



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

QF

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD **PCT**
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

09-41709

54. TÍTULO

CAPSULAS BLANDAS QUE COMPRENDEN CLORHIDRATO DE

PALONOSETRON QUE TIENEN ESTABILIDAD MEJORADA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

HELSINN HEALTHCARE S.A.

DOMICILIO

74. APODERADO

EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P-10)

Can
2-03-2009



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-041709- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:13:28 Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

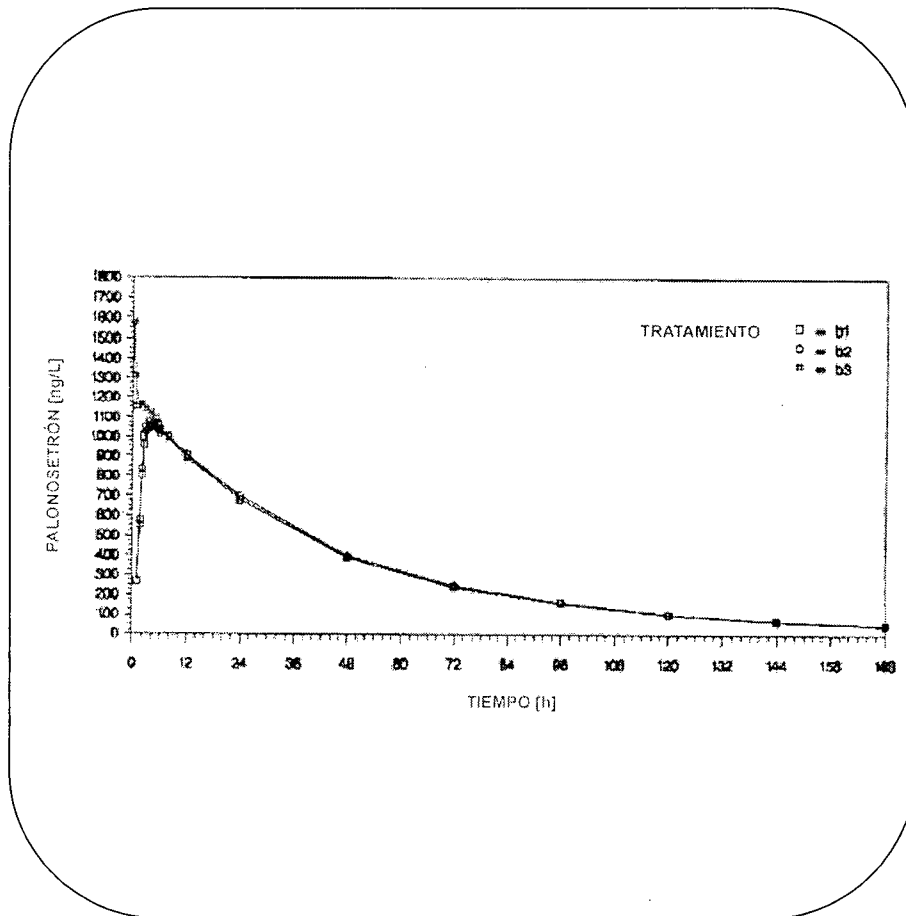
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: HELSINN HEALTHCARE S.A. sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza. Dirección: P. O. Box 357, 6915 Pambio-Noranco, Suiza Domicilio: Pambio-Noranco, Suiza		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Daniele BONADEO Via Ronco Capo Caccia 32, 21030 Casalzuigno, Varese, Italia 3. Enrico BRAGLIA Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano-Pazzallo, Suiza 2. Giorgio CALDERARI Via Scer, 6862 Rancate, Suiza 4. Riccardo BRAGLIA Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano-Pazzallo, Suiza		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2007/009098</u> Fecha: <u>19 de octubre de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/049552 A1</u> Fecha: <u>2 de mayo de 2008</u>			
6 Título (54) <u>CÁPSULAS BLANDAS QUE COMPRENDEN CLORHIDRATO DE PALONOSETRON QUE TIENEN ESTABILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD MEJORADA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 009/048</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐ <u>US</u>	<u>24 de octubre de 2006</u>	<u>60/854,342</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>09-27,650</u>		Fecha: <u>14 de abril de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-27,633</u>		Fecha: <u>14 de abril de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-26,819</u>		Fecha: <u>6 de abril de 2009</u>
	Comprobante de pago No.: <u>09-21,269</u>		Fecha: <u>17 de marzo de 2009</u>

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por \$300.000,00 por 12 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ 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 del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/049552 A1

Descripción:

Páginas 27 en el idioma original

Páginas 40 en español

Reivindicaciones: Número (s) 27

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
LA FASE INTERNACIONAL**

4

14801
ts 6120



Members of the Notaries' Society

To all to whom these presents shall come:

I, GEOFFREY ST. CLAIR CORNWALL, a Notary Public in and for the Island of Jersey, British Channel Islands, by virtue of a Faculty granted to me on the third day of April in the year of our Lord one thousand nine hundred and seventy-four by our most Reverend Father in God, Arthur Michael, Archbishop of Canterbury, registered by the Clerk of the Crown in Chancery on the sixth day of May in the said year and by the Ecclesiastical Court of the Island of Jersey by Act dated the twentieth day of May in the said year,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST

That the documents placed before me provide evidence that the signature set and subscribed at the foot of the hereunto annexed document is genuine, the same having been duly subscribed by Louise Audhlam-Gardiner of Lysaght & Co, 39 La Motte Street, St Helier, Jersey pursuant to a General Power of Attorney dated 22nd July 2005 given by Helsinn Healthcare SA a corporation organised under the laws of Switzerland of P.O. Box 357, CH-6915 Pambio-Noranco, Switzerland and is authorised to sign such document on its behalf.

IN FAITH AND TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office at St. Helier in the said Island (where revenue stamps are not used) this 19 day of August in the year of our Lord 2005.

In testimonio veritatis
Protocol Ref.:
2005/50940



Cornwall & Harman

Notaries
Public

12-14 David Place
St. Helier
JERSEY
JE2 4TD
Channel Islands

Telephone:
(44) (01) 534 760180

Fax:
(44) (01) 534 760128

E-mail:
geoff.cornwall@notary.je

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961/Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

BAILIWICK OF JERSEY

1. Country: Jersey, Channel Islands
Pays: Jersey, Iles de la Manche.

This public document/ Le présent acte public

2. Has been signed by **GEOFFREY ST C CORNWALL**
A été signé par

3. Acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
Agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **THE SAID NOTARY PUBLIC**
Est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. At St. Helier/à St. Helier 6 the/le

7. By Her Britannic Majesty's Lieutenant Governor of Jersey
Par le Lieutenant Gouverneur de Sa Majesté Britannique à Jersey

8. Number/sous No. **JYG-10222**

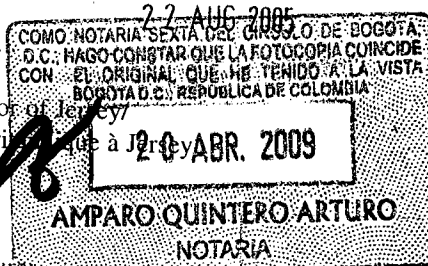
9. Stamp:
Timbre:



10 Signature:

For the Lieutenant Governor of Jersey/
Pour le Lieutenant Gouverneur de Jersey

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be sent to the consular section of the mission representing that country.



