que los niveles de granisetron pueden mantenerse entonces por aplicación regular de parches más pequeños en intervalos
15
20 fácilmente determinados por el médico experto, por ejemplo.

En general, en una carga de aproximadamente 6% p/p de granisetron, se ha encontrado que un parche de tamaño adecuado es entre 10 y 100 cm², más preferentemente entre 15 y 50 cm², con un parche de

20

aproximadamente 40 cm² generalmente proporcionado los niveles de plasma equivalentes de una tableta conteniendo 1 mg de granisetron. Se apreciará que los parches pueden proporcionarse en tamaños variables, o pueden cortarse al tamaño, y que el tamaño y carga se determinan
5 fácilmente por el medico experto y determinarán grandemente los niveles de plasma deseados.

También es una ventaja de la presente invención que el flujo del parche es tan grande que los parches pequeños se emplean fácilmente para efecto substancial, y que los parches grandes, tales como aquellos
10 descritos en WO 98/53815, no son generalmente necesarios, al menos que flujos muy grandes se requieran, por ejemplo.

Los grupos polares en las cadenas de polímero de adhesivos tienen el beneficio agregado de incrementar la adhesión a la piel. La inclusión de tales grupos también incrementa las opciones de formulación
15 ya que permite que la degradación de los adhesivos se logre si se requiere, mejorando así la cohesión de la matriz adhesiva en términos de estabilidad tridimensional.

Se apreciará que los parches de la presente invención pueden comprender componentes diferentes al adhesivo y granisetron. Los
20 respaldos adecuados, por ejemplo, se describen a continuación. Pueden tener cualquier forma adecuada, y pueden estar en la forma de películas o materiales, por ejemplo. Las películas pueden seleccionarse para capacidad de respiración y/o sus propiedades oclusivas. Es posible

21

utilizar películas metalizadas, pero es generalmente preferido utilizar plásticos, tal como tereftalato de polietileno (PET). Los materiales pueden seleccionarse de tejido y no tejido, con no tejidos proporcionado generalmente un mayor grado de flexibilidad. Tales materiales
5 generalmente son altamente porosos, y se prefiere impregnarlos con una sustancia a prueba de medicamento y, opcionalmente, una sustancia a prueba de agua, como se conocen bien en la materia.

El adhesivo se proporciona generalmente como una capa, que es preferentemente laminada directamente sobre el respaldo, aunque el
10 respaldo por sí mismo puede ser multilaminado. El adhesivo es adecuado para adherirse directamente a la mayoría de los respaldos, pero puede ser necesario, o deseable, en algunos casos, proporcionar medios adicionales para que el adhesivo se asegure al respaldo, tal como por una capa de degradación.

15 Aunque generalmente no es preferido o necesario incorporar otros ingredientes en los adhesivos de la presente invención, se apreciará que los formulantes extras pueden agregarse según se desee y que ciertas formulaciones o condiciones pueden beneficiarse de otros ingredientes. Por ejemplo, la adición de aceites vegetales puede utilizarse para
20 aumentar además liberación temprana, ejemplos adecuados incluyendo aceite de coco y aceite de cacahuete. Tales ingredientes como suavizantes y adhesivos también pueden incluirse, pero generalmente se prefiere minimizar tales ingredientes.

22

Los parches de la presente invención también son útiles en el tratamiento de vómito asociado con quimioterapia fraccionada. Los regímenes de quimioterapia fraccionada incluyen administrar quimioterapia en días sucesivos a tasas diarias reducidas, que se proponen reducir los efectos secundarios e incrementar la eficacia. Desafortunadamente, los efectos secundarios asociados con quimioterapia fraccionada aún incluyen náusea y vómito substanciales y por lo tanto los antagonistas 5-HT₃, incluyendo granisetron, también se utilizan en estos regímenes de tratamiento. La quimioterapia fraccionada se da usualmente durante un periodo de cinco días (aunque esto puede variar) y los síntomas asociados de náusea y vómito se previenen por las dosis diarias de anti-eméticos, en el caso de granisetron que es generalmente 2 mg por día. Por lo tanto, el patrón de administración es similar a aquel para la prevención del vómito retrasado y agudo asociado con quimioterapia de dosis única. Los parches para proteger contra náusea y vómito asociados con quimioterapia fraccionada pueden construirse de manera adecuada para suministrar niveles consistentemente más altos de medicamento que para el tratamiento de quimioterapia de dosis única, y que es se logra fácilmente por manipulación del área de parche y dosis de carga.