Representación, Ratificación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation, Ratification and Power-of-Arrowney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

HELSINN HEALTHCARE SA

domiciliado (s) en/of P.O. Box 357, CH-6915 Pambio-

Noranco, Switzerland

por el presente ratificamos las solicitudes de patente Nos. 05.074.968
y 05.082.107

presentadas por Emilio Ferrero
como agente oficioso ante División de Nuevas Creaciones

en Bogotá, Colombia
el 29 de julio y 18 de agosto de 2005

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes

hereby ratify the patent applications Nos. 05.074.968 and 05.082.107

filed without a Power of Arrowney by Emilio Ferrero
before Patent Office

in Bogotá, Colombia
on July 29 and August 18, 2005

and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in the case of their absence or of impediment. In such cases, the principal representative, or the first, or second alternate, or all of them, shall declare their intention not to act as representatives by means of a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointed representatives is to be indefinitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Arrowney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment

Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, diseños, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

6
of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 19th day of August 2005

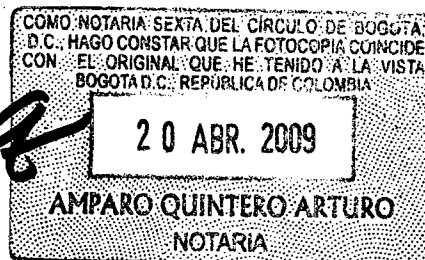
en/in St. Helier, Jersey

por/by Louise Audhlam-Gardiner (Authorised Signatory)

Firma

L. Gardiner

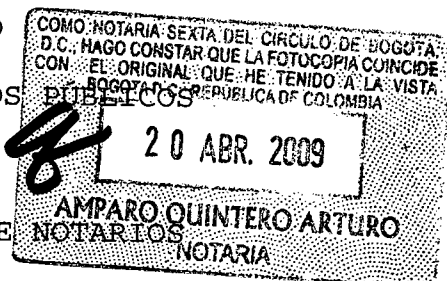
Signature



TRADUCCIÓN OFICIAL NÚMERO 123/2000 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DE LOS SELLOS Y AUTENTICACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN, RATIFICACIÓN Y PODER OTORGADO POR HELSINN HEALTHCARE SA DOMICILIADA EN P.O. BOX 357, CH-6915 PAMBIO-NORANCO, SUIZA, POR EL CUAL RATIFICAN LA SOLICITUDES DE PATENTE NÚMEROS 05.074.968 Y 05.082.107 PRESENTADAS POR EL DOCTOR EMILIO FERRERO ANTE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES BOGOTÁ, COLOMBIA LOS DIAS 29 DE JULIO Y 18 DE AGOSTO DE 2005 RESPECTIVAMENTE Y QUE IGUALMENTE OTORGAN PODER A LOS DOCTORES EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y GERMÁN CAVELIER, TPA 832. Dado y firmado hoy 19 de agosto del 2005 en St. Helier, Jersey. Firmado: Louise Audhlam-Gardiner (signatario autorizado)

MEMBRETE: ESCUDO
CORNWALL & HARMAN, NOTARIOS

MIEMBROS DE LA SOCIEDAD DE NOTARIOS



A quien corresponda:

Yo, Goeffrey St. Clair Cornwall, notario público para la isla de Jersey, Islas del Canal de la Mancha (British Channel Islands), por virtud de la facultad a mi otorgada el 3 de abril del año de nuestro Señor de 1974 el Reverendo Padre Arthur Michael, Arzobispo de Canterbury, registrado por el escribano de la Corona en la Cancillería el 6 de mayo de dicho año y por la Corte Eclesiástica de la Isla de Jersey por ley de fecha 20 de mayo de dicho año.

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y ATESTIGUO:

Que los documentos a mí mostrados dan prueba de que la firma fijada y suscrita al pie del documento adjunto es genuina, la cual fue debidamente suscrita por Louise Audhlam-Gardiner de Lysaght & Co, 39 La Motte Street, St Helier, Jersey, de acuerdo con un poder general de fecha 22 de julio de 2005 otorgado por Helsinn Healthcare SA, una sociedad organizada de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en P.O. Box 357, CH-6915 Pambio-Noranco, Suiza y está autorizada para firmar ese documento a su nombre.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, he firmado y fijado mi sello oficial en St Helier en dicha isla (donde no se usan estampillas de timbre), hoy 19 de agosto de 2005.

En testimonio de verdad,

Protocolo Ref: 2005/50940

Firma ilegible

SELLO: GEOFFREY ST. C. CORNWALL

NOTARIO PÚBLICO

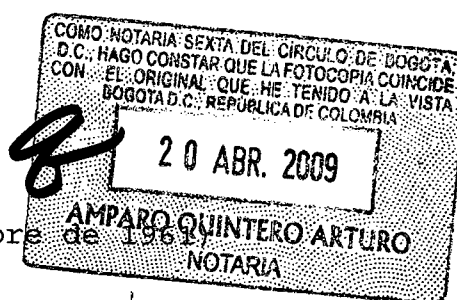
12-14 DAVID PLACE

ST. HELIER, JERSEY JE2 4TD

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

DOMINIO DE JERSEY



1. JERSEY, ISLAS DEL CANAL (CHANNEL ISLANDS)

Este documento público

2. ha sido firmado por GEOFFREY STC CORNWALL
3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO
4. lleva el sello de DICHO NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICADO

5. en ST. HELIER
6. el 22 de agosto de 2005
7. por el Vicegobernador de Jersey a nombre de su majestad británica

8. JYG 10222

9. Sello:

VICEGOBERNADOR, JERSEY

10. Firma: (ILEGIBLE)

A nombre del VICEGOBERNADOR DE JERSEY

Si este documento se va a usar en un país que no sea parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse ante la sección consular de la misión que representa ese país.

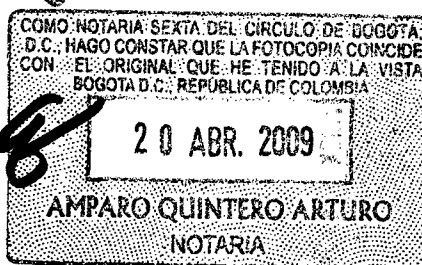
COLO-14871-841-001-9

WPCL002G ID 7051

Bogotá, 5 de septiembre de 2005.

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL INGLÉS
Res. 541. Febrero de 1990.

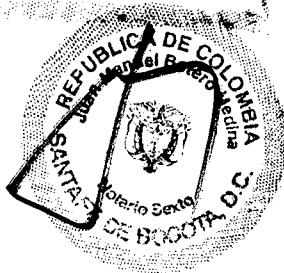


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Eduardo Calado Noguera

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 05 SEP 2005

CODEX JURIS CIVILIS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP -5 P 1:12

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

465328

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

20 ABR. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 May 2008 (02.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/049552 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/473 (2006.01)
A61K 9/66 (2006.01)

(74) Agent: LEISSLER-GERSTL, Gabriele; Hoefer & Partner, Pilgersheimer Strasse 20, 81543 München (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/009098

(22) International Filing Date: 19 October 2007 (19.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/854,342 24 October 2006 (24.10.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
HELSINN HEALTHCARE S.A. [CH/CH]; P.O. Box 357, CH-6915 Lugano/Pambio-Noranco (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BONADEO, Daniele** [IT/IT]; Via Ronco Capo Caccia, 32, I-21030 Casalzuigno, Varese (IT). **CALDERARI, Giorgio** [CH/CH]; Via Scer, CH-6862 Rancate (CH). **BRAGLIA, Enrico** [CH/CH]; Via Pian Scairolo, 9, CH-6912 Lugano-Pazzallo (CH). **BRAGLIA, Riccardo** [CH/CH]; Via Pian Scairolo, 9, CH-6912 Lugano-Pazzallo (CH).