Los parches de la invención también pueden utilizarse en el tratamiento y profilaxis de vómito y náusea post-operativos (PONV). Se apreciará que, cuando se utilizan en la presente, el tratamiento incluyen profilaxis, donde sea apropiado. PONV permanece como una experiencia

23
N

no placentera y frecuente para pacientes que experimentan cirugía. En promedio, 20 a 30 por ciento de sujetos quirúrgicos sufren de síntomas PONV, dependiendo de los factores del sujeto individual, tipo y duración de anestesia y tipo de cirugía. PONV puede resultar en la deshidratación, desequilibrios de electrolito, prolongación de permanencia en el cuarto de recuperación, admisiones no anticipadas en el hospital y pérdida de trabajo. Como con el tratamiento vómito y náusea inducidos por quimioterapia, la adición de dexametasona al régimen mejora la eficacia del régimen.

10 Los regímenes usuales para prevenir el vómito y náusea post-operativa son administraciones únicas de antagonistas $5HT_3$, inmediatamente pre o post-cirugía. Tales dosis pueden reemplazarse por un parche transdérmico aplicado antes de la cirugía, en vista de avances recientes en el entendimiento de reducciones posibles en la dosis

15 requerida de granisetron para la prevención de vómito y náusea post-operativos. En un estudio, los datos clínicos sugieren que granisetron fue efectivo en la prevención de vómito y náusea post-operativos a dosis tan bajas como 0.1 mg, tales dosis pueden distribuirse fácilmente por los parches de la invención.

20 Otras indicaciones son como se indican arriba, e incluyen: prurito, el tratamiento y profilaxis de fibromialgia y dolor asociado con la misma, migraña, ansiedad, desordenes sicóticos y cognoscitivos, depresión, esquizofrenia, psicosis en depresión postnatal, síndrome

irritable del intestino, alcoholismo, aliento perturbado por sueño obstructivo, enfermedad de movimiento, pérdida de función cognoscitiva tal como Alzheimer, incontinencia urinaria, disquinesia, lupus eritematoso sistémico, prurito inducido por medicamento, eyaculación prematura, desordenes alimenticios, desorden compulsivo obsesivo, desordenes de motilidad gástrica (diarrea), síndrome de fatiga crónica, dispepsia y dependencia de cocaína.

La presente invención se ilustra además por los siguientes Ejemplos no limitantes y las Figuras acompañantes, en donde:

10 La figura 1 representa la impregnación en piel de murino *in vitro* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de granisetron de formulaciones al 3% de granisetron en varios adhesivos;

La figura 2 muestra impregnación en piel de murino *in vitro* de granisetron de formulación de diferente funcionalidad de polímero adhesivo.

La figura 3 muestra impregnación en piel humana *in vitro* de granisetron de un adhesivo preferido;

La figura 4 muestra impregnación en piel humana *in vitro* moldeada y experimental de granisetron de un adhesivo preferido;

20 La figura 5 muestra perfiles de plasma de granisetron simulados de un parche de 10 cm^2 en comparación con el perfil de plasma experimental en estado fijo; y

La figura 6 muestra el nivel de plasma promedio de granisetron

después de la aplicación de un parche único de 15 cm² a voluntarios humanos.

EJEMPLO 1

- 5 Para examinar la posibilidad de incorporar granisetron en adhesivos que contienen monómeros nucleofílicos, el medicamento se formula en cuatro diferentes adhesivos National Starch. Como se enlista en la Tabla 1, uno de estos adhesivos contiene polímeros sin funcionalidad, dos polímeros contenidos con funcionalidad ácida y la
- 10 cuarta funcionalidad de hidroxilo.

Tabla 1

~ Aumentador de flujo.

15

Adhesivo	Composición química	Grupos funcionales	~% Monómero funcional
DT 4098	acrilato-vinilacrilato	Ninguno	0
DT 2052	acrilato-vinilacrilato	COOH	5
DT 2353	acrilato	COOH	5
DT 2287	acrilato-vinilacrilato	OH	5

"~% Monómero Funcional" indica el nivel aproximado de monómero que contiene OH o ácido (p/p) utilizado en la preparación del adhesivo, dentro de una tolerancia al 10%.