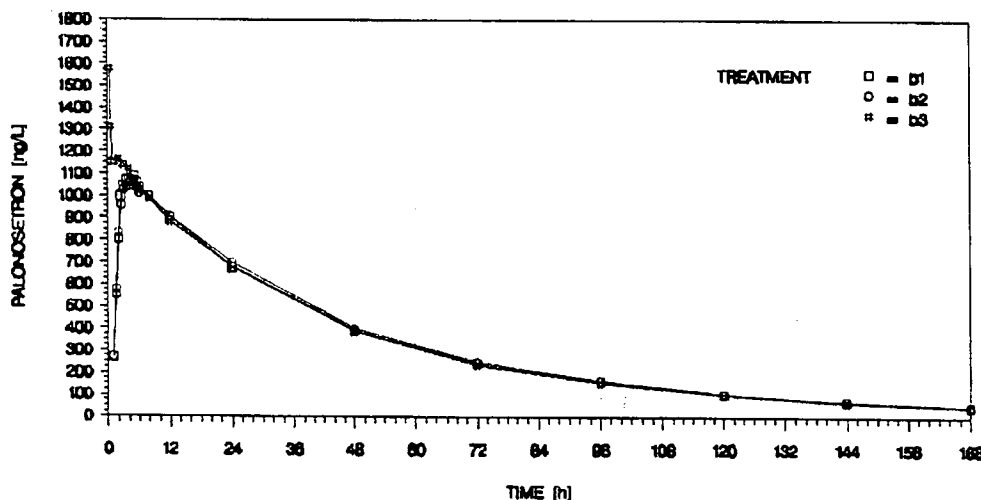
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: SOFT CAPSULES COMPRISING PALONOSETRON HYDROCHLORIDE HAVING IMPROVED STABILITY AND BIOAVAILABILITY



(57) Abstract: Provided are solid oral dosage forms of palonosetron hydrochloride, methods of using the dosage forms to treat emesis, and methods of making the dosage forms. The dosage forms have improved stability and bioavailability, and are preferably in the form of liquid filled capsules.

WO 2008/049552 A1

SOFT CAPSULES COMPRISING PALONOSETRON HYDROCHLORIDE HAVING IMPROVED STABILITY
AND BIOAVAILABILITYRELATIONSHIP TO PRIOR APPLICATIONS

The present application claims priority to United States Provisional Application No. 60/854,342, filed October 24, 2006 (expired).

FIELD OF THE INVENTION

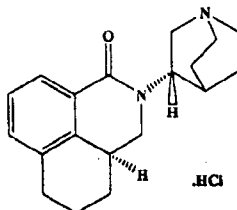
The present invention relates to palonosetron, and especially to solid oral dosage forms of palonosetron hydrochloride that meet demanding shelf stability requirements.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The nausea and emetogenic side effects of anti-cancer chemotherapy and radiotherapy are a widespread and longstanding problem. Perhaps less well known but no less important are post-operative nausea and emesis, which may have physiological mechanisms related to the effects seen for chemotherapy. Palonosetron hydrochloride has recently emerged as a highly efficacious anti-nauseant and anti-emetic for use with emetogenic anti-cancer chemotherapies. (Macciocchi, A., *et al.*, "A Phase II dose-ranging study to assesses single intravenous doses of palonosetron for the prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting," *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002; Abstract 1480. Palonosetron also prevents postoperative nausea and vomiting. (Chelly, J., *et al.*, "Oral RS-25259 prevents postoperative nausea and vomiting following laparoscopic surgery," *Anesthesiol.*, 85(Suppl. 21):abstract no. 3A (1996)). Methods of treating chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) and radiation induced nausea and vomiting (RINV) with palonosetron are described in PCT publication WO 2004/045615 from Helsinn Healthcare SA. Methods of treating post-operative nausea and vomiting (PONV) with palonosetron are described in PCT publication 2004/073714, also from Helsinn Healthcare SA.

Palonosetron is selective, showing a high affinity as an antagonist for the 5-hydroxytryptamine 3 receptor precursor (5-HT₃ receptor), and showing a low affinity for other receptors such as dopamine receptors (Wong, E.H.F., *et al.*, "The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro," *Br. J. Pharmacol.*, 114:851-859

(1995); Eglen, R.M., *et al.*, "Pharmacological characterization of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vivo," *Br. J. Pharmacol.*, 114:860-866 (1995)). Palonosetron is a synthetic compound existing as a single isomer, and is administered as the hydrochloride salt, as represented in the following structure:



The official chemical name for the drug is (3a*S*)-2-[(*S*)-1-Azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1*H*benz[*de*] isoquinoline hydrochloride (CAS No. 119904-90-4); its empirical formula is C₁₉H₂₄N₂O•HCl, and its molecular weight is 332.87. Methods of synthesizing the compound are described in U.S. Patent Nos. 5,202,333 and 5,510,486.

Palonosetron hydrochloride is sold as a sterile injectable liquid in the United States as ALOXI® by MGI Pharma and Helsinn Healthcare SA. The intravenous liquid is clear, colorless, non-pyrogenic, in an isotonic, buffered solution. A stable isotonic solution of palonosetron for injection is described in Helsinn's PCT publication WO 2004/067005.

Despite the numerous clinical benefits and advantages of this intravenous formulation, it is generally recognized that injection drug delivery systems present special problems with respect to storage life and stability of the active agent. They are also inconvenient when self administered, and have increased risk of contamination and human error. Thus an oral delivery option for palonosetron, especially in solid form, would be particularly attractive. Methods for improving the stability and shelf-life of palonosetron formulations would also be desirable.

SUMMARY OF THE INVENTION

Soft-gel capsules of palonosetron have been developed that exhibit excellent bioavailability when orally ingested, and stability when stored for prolonged periods of time. The outer shell for the capsule is gelatin based, and the inner fill for the capsule is a continuous lipophilic inner phase that contains palonosetron dissolved in an aqueous component, miscibilized or homogenized in the lipophilic phase by minimal quantities of a surfactant. The formulation represents an elegant solution to the tension commonly observed between:

- aqueous fills and gelatin stability;
- surfactant and palonosetron degradation; and
- palonosetron stability and palonosetron concentration

In a first principal embodiment, therefore, the invention provides a soft gelatin capsule for oral administration comprising: (a) a soft gelatin outer shell having an oxygen permeability of less than about 1.0×10^{-3} ml·cm/(cm²·24 hr. atm); and (b) a lipophilic liquid inner fill composition comprising: (i) greater than about 50 wt.% of one or more lipophilic components; (ii) from about 1 to about 20 wt.% of water miscibilized or homogenized in said one or more lipophilic components; (iii) from about 0.05 to about 2.0 mg. of palonosetron as palonosetron hydrochloride solubilized or dispersed in said water; and (iv) from about 0.5 to about 5 wt.% of a surfactant.

Formulations and methods of manufacture have also been developed that can be defined by the amount or concentration of palonosetron in the dosage form, and the degradation byproducts within the dosage form. One such degradation by product is an oxygen mediated degradation product, and is referred to herein as "Cpd1."

Dosage forms of palonosetron, including methods of manufacture, have also been developed with enhanced stability due to their protection from oxygen and oxygen mediated degradation. Based on these discoveries and developments, dosage forms have been developed that can be defined by one or more of the following physical features:

- a shell or coating that is substantially impermeable to oxygen;
- the use of a liquid filling within a capsule shell, preferably containing water;
- a minimal oxygen content in the liquid filling;
- chemical means for preventing oxidative degradation;
- moisture resistant packaging that is resistant to oxygen permeation; and/or
- use of an oxygen-depleted environment while manufacturing the dosage form.

These dosage forms have excellent stability over prolonged periods of time, excellent resistance to oxidative degradation, and excellent bioavailability when orally ingested. These dosage forms can be used in the treatment of any disease for which palonosetron has clinical utility, but they are preferably used for the treatment of emesis.

In a second principal embodiment, therefore, the invention provides a capsule dosage form for oral administration comprising: (a) an outer shell having a oxygen permeability of less than about 1.0×10^{-3} ml·cm/(cm²·24 hr. atm); and (b) an inner fill composition comprising: from about 0.05 to about 2.0 mg. of palonosetron as palonosetron hydrochloride, wherein said palonosetron comprises Cpd1 in an amount of less than 1.0 wt.%; wherein no more than 5.0 wt.% of said palonosetron hydrochloride degrades when said dosage form is stored three months or greater at 40 °C and 75% RH.

Of course, the invention could be practiced using dosage forms other than capsules, and in another embodiment the invention provides a solid oral dosage form comprising: (a) an outer shell or coating having a oxygen permeability of less than about 1.0×10^{-3} ml·cm/(cm²·24 hr. atm); and (b) an inner fill composition comprising: from about 0.05 to about 2.0 mg. of palonosetron as palonosetron hydrochloride, wherein said palonosetron comprises Cpd1 in an amount of less than 1.0 wt.%; wherein no more than 5.0 wt.% of said palonosetron hydrochloride degrades when said dosage form is stored three months or greater at 40 °C and 75% RH.

Methods have also been developed for manufacturing palonosetron dosage forms that have reduced quantities of impurities and oxygen mediated degradation products, and to palonosetron dosage forms manufactured by these methods. Thus, in still another embodiment the invention provides a method for manufacturing a batch of palonosetron dosage forms having reduced quantities of impurities and oxygen mediated degradation products comprising (a) mixing palonosetron hydrochloride and one or more pharmaceutically acceptable excipients to form a mixture; (b) processing said mixture into a plurality of final dosage forms; and (c) testing one or more of said final dosage forms for Cpd1. This method can be practiced with any dosage form, including a capsule, gel-cap or liquid filled ampoule.

Additional advantages of the invention will be set forth in part in the description which follows, and in part will be obvious from the description, or may be learned by practice of the invention. The advantages of the invention will be realized and attained by means of the elements and combinations particularly pointed out in the appended claims. It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the invention, as claimed.

IN THE FIGURES

Figure 1 plots pharmacokinetics observed in human patients from a bioequivalence study, wherein b1 represents treatment by clinical Formulation A, b2 represents treatment by commercial Formulation B, and b3 represented treatment by Aloxi® i.v.

Figure 2 plots pharmacokinetics observed in human patients from a bioequivalence study, wherein b1 represents clinical formulation A, and b2 represents commercial formulation B.

Both figures report arithmetic mean plasma concentrations of palonosetron (ng/ml) versus time (H) on a linear scale (n=33).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention may be understood more readily by reference to the following detailed description of preferred embodiments of the invention and the Examples included therein.

Definitions and Use of Terms

As used in this specification and in the claims which follow, the singular forms "a," "an" and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "an ingredient" includes mixtures of ingredients, reference to "an active pharmaceutical agent" includes more than one active pharmaceutical agent, and the like.

"Treating" or "treatment" of a disease includes (1) preventing the disease from occurring in an animal that may be predisposed to the disease but does not yet experience or display symptoms of the disease, (2) inhibiting the disease, i.e. arresting its development, or (3) relieving the disease, i.e. causing regression of the disease.

As used herein, an ambient environment refers to the environment immediately surrounding an element or process, typically a gaseous environment, with which the element or process is in contact and communication.

"Emesis," for the purposes of this application, will have a meaning that is broader than the normal, dictionary definition and includes not only vomiting, but also nausea and retching.

"Moderately emetogenic chemotherapy" refers to chemotherapy in which the emetogenic potential is comparable or equivalent to the emetogenic potential of carboplatin, cisplatin $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, cyclophosphamide $< 1500 \text{ mg/m}^2$, doxorubicin $> 25 \text{ mg/ms}$, epirubicin, irinotecan, or methotrexate $> 250 \text{ mg/m}^2$.

"Highly emetogenic chemotherapy" refers to chemotherapy in which the emetogenic potential is comparable or equivalent to the emetogenic potential of cisplatin $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, cyclophosphamide $> 1500 \text{ mg/m}^2$, or dacarbazine.

"Pharmaceutically acceptable" means that which is useful in preparing a pharmaceutical composition that is generally safe, non-toxic and neither biologically nor otherwise undesirable and includes that which is acceptable for veterinary use as well as human pharmaceutical use.

"Therapeutically effective amount" means that amount which, when administered to an animal for treating a disease, is sufficient to effect such treatment for the disease.

A "de minimis" quantity of oxygen refers to an amount of oxygen that allows no more than about 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, or 3.0 wt.% of said palonosetron to degrade (preferably defined by degradation to Cpd1) when stored at room temperature under ambient conditions for six, twelve, eighteen, twenty-four, thirty or thirty-six months.

Shelf stability, for purposes of this invention, is measured by storing the dosage form in its packaging at 40°C , at a relative humidity of 75%, or under ambient conditions, for three, six, twelve, eighteen, twenty-four, thirty or thirty-six months. A stable formulation is one in which no more than about 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, or 5.0 wt.% of the palonosetron in the dosage form degrades (preferably defined by degradation to one or more of the degradation products described herein).

When ranges are given by specifying the lower end of a range separately from the upper end of the range, it will be understood that the range can be defined by selectively combining any one of the lower end variables with any one of the upper end variables that is mathematically possible.

When used herein the term "about" or "ca." will compensate for variability allowed for in the pharmaceutical industry and inherent in pharmaceutical products, such as differences in product strength due to manufacturing variation and time-induced product degradation. The term allows for any variation which in the practice of pharmaceuticals would allow the product being evaluated to be considered bioequivalent to the recited strength of a claimed product.

The term "absolute bioavailability" refers to the availability of the active drug in systemic circulation after non-intravenous administration (i.e., after oral, rectal, transdermal, subcutaneous administration). In order to determine absolute bioavailability of a drug, a pharmacokinetic study must be done to obtain a plasma drug concentration versus time plot for the drug after both intravenous (IV) and non-intravenous administration. The absolute bioavailability is the dose-corrected area under curve (AUC) non-intravenous divided by AUC intravenous. A formulation is said to be bioequivalent in terms of absolute bioavailability to a reference formulation when there is established a 90% confidence interval for $AUC_{(0-\infty)}$ which is between 80% and 125%, relative to degree of bioavailability for the reference formulation.