20

La figura 1 acompañante representa la impregnación en piel de murino *in vitro* (µg/cm²) de granisetron de formulaciones al 3% de granisetron en los adhesivos enlistados en la Tabla 1. Cada una de estas formulaciones se produce en un peso de revestimiento de 85 g/m² para dar

una carga de medicamento de aproximadamente $260 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). La cristalización no se observa en ninguno de los dispositivos fabricados.

La Tabla 2 muestra los niveles de impregnación de las diversas formulaciones en diversos intervalos de tiempo, y muestra niveles de flujo de DT 2287 30x mayores a aquellos obtenidos con DT 4098 electroneutral y no nucleofílico. La razón de la convergencia en niveles más altos pertenece a la depleción de medicamento del adhesivo en DT 2287

Tabla 2

Adhesivo	Grupos funcionales	Impregnación ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)					
		3	6	12	24	36	48
DT 4098	Ninguno	1	2.9	13.4	48.5	n/s	129.8
DT 2052	COOH	0.8	2.3	16.1	15.9	24.8	33.3
DT 2353	COOH	0.3	0.8	1.7	3.7	5.4	7.2
DT 2287	OH	31.7	92.0	170.8	256.6	282.4	290.4

La impregnación de los adhesivos conteniendo porciones ácidas fue muy inferior a aquella del adhesivo sin funcionalidad.

La Tabla 3 muestra los mismos datos que en la Tabla 2, pero se trata para permitir el flujo promedio.

Tabla 3

Adhesivo	Grupos funcionales	Flujo promedio ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)					
		3	6	12	24	36	48
DT 4098	Ninguno	0.33	0.48	1.1	2.0	-	2.7
DT 2052	COOH	0.27	0.38	1.3	0.66	0.69	0.69
DT 2353	COOH	0.10	0.13	0.14	0.15	0.15	0.15
DT 2287	OH	10.6	15.3	14.2	10.7	7.8	6.05

La Tabla 4 muestra los mismos datos, pero muestra flujo

2A
27

absoluto, que se toma como el gradiente en el punto de tiempo seleccionado, y resalta además la superioridad de los parches de la invención durante las seis horas iniciales. Los parches con carga substancialmente más alta podría esperarse que suministre dosis más alta por más tiempo.

Tabla 4

Adhesivo	Grupos funcionales	Flujo absoluto ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)					
		3	6	12	24	36	48
DT 4098	Ninguno	0.33	0.63	1.8	2.9	-	3.3
DT 2052	COOH	0.27	0.50	2.3	-	0.74	0.71
DT 2353	COOH	0.10	0.17	0.15	0.17	0.15	0.15
DT 2287	OH	10.6	20.1	13.1	7.2	2.2	0.67

Un grado sorprendentemente alto de impregnación de granisetrón del adhesivo conteniendo grupos hidroxilo se observa (figura 1). El flujo de esta formulación fue suficientemente alto para agotar al dispositivo de granisetrón después de solamente 24 horas (como se indica por la nivelación de la curva de impregnación para la formulación DT 2287 en la figura 1). Esta depleción completa indica que es muy improbable que cualquier interacción duradera ocurra entre el medicamento y este adhesivo. La depleción relativa, en los términos de %, de las formulaciones examinadas durante un periodo de 24 horas se representa en la figura 2, que muestra impregnación en piel de murino *in vitro* (% de dosis aplicada) de granisetrón de formulaciones de diferente funcionalidad de polímero adhesivo, y claramente muestra la eficiencia sorprendente de la formulación DT 2287.

28
28

EJEMPLO 2

La estabilidad del medicamento en la mejor formulación del Ejemplo 1 se investiga.

Los datos de estabilidad para los parches formulados en DT 2287 y almacenados a tres temperaturas por seis semanas se muestran en la Tabla 5. No se observa reducción en contenido de granisetron de los parches indicando que, aún bajo condiciones aceleradas a 40°C, el medicamento es estable en estos dispositivos.