When pharmacokinetic parameters are given herein (i.e. T_{max} , absolute bioavailability, etc.), it will be understood that they can refer to the mean, median, or individual observed pharmacokinetics, and that mean pharmacokinetics are intended when claimed unless stated to the contrary. The pharmacokinetic parameter will also be understood to be observed in the fasted state, unless otherwise stated.

Discussion

As mentioned above, the invention provides solid oral dosage forms that have improved stability and resistance to oxidative degradation, based on several formulation techniques, including the use of a coating or shell that is substantially impermeable to oxygen, or the use of a lipophilic liquid filling having water homogenized or miscibilized therein. In a first principal embodiment the invention provides a solid oral dosage form comprising: (a) an outer shell or coating having a oxygen permeability of less than about $1.0 \times 10^{-3} \text{ ml}\cdot\text{cm}/(\text{cm}^2\cdot 24 \text{ hr. atm})$; and (b) an inner fill composition comprising: from about 0.05 to about 2.0 mg. of palonosetron as palonosetron hydrochloride, wherein said palonosetron comprises Cpd1 in an amount of less than 1.0 wt.%; wherein said dosage form exhibits shelf stability, preferably defined so that no more than 5.0 wt.% of said palonosetron hydrochloride degrades when said dosage form is stored three months or greater at 40 °C and 75% RH. The invention further provides a method of treating emesis comprising orally administering to a patient suffering from emesis, or at risk for suffering emesis, a dosage form of the present invention.

The invention can be practiced with any type of solid oral dosage form, defined as any dosage form that is administered via the oral route and swallowed including, for example, a capsule or gel-cap (i.e. a liquid filled capsule). In a preferred embodiment the dosage form is

a capsule, and in an even more preferred embodiment the dosage form is a liquid filled gel-cap.

Whatever the dosage form, it preferably has an outer shell or coating that has minimal oxygen permeability. In preferred embodiments of the invention, the coating or shell has an oxygen permeability that is less than about 1.0×10^{-3} , 5.0×10^{-4} , 1.0×10^{-4} , 5.0×10^{-5} , or even 2.0×10^{-5} ml·cm/(cm²·24 hr. atm).

A preferred dosage form for the present invention is a capsule having an outer shell that dissolves in gastric fluids. A liquid-filled capsule, preferably including water, is especially preferred because of the uniformity of content and dose when working with liquids, and the ability to minimize oxygen exposure while manufacturing the dosage form and storing the dosage form for prolonged periods of time.

Of the available outer shells, a soft outer shell is a preferred shell structure because of its ability to hold liquids and resist oxygen transmission. Preferred materials for the outer "gel-cap" shell include, for example, gelatin, cellulose, starch, or HPMC. In a preferred embodiment, the shell comprises gelatin, and optionally one or more shell excipients selected from glycerin, sorbitol and titanium dioxide.

The liquid composition that fills the capsule is preferably (1) predominantly lipophilic, and (2) present as a continuous liquid phase (i.e. wherein the liquid components are either miscible or completely homogenized/emulsified). A continuous phase is preferred for ease of processing and composition uniformity. The liquid fill includes the excipient base and the active agent evenly distributed throughout the liquid fill. Furthermore, the active agent is preferably dissolved or dispersed as a microemulsion in the excipient base. The total weight of the fill composition may range is preferably greater than about 50, 75, or 100 mg, and is preferably less than about 500, 250, 200, or 150 mg, most preferably from about 100 to about 150 mg.

The liquid fill is preferably composed predominantly of one or more lipophilic components in an amount of from about 50 wt.% to about 99 wt.%, preferably from about 75 wt.% to about 98 wt.%. Preferred lipophilic components include, for example, mono- and di-glycerides of fatty acids, especially including the mono- and di-glycerides of capryl/capric acid. The liquid fill may also contain glycerin, preferably in an amount of from about 1 to about 15 wt.%, more preferably from about 2 to about 10 wt.%. In one preferred embodiment, both the shell and the inner fill composition comprise glycerin. In another preferred embodiment, the liquid fill comprises 0.25, 0.35 mg. or more of palonosetron as

19

palonosetron hydrochloride (i.e. 0.50 or 0.75 mg.); solubilized in a solubilizing effective amount of a liquid comprising a lipophilic excipient and water.

The fill composition may comprise various means to facilitate the transition of palonosetron from the dosage form to the gastrointestinal fluids of the GI tract, so that the palonosetron may be more readily absorbed into the bloodstream. For example, the liquid fill composition may contain a surfactant, optimally in an amount of from about 0.1 wt.% to about 6 wt.%, from about 0.5 wt.% to about 5 wt.%, or from about 1.0 wt.% to about 3.0 wt.%. The liquid fill composition preferably comprises greater than 0.1, 0.5, or 1.0 wt.% of surfactant, and less than 10, 8, 5, 4, or even 4 wt% of surfactant. A particularly preferred surfactant is polyglyceryl oleate.

Alternatively or in addition, the transitioning means for a liquid filled capsule may comprise water that forms a single phase or microemulsion with the other liquid ingredients in the excipient base. The liquid fill composition preferably comprises from about 0.05 wt.% to about 30 wt.% water, from about 1 wt.% to about 20 wt.% water, or from about 2 wt.% to about 10 wt.% water. The liquid fill preferably comprises greater than 0.1, 0.5 or 1.0 wt.% water, and less than 20, 15, 10, 8 or 5 wt.% water.

Still further, the excipient base may contain one or more chemical agents to prevent oxygen mediated degradation of the palonosetron in the dosage form. For example, the excipient base may contain a chelating agent such as ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), an antioxidant such as butylated hydroxyanisole (BHA), or a reducing agent, in an amount ranging from about 0.005 wt% to about 2.0 wt.%, more preferably from about 0.01 wt.% to about 1.0 wt.% or from about 0.05 wt.% to about 0.5 wt.%. In a preferred embodiment the excipient base contains an antioxidant.

The active agent, which is preferably palonosetron hydrochloride, is preferably present in the fill composition in an amount ranging from about 0.01 to about 10.0 wt.%, from about 0.05 to about 5.0 wt.%, or from about 0.1 wt% to about 2.0 wt.%. Alternatively, particularly stable formulations have been found where the concentration of palonosetron exceeds 0.3%, preferably at a concentration no greater than about 1 wt.%.

A particularly important feature of the inner fill composition, which is preferred in any of the embodiments of this invention, regardless of dosage form or fill type or method of manufacture, is the minimal content of oxygen. In a preferred embodiment, the inner fill composition comprises oxygen in an amount that degrades no more than about 3.0 wt.%, 2.5 wt.%, 2.0 wt.%, 1.5 wt.%, 1.0 wt.%, or 0.5 wt.%, of said palonosetron, when the dosage form

is stored under shelf stability testing regimens, for example for three months at 40 °C and 75% RH. This amount is preferably measured by the amount of Cpd1 in the composition.

Another important feature of the formulations of the present invention is their pharmacokinetics. It has been determined that the dosage forms of the current invention have an absolute bioavailability of approximately 100%, within the limits of bioequivalence. Thus, for example, whereas a 0.75 mg injection of palonosetron yields a mean $AUC_{(0-\infty)}$ of ca. 58285 (ng·hr/L), a 0.75 mg gel cap yields a mean $AUC_{(0-\infty)}$ of ca. 57403 (ng·hr/L). In contrast, the mean C_{max} for a 0.75 mg gel cap is about 1224 ng/L, whereas a 0.75 mg injection yields a mean C_{max} of about 1665 ng/L. A 0.50 mg gel cap has been shown to yield a mean $AUC_{(0-\infty)}$ of ca. 38176 (ng·hr/L), and a mean C_{max} of about 810 ng/L, thereby demonstrating dose proportionate pharmacokinetics.