Tabla 5

10

Temperatura de almacenamiento	Periodo de almacenamiento	% Granisetron
40°C	6 semanas	99.3
25°C	6 semanas	99.4
5°C	6 semanas	99.4
Estándar		99.5

La figura 3 muestra impregnación en piel humana *in vitro* de granisetron de adhesivo DT 387-2287 (n=4), y representa los usos de una formulación de granisetron al 8% revestida a un peso de 110 g/m². Esto iguala una carga de granisetron de aproximadamente 880 µg/cm². Después de 96 horas la impregnación total montada a aproximadamente 600 µg/cm² que iguala a aproximadamente 70% de la carga de parche. Aunque la preparación se nivela después de 96 horas, se asume que el parche continuaría suministrando medicamento por otras 24 horas.

20

La figura 4 es un diagrama del gradiente de la figura 1 contra tiempo, es decir, una representación de flujo contra tiempo. La figura 4

29
27

muestra impregnación en piel humana *in vitro* modelada y experimental de granisetron de adhesivo DT 2287 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$). Este perfil de flujo se modela y utiliza como una entrada de un modelo farmacocinético simple (en base a los datos PK de pacientes) para predecir el desempeño *in vivo* de un parche de 10 cm^2 como se muestra en la figura 5.

La figura 5 muestra perfiles de plasma de granisetron simulados de un parche de 10 cm^2 en comparación con perfil de plasma experimental en estado fijo después de la administración oral repetida de 1 mg de granisetron en pacientes.

Los datos en la figura 3 son indicativos de que la formulación suministrará medicamento durante varios días y es adecuada para un periodo de cinco días, tal como aquel durante el cual se prescribe frecuentemente granisetron. La figura 3 también muestra el efecto predicho de aplicar el parche transdérmico en diferentes tiempos, es decir, antes de la quimioterapia, y demuestra como tal dispositivo puede utilizarse en la practica para proteger contra vómito retrasado y agudo así como también vómito asociado con quimioterapia fraccionada.

EJEMPLO 3

Suministro Sostenido de Granisetron, *In vivo*, en Hombres

Preparación de parches

Los parches de granisetron se fabrican de una solución de revestimiento preparada de la siguiente manera:

1. El contenido sólido de DT 387-2287 se determina y el

30
7/

adhesivo diluido con etilacetato al límite de especificación inferior de 49%. La solución se mezcla entonces por un agitador por 15 minutos.

2. Base de granisetron se disuelve en dimetilacetamida (DMA) hasta que una solución transparente (aproximadamente 67 mg/ml) se obtiene.

3. La solución adhesiva obtenida de 1 de arriba se mezcla con la solución de granisetron obtenida de 2.

El objetivo del proceso de revestimiento fue obtener un laminado con un peso de área de 110g/sqm, un bajo nivel de solventes residuales y limitar la cantidad de degradación del medicamento durante el secado del laminado.

La solución de revestimiento se reviste sobre el forro de liberación (FL2000 100µm) para lograr un peso de área de 110g/sqm. Esto se lamina subsecuentemente con la hoja de respaldo Hostaphan MN 15 MED. La fabricación y estabilidad de la solución de revestimiento no poseen problemas. Las soluciones placebo y activas se revisten fácilmente logrando el peso de área requerido de 110g/sqm. Buenos resultados se obtienen, revistiendo a 90°C con una velocidad de revestimiento de 0.1m/min. Los parches (15cm²) se perforan del laminado y empacan en bolsas de aluminio. Cada parche de 15cm² contuvo 6% p/p de granisetron en adhesivo (una carga total de aproximadamente 10 mg por parche o 660 µg/cm²).

31
27

Un estudio de fase I en voluntarios humanos se conduce para valorar la biodisponibilidad sistémica de granisetron del parche junto con la tolerancia sistémica y local del dispositivo. Los parches se aplican a los abdomenes de los voluntarios por un periodo de 5 días (120 horas) y muestras sanguíneas tomadas durante el periodo de aplicación. Los resultados se muestran en la Tabla 6 y en la figura 6, mostrando el nivel de plasma promedio de granisetron después de la aplicación de un parche de 15 cm² único a voluntarios humanos (n=11).

Tabla 6

Sujeto	AUC ₍₀₋₁₃₂₎ (h.ng.ml)	C _{max} (ng/ml)
Promedio	148	1.9
SD	117	1.3
%CV	79	72
Promedio geométrico	114	1.5
Promedio geométrico, %CV	88	72

AUC= área bajo la curva de tiempo cero a 132 horas

C_{max}=concentración máxima lograda.

SD=desviación estándar

%CV=por ciento de coeficiente de variación

Ad (f. 2)

-table

2.6

Los datos en la figura 6 son niveles de plasma de granisetron obtenido al tomar muestras de los voluntarios.

El estudio demuestra la biodisponibilidad sostenida de granisetron a través de un parche transdérmico de 15cm². El parche demuestra bajo potencial de irritación dérmica y adhesión aceptable. El parche de granisetron fue seguro y se tolera bien en todos los sujetos, tanto local como sistémicamente.

Tomando los datos *in vivo* del estudio de voluntarios humanos

32
27

utilizando un parche de 15cm², y tomando en consideración un análisis farmacocinético y comparación con C_{max} conocido (3.6 ng/ml) en voluntarios humanos, después de una administración única de una tableta de 1 mg de granisetron (Physicians Desk Reference, entrada para Kytril),

5 se concluye que un parche ligeramente más grande, en la región de 40 cm², suministraría niveles apropiados de granisetron para eficacia óptima. Un parche de esta área es fácilmente aceptable. Se entenderá que el tamaño del parche puede determinarse de acuerdo con los requerimientos del paciente y la experiencia del practicante, y que los parches tanto más

10 pequeños como más grandes a 40 cm² pueden emplearse, según se desee.

33
N

Referencias

Porzio G, Aielli F, Narducci F, Cannita K, Piccolo D, Marchetti P. Pruritus in a patient with advanced cancer successfully treated with continuous infusion of granisetron. Support Care Cancer. (2004) Jan 21.

5

Biswas BN and Rudra A. Comparison of granisetron and granisetron plus dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol. Scand. 47, 79-83 (2003).

10

The, GK, Prins J, , Bleijenberg, G, , van der Meer, J. W., Neth. J. Med. , 2003, Sep; 6169) : 285-9.

15

Cupissol D, Bressolle F, Adenis L, Carmichael J, Bessell E, Allen A, Wargenau M, and Roman D. Evaluation of the bioequivalence of tablet and capsule formulations of granisetron in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for a malignant disease. J. Pharm. Sci. 82,1281-1284 (1993).

20

Friedman CJ, Burris HAI, Yocom K Blackburn LM and Gruben. Oral granisetron for the prevention of acute late onset nausea and vomiting in patients treated with moderately emetogenic chemotherapy. Oncologist 5,136-143 (2000).

Gralla RJ, Osaba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, Clark-Snow R, Gill DP, Groshen S, Grunberg S, Koeller JM, Morrow GR, Perez EA, Silber JH, and Pfister DG. Recommendations for the use of antiemetics : evidence-based, clinical practice guidelines. J. of Clinical Oncology. 17, 2971-2994 (1999).

Guillem V, Carrato A, Rifa J. High efficacy of oral granisetron in the total control of cyclophosphamide-induced prolonged emesis. Proceedings of American Society of Oncology, 17, 46 (1998).

Haus U, Varga B, Stratz T, Spath M, Muller W. Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain. Scand. J. Rheumatol. 113,55-8 (2000).

Kalaycio M, Mendez Z, Pohlman B, Overmoyer B, Boparai N, Jones E, and Bolwell B. Continuous-infusion granisetron compared to ondansetron for the prevention of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 124, 265-269 (1998).

Macciocchi A, Chernoff SB and Gallagher SC. A phase II dose-ranging study to assess single intravenous doses of palonosetron for the

35
✓

prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting. Proceedings of American Society of Oncology, 21,1480 (2002).

Noble A, Bremer K, Goedhals L, Cupissol D and Dilly SG. A double-blind, randomised, crossover comparison of granisetron and ondansetron in 5-day fractionated chemotherapy: assessment of efficacy, safety and patient preference. Eur. J. Cancer. 30,1083-1088 (1994).