In various embodiments, therefore, the dosage form of the present invention yields greater than 90, 95, or even 98 % absolute bioavailability as an arithmetic mean, again within the limits of bioequivalence. Alternatively or in addition, a 50 mg gel cap yields a mean C_{max} of from about 700 to about 950 ng/ml, or from about 750 to about 875 ng/ml. In a most preferred embodiment, a 50 mg gel cap yields a C_{max} of from 800 to 820 ng/L, preferably within the limits of bioequivalence. Because the dosage forms of the present invention demonstrate dose proportionate pharmacokinetics, it will be understood that these C_{max} values can be standardized based on the strength of the dosage form, and that C_{max} values can be assigned to alternative strengths based upon such standardization.

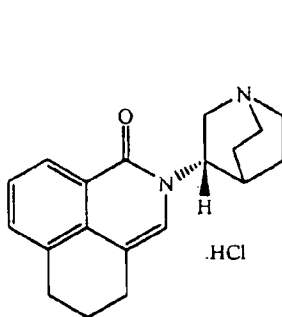
Yet another important feature of the dosage forms of the present invention, which also is preferred in any of the embodiments of the present invention, pertains to the dissolution of the dosage form, and in a preferred embodiment no less than about 75% of the palonosetron in the dosage form dissolves in 30 or 45 minutes when tested in a type II paddle dissolution apparatus according to the U.S. Pharmacopeia, at 75 rpm and 37 °C, in 500 ml. of 0.01N HCl.

Still another feature of the dosage forms of the present invention, which is also preferred in any of the embodiments of the present invention, regardless of dosage form or fill type or method of manufacture, is that the dosage form experiences no more than 5 wt.%, 3 wt.%, or 2 wt.% degradation of the palonosetron when the dosage form in its moisture resistant packaging is exposed to an environment of 25 °C and 60% RH, or 40 °C and 75% RH, for periods equal to or exceeding 3 months, six months, 9 months or even one year.

Palonosetron Hydrochloride and Related Compounds

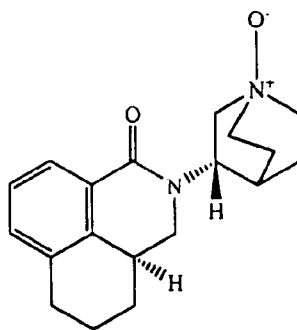
The palonosetron used in the present invention can be palonosetron as a base or pharmaceutically acceptable salt, but is preferably palonosetron hydrochloride. In addition, the palonosetron is preferably present in an amount ranging from about 0.02 mg. to about 10 mg. per dosage form, more preferably from about 0.05 or 0.15 to about 2 mg. per dosage form, and still more preferably from about 0.2 to about 1.0 mg. per dosage form, based on the weight of the base when present as a pharmaceutically acceptable salt. Particularly preferred doses are 0.25 mg, 0.50, and 0.75 mg. of palonosetron or salt thereof, based on the weight of the base. Particularly stable formulations have been found by using palonosetron amounts in liquid gel-caps of greater than about 0.25, 0.35 or 0.45 mg., preferably less than about 2.0 mg.

The palonosetron hydrochloride used to make the dosage form, or contained in the final dosage form, may also be characterized by the presence of various palonosetron related compounds, including compounds Cpd3, Cpd2, and/or Cpd1, as described by the following chemical structures:



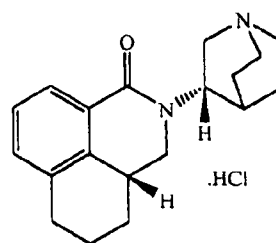
2-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benzo[de]isoquinoline-1-one hydrochloride

Cpd2



(3S)-3-[(3aS)-1-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-benzo[de]isoquinoline-2-yl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-1-olate

Cpd1



(3aR)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1Hbenz[de]isoquinoline hydrochloride

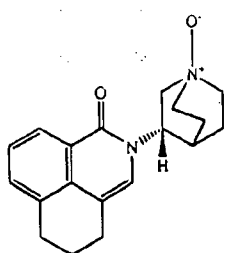
Cpd3

Compounds Cpd2 and Cpd3 are typically present, on an individual or combined basis relative to the palonosetron hydrochloride, in amounts of less than 1.0 wt.%, 0.75 wt.% or 0.5 wt.%, and/or greater than about 0.05 wt.%, 0.075 wt.% or 0.1 wt.%. Cpd2 and Cpd3 can be measured in the dosage form or in the palonosetron raw material used to make the dosage form. Compound Cpd1 is typically present, on an individual basis relative to the palonosetron hydrochloride, in an amount greater than about 0.05 wt.%, 0.1 wt.% or 0.2 wt.%, and/or less than about 3.0 wt.%, 2.5 wt.%, 2.0 wt.%, 1.5 wt.%, 1.0 wt.%, or 0.5 wt.%. Cpd1 is preferably

measured in the dosage form since it is a measure of oxygen mediated degradation. In one preferred embodiment, the dosage forms are defined by a stability in which no more than about 5.0 wt.%, 4.0 wt.%, 3.0 wt.%, 2.5 wt.%, 2.0 wt.%, 1.5 wt.%, 1.0 wt.%, or 0.5 wt.% of compound Cpd1, are formed when the dosage form in its moisture resistant packaging is exposed to an environment of 25 °C and 60% RH, or 40 °C and 75% RH, for periods equal to or exceeding 3 months, 6 months, 9 months or even one year.

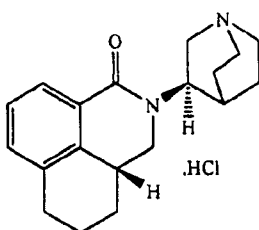
Therefore, in another embodiment the invention provides a solid oral dosage form comprising: (a) from about 0.05 to about 2.0 mg. of palonosetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) one or more pharmaceutically acceptable excipients; (c) Cpd1 in an amount less than 3.0 wt.% based on the weight of the palonosetron. In another embodiment the invention provides a solid oral dosage form comprising: (a) from about 0.05 to about 2.0 mg. of palonosetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) one or more pharmaceutically acceptable excipients; (c) Cpd2 or Cpd3, in an amount less than 1.0 wt.%, based on the weight of the palonosetron or pharmaceutically acceptable salt thereof. In either of these embodiments, the dosage form may optionally comprise means for preventing oxygen mediated degradation of said palonosetron.