Physicians Desk Reference (2001). Entry for Kytril®

- 10 VanDenBerg CM, Kazmi Y, Stewart J, Weidler DJ, Tenjarla SN, Ward ES, Jann MW. Pharmacokinetics of three formulations of ondansetron hydrochloride in healthy volunteers: 24-mg oral tablet, rectal suppository, and i. v. infusion. Am. J. Health Syst.Pharm. 57, 1046-50 (2000)
- 15 de Wit R, Beijnen JH, van Tellingen O, Schellen JH, de Boer-Dennert M, Verweij J. Pharmacokinetic profile and clinical efficacy of a once-daily ondansetron suppository in cyclophosphamide-induced emesis: a double blind comparative study with ondansetron tablets. Br. J. Cancer 74,323-6 (1996).

36
17

REIVINDICACIONES

1. Un parche adhesivo adecuado para la administración transdérmica de granisetron, en donde el adhesivo es un adhesivo acrílico conteniendo porciones de hidroxilo no ácido, una cantidad fisiológicamente efectiva de granisetron cargándose en el adhesivo.
2. Un parche según la reivindicación 1, caracterizado porque las porciones de hidroxilo no ácido se proporcionan por comonomeros adecuadamente seleccionados.
3. Un parche según la reivindicación 2, caracterizado porque los comonomeros seleccionados se seleccionan de metacrilatos y acrilatos substituidos.
4. Un parche según la reivindicación 3, caracterizado porque el acrilato se selecciona de los acrilatos de hidroxipropilo, hidroxietilo e hidroximetilo.
5. Un parche según la reivindicación 3, caracterizado porque el metacrilato se selecciona de los metacrilatos de hidroxietilo e hidroximetilo.
6. Un parche según cualquier reivindicación precedente, que es sensible a presión.
7. Un parche según cualquier reivindicación precedente, conteniendo una cantidad principal de un monómero de acrilato primario.
8. Un parche según la reivindicación 7, caracterizado porque el monómero de acrilato primario es ya sea acrilato de 2-etilhexilo

33

o acrilato de butilo.

9. Un parche según cualquier reivindicación precedente, adaptado para proporcionar una cantidad farmacológicamente efectiva de granisetron después de aproximadamente 2 horas.

5 10. Un parche según cualquier reivindicación precedente, comprendiendo hasta aproximadamente 10% en peso de granisetron.

11. Un parche según la reivindicación 10, teniendo menos del 8% p/p de granisetron.

10 12. Un parche según cualquier reivindicación precedente, teniendo un nivel de granisetron arriba de 4% p/p.

13. Un parche según la reivindicación 10, teniendo un nivel de entre 6% y 7% p/p de granisetron.

15 14. Un parche según cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque no se observa cristalización después de un mes de almacenamiento a presión y temperatura ambiente.

15. Un parche según cualquier reivindicación precedente, para el tratamiento de vómito químicamente inducido.

16. Un parche según la reivindicación 15, caracterizado porque el vómito es agudo.

20 17. Un parche según la reivindicación 15, caracterizado porque el vómito es retrasado.

18. Un parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento de vómito asociado con quimioterapia fraccionada.

30
11

19. Un parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento o profilaxis de vómito y náusea postoperatorios.

20. Un parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento o profilaxis de vómito y náusea asociados con radioterapia.

21. Un parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento o profilaxis de vómito y náusea asociados con terapia de cáncer fraccionada.

22. Un parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento o profilaxis de una condición seleccionada de: prurito, fibromialgia y dolor asociado con la misma, migraña, ansiedad, desordenes sicóticos y cognoscitivos, depresión, esquizofrenia, psicosis en depresión postnatal, síndrome irritable del intestino, alcoholismo, aliento perturbado por sueño obstructivo, enfermedad de movimiento, pérdida de función cognoscitiva tal como Alzheimer, incontinencia urinaria, disquinesia, lupus eritematoso sistémico, prurito inducido por medicamento, eyaculación prematura, desordenes alimenticios, desorden compulsivo obsesivo, desordenes de motilidad gástrica, síndrome de fatiga crónica, dispepsia y dependencia de cocaína.

23. Un parche según cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque el adhesivo se carga con entre 3 y 12% p/p de granisetron.

24. Un parche según la reivindicación 23, caracterizado

39
X
J

porque el adhesivo se carga con entre 4 y 10% p/p de granisetron.

25. Un parche según la reivindicación 23, caracterizado porque el adhesivo se carga con entre 5 y 8% p/p de granisetron

26. Un parche según cualquier reivindicación precedente, no
5 incorporando plastificantes o intensificadores de impregnación.