Other palonosetron related compounds that can be present in the compositions include Cpd4, Cpd5, Cpd6 and Cpd7, as depicted below:



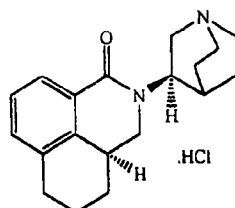
(3S)-3-(1-oxo-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benzo[de]isoquinoline-2-yl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-1-olate

Cpd4



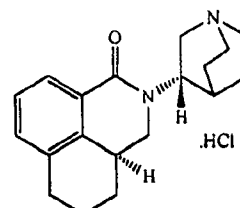
(3aR)-2-[(R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinoline hydrochloride

Cpd5



(3aS)-2-[(R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinoline hydrochloride

Cpd6



(3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinoline hydrochloride

Cpd7

Methods of Making

The invention also provides methods of making palonosetron dosage forms. Thus, in still another embodiment the invention provides a method for manufacturing a batch of palonosetron dosage forms having reduced quantities of impurities and oxygen mediated degradation products comprising (a) mixing palonosetron hydrochloride and one or more pharmaceutically acceptable excipients to form a mixture; (b) processing said mixture into a plurality of final dosage forms; and (c) testing one or more of said final dosage forms for one or more palonosetron related compounds selected from Cpd2, Cpd1, and Cpd3. "Processing" refers to the steps used to prepare a pharmaceutical formulation and final dosage form from a defined set of ingredients, and excludes the processes of chemically synthesizing the ingredients used in the formulation. This embodiment extends to all dosage forms of palonosetron, including single unit dose ampoules of palonosetron filled, for example, with a sterile injectable liquid. Thus, for example, the invention may be extended to methods for filling unit dose ampoules or containers with sterile injectable solutions of palonosetron, preferably in aqueous media, and preferably formulated as described in WO 2004/067005 of Calderari et al. In this context, an "ampoule" means a small sealed container of medication that is used one time only, and includes breakable and non-breakable glass ampoules, breakable plastic ampoules, miniature screw-top jars, and any other type of container of a size capable of holding only one unit dose of palonosetron (typically about 5 mls.).

Another embodiment captures the balance achieved by the formulations of the present invention, relative to bioavailability and stability, and in this embodiment the invention provides a method of optimizing the bioavailability and stability of palonosetron in a palonosetron gelatin capsule comprising: (a) providing a soft gelatin outer shell having an oxygen permeability of less than about 1.0×10^{-3} ml·cm/(cm²·24 hr. atm); and (b) preparing a fill composition by steps comprising: (i) providing from about 0.05 to about 2.0 mg. of palonosetron as palonosetron hydrochloride, wherein said palonosetron comprises Cpd1 in an amount of less than 1.0 wt.% based on the weight of said palonosetron; (ii) dissolving or dispersing said palonosetron in water to form an aqueous premix; (iii) mixing said aqueous premix with one or more lipophilic excipients, at a weight ratio of aqueous premix to lipophilic excipients of less than 50:50, 40:60, 30:70, or 20:80, to form a miscible or homogenous lipophilic fill composition; (iv) mixing a surfactant with said water, said aqueous premix, or said fill composition; and (v) balancing the quantities of surfactant and water in said fill composition to facilitate the bioavailability of palonosetron from said gelatin capsule when orally ingested, and to minimize the degree of palonosetron degradation; and (c) filling said outer shell with said fill composition.

Still another method of the present invention comprises a method of packaging a palonosetron dosage form comprising: (a) providing an empty shell; and (b) filling said shell container with a fill composition in an oxygen depleted ambient environment, wherein said fill composition comprises: (i) a defined amount of an active ingredient composition comprising palonosetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) a pharmaceutically acceptable excipient. An "oxygen depleted environment" is preferably one defined by an oxygen content of less than about 10% oxygen, 5% oxygen, or even 1% or 0.1% oxygen (on a weight or volume basis). In an even more preferred embodiment, the methods of making or packaging the dosage forms of the present invention are performed under a nitrogen blanket or purge, in a nitrogen rich environment comprising greater than about 90%, 95%, or 98% nitrogen (on a weight or volume basis).

In another particular embodiment, the method is defined by the variability of active ingredient among dosage forms, in which there is provided a method of making a plurality of solid oral dosage forms comprising: (a) providing a capsule shell; (b) filling said shell with a fill composition comprising: (i) a defined amount of palonosetron or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) a pharmaceutically acceptable excipient; and (c) repeating steps (a) and (b) one or more additional times, wherein said defined amount has a capsule to capsule variability of less than about 3, 2, 1, 0.5 or 0.1 wt.%.

In any of the foregoing embodiments, the method of making may also further comprise packaging said dosage form or plurality of dosage forms in a moisture resistant sealed container. The material used to form the moisture resistant sealed container preferably has an oxygen permeability less than about 1.0×10^{-2} , 1.0×10^{-3} , 1.0×10^{-4} , or even 5.0×10^{-5} ml·cm/(cm²·24 hr. atm). Alternatively or in addition, the packaging can be characterized as a "tight container" under standards described in USP <671> (i.e. not more than one of ten test containers exceeds 100 mg. per day per L in moisture permeability, and none exceeds 200 mg. per day per ml.). Still further, the container can be defined by the amount of moisture that it allows the dosage forms of the invention to absorb during storage. For example, in various preferred embodiments, the container prevents said doses from absorbing more than 1.0, 0.1 or even 0.05 wt.% moisture in three months when stored at 40 °C and 75% relative humidity. Blister packaging is a particularly preferred mode of packaging.

Soft Gelatin Capsules

The liquid core pharmaceutical compositions of the present invention are encapsulated in a soft gelatin shell described below. Gelatin is a preferred component of the soft gelatin shells of the instant invention. The starting gelatin material may be obtained by the partial hydrolysis of collagenous material, such as the skin, white connective tissues, or bones of animals. Gelatin material can be classified as Type A gelatin, which is obtained from the acid-processing of porcine skins and exhibits an isoelectric point between pH 7 and pH 9; and Type B gelatin, which is obtained from the alkaline-processing of bone and animal (bovine) skins and exhibits an isoelectric point between pH 4.7 and pH 5.2. Blends of Type A and Type B gelatins can be used to obtain a gelatin with the requisite viscosity and bloom strength characteristics for capsule manufacture. Gelatin suitable for capsule manufacture is commercially available from the Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo. For a general description of gelatin and gelatin-based capsules, see Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980), page 1245 and pages 1576-1582; and U.S. Pat. No. 4,935,243, to Borkan et al., issued Jun. 19, 1990; these two references being incorporated herein by reference in their entirety.

The soft gelatin shells may comprise from about 20% to about 60% gelatin. The gelatin can be of Type A or Type B, or a mixture thereof with bloom numbers ranging from about 60 to about 300. The soft gelatin shells may also comprise a plasticizer. Useful plasticizers include glycerin, sorbitan, sorbitol, or similar low molecular weight polyols, and mixtures thereof. A preferred plasticizer useful in the present invention is glycerin. The soft gelatin shells of the

instant invention may also comprise water. Without being limited by theory, the water is believed to aid in the rapid dissolution or rupture of the soft gelatin shell upon contact with the gastrointestinal fluids encountered in the body.

Soft gelatin capsules and encapsulation methods are described in P. K. Wilkinson et al., "Softgels: Manufacturing Considerations", *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 41 (Specialized Drug Delivery Systems), P. Tyle, Ed. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990) pp.409-449; F. S. Horn et al., "Capsules, Soft", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 2, J. Swarbrick and J. C. Boylan, eds. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990) pp. 269-284; M. S. Patel et al., "Advances in Softgel Formulation Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 7, pp. 26-28 (July 1989); M. S. Patel et al., "Softgel Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 8, pp. 47-49 (August 1989); R. F. Jimerson, "Softgel (Soft Gelatin Capsule) Update", *Drug Development and Industrial Pharmacy* (Interphex '86 Conference), vol. 12, no. 8 & 9, pp. 1133-1144 (1986); and W. R. Ebert, "Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form", *Pharmaceutical Technology*, vol. 1, no. 5, pp. 44-50 (1977); these references are incorporated by reference herein in their entirety. The resulting soft gelatin capsule is soluble in water and in gastrointestinal fluids. Upon swallowing the capsule, the gelatin shell rapidly dissolves or ruptures in the gastrointestinal tract thereby introducing the pharmaceutical actives from the liquid core into the body.