27. Un parche según cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque a una carga adhesiva de 6% p/p de granisetron, el adhesivo tiene un área de superficie de entre 10 y 100 cm².

28. Un parche según la reivindicación 27, caracterizado
10 porque el adhesivo tiene un área de superficie de entre 15 y 50 cm².

29. Un método para el tratamiento de una condición asociada con actividad del receptor 5-HT₃ en un paciente en necesidad del mismo, comprendiendo administrar un parche adhesivo según cualquier reivindicación precedente a la piel del paciente.

1/3

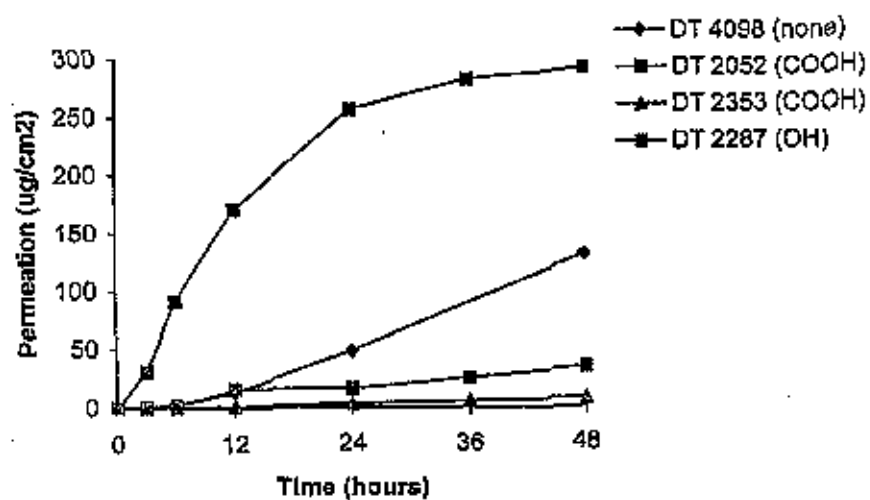


Fig. 1

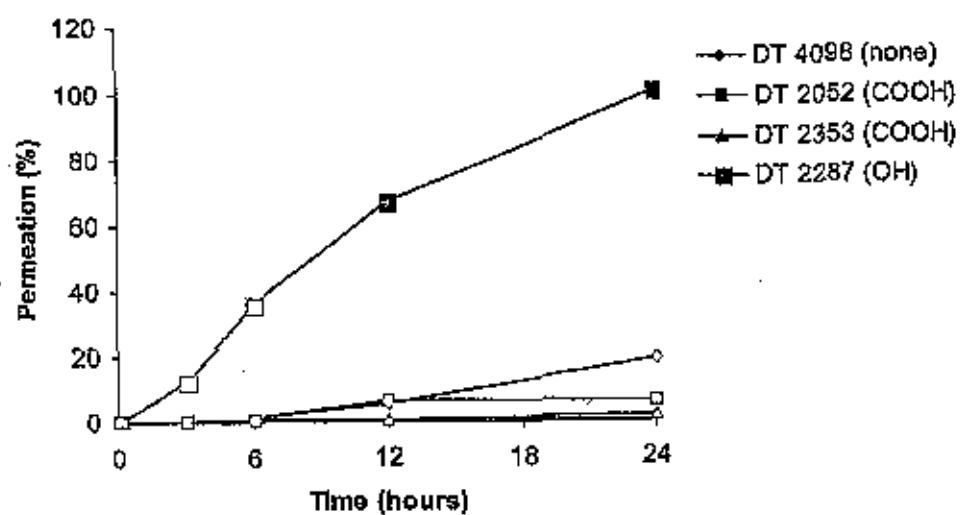


Fig. 2

3/3

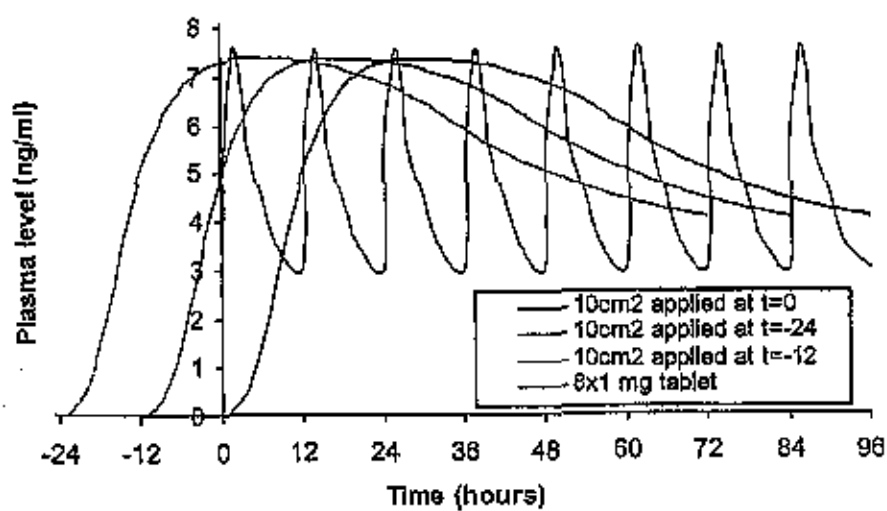


Fig. 5

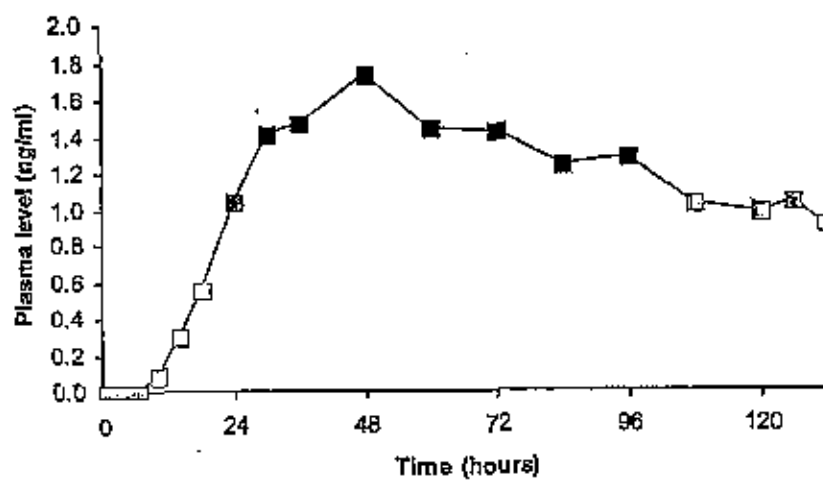


Fig. 6

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

44

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Indicación : 05077560-00000000 Fecha: 00
Fecha (AMD): 2000-08-05 16:03:22
Formato : 000 PRESENTES D 1 REGISTRO/ 011 PRESENTES

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Indicación : 05077560-00000000 Fecha: 00
Fecha (AMD): 2000-08-05 16:03:22
Formato : 011 PRESENTES D/ 019 PRESENTES 011 PRESENTES
Dependencia: 0003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

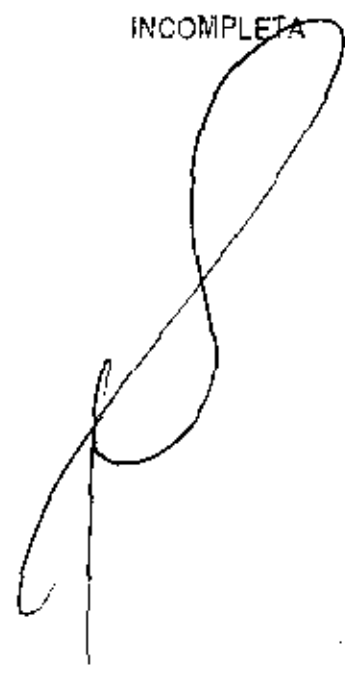
REQUISITOS NECESARIOS PARA

ION DE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:



45

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN

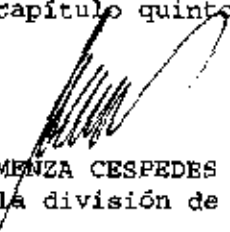
REFERENCIA	Radicación No.	5 77560
	Solicitud internacional	GB2004/000403
	Fecha inicio fase nacional	05/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	0208

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 JUL 2005
adpall