Methods of Treatment

In still further embodiments, the invention provides methods of treating emesis by administering one or more of the dosage forms described herein. The emesis may be acute phase emesis (i.e. emesis experienced within about 24 hours of an emesis inducing event), or delayed emesis (i.e. emesis experienced after the acute phase, but within seven, six, five or four days of an emesis inducing event). The emesis may constitute chemotherapy induced nausea and vomiting ("CINV"), from moderately or highly emetogenic chemotherapy, radiation therapy induced nausea and vomiting ("RINV"), or post-operative nausea and vomiting ("PONV").

Bioequivalence Testing

When a product is said to exhibit a particular pharmacokinetic parameter "within the limits of bioequivalence," it will be understood that the product is bioequivalent to a test drug employing the bioequivalence testing specified herein. Bioequivalence testing typically requires an in vivo test in humans in which the concentration of the active ingredient or active moiety, and, when appropriate, its active metabolite(s), in whole blood, plasma, serum, or

other appropriate biological fluid is measured as a function of time. Defined as relative bioavailability ("BA"), bioequivalence ("BE") involves a comparison between a test and reference drug product. Although BA and BE are closely related, BE comparisons normally rely on (1) a criterion, (2) a confidence interval for the criterion, and (3) a predetermined BE limit.

A standard in vivo BE study design is based on the administration of either single or multiple doses of the test and reference products to healthy subjects on separate occasions, with random assignment to the two possible sequences of drug product administration. Statistical analysis for pharmacokinetic measures, such as area under the curve (AUC) and peak concentration (C_{max}), is preferably based on the so-called "two one-sided tests procedure" to determine whether the average values for the pharmacokinetic measures determined after administration of the test and reference products are comparable. This approach is termed average bioequivalence and involves the calculation of a 90% confidence interval for the ratio of the averages (population geometric means) of the measures for the test and reference products. To establish BE, the calculated confidence interval should fall within a BE limit, i.e. 80-125% for the ratio of the product averages. Thus, for example, bioequivalence is said to be established under a given set of circumstances by a 90% confidence interval for AUC which is between 80% and 125%, and a 90% confidence interval for C_{max} which is between 80% and 125%.

Further detail regarding BE procedures can be found in FDA's July 1992 Guidance Document entitled "Statistical Procedures for Bioequivalence Studies Using a Standard Two-Treatment Crossover Design," the contents of which are incorporated herein by reference.

EXAMPLES

The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a complete disclosure and description of how the compounds claimed herein are made and evaluated, and are intended to be purely exemplary of the invention and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Efforts have been made to ensure accuracy with respect to numbers (e.g., amounts, temperature, etc.) but some errors and deviations should be accounted for. Unless indicated otherwise, parts are parts by weight, temperature is in °C or is at room temperature, and pressure is at or near atmospheric

Example 1 – Representative Gel-cap Formulation

Table 1 describes representative formulations for a gel-cap solid oral dosage form containing 0.25, 0.50 and 0.75 mg. of palonosetron.

Table 1. Representative Gel-cap Formulation

Names of Ingredients	Formula (mg per capsule)		
	0.25 mg	0.50 mg	0.75 mg
<i>Active drug substance</i> Palonosetron HCl	0.28 ^a	0.56 ^b	0.84 ^c
<i>Excipients</i> Purified water	5.57	5.57	5.57
Glycerin, anhydrous	6.40	6.40	6.40
Butylated hydroxyanisole (BHA)	0.13	0.13	0.13
Polyglyceryl oleate (Plurol Oleique CC 497)	6.65* (1.66)**	6.65* (1.66)**	6.65* (1.66)**
Mono- and di-glycerides of Capryl/Capric Acid (Capmul MCM)	113.97* (118.96)**	113.69* (118.68)**	113.41* (118.40)**
Nitrogen	---	---	---
Theoretical fill weight	133.00 mg	133.00 mg	133.00 mg
Gelatin Capsule Shell, #3, oval (Cardinal Health)	1 capsule	1 capsule	1 capsule

- ^a corresponding to 0.25 mg free base
- ^b corresponding to 0.50 mg free base
- ^c corresponding to 0.75 mg free base
- * Formulation A (clinical batch)
- ** Formulation B (commercial batch)

Example 2 – Manufacturing Protocol

The compounding process involves the formulation of two separate mixes, the side mix containing the active ingredient, glycerin and water, and the main mix containing the remaining excipients. The process starts with the two separate mixes which are later combined to comprise the final fill solution for encapsulation. The fill solution is blanketed with nitrogen during the compounding and encapsulation phases.

Example 3 – Representative Dissolution Test Protocol

An exemplary dissolution method for Palonosetron Oral Capsules, 0.25 mg, 0.50 mg, and 0.75 mg uses USP Apparatus 2 (paddles) at 75 rpm in 500 mL of 0.01N HCl with a dissolution temperature of 37.0 ± 0.5°C. The acceptance criterion is “Not less than 75 % at 45 minutes”.

Six softgel-capsules are individually weighed. Softgel-capsules are placed in each vessel, and sampled at 15, 30, 45, and 60 minutes. Sampling at 15, 30, 60 minutes is for

information only. Sample solutions are withdrawn and filtered through online filters into test tubes or HPLC vials. The samples are analyzed using a HPLC system with UV detector.

Table 2. Dissolution Conditions

USP Apparatus	2 Paddles
Medium	0.01N HCl, 500 mL
Temperature	37 ± 0.5°C
Rotation Speed	75 rpm
Sampling Times	45 minutes 15, 30, and 60 minutes (for information only)
Sampling Volume	3 mL (or 1 – 1.5 mL when collected directly into HPLC vials)
Volume	500 mL dissolution medium

Example 4 -- Chemical and Physical Stability

Table 3 presents the results of chemical and physical stability testing for the 0.75 mg. palonosetron softgel formulations reported in Example 1, packaged in a 2x5 Blister Unit (Forming: LM 15088, Foil: Reynolds 701).

Table 3. Chemical and Physical Stability

Test	Palonosetron assay		Palonosetron related substances			Dissolution test (% dissolved)			
Provisional Specification	90.0-110.0 %	% vs t0	Cpd3	Cpd2	Cpd1	45 min.	15 min.	30 min.	60 min.
			≤ 0.50%	≤ 0.50%	≤ 3.0%	NLT 75%	For inform. Only	For inform. only	For inform. only
Initial values	97.7	100.0	0.28	0.28	0.20	98.5	70.4	97.7	98.9
25°C/60% r.h.									
03 months	97.6	99.9	0.23	0.26	0.23	99.2	97.6	99.1	98.8
06 months	96.5	98.8	0.26	0.27	0.46	97.6	87.4	97.2	97.7
09 months	96.0	98.3	0.23	0.27	0.6	99.0	80.5	98.9	99.1
12 months	93.7	95.9	0.22	0.26	0.6	96.8	81.9	96.5	96.7
40°C/75% r.h.									
01 month	97.2	99.5	0.36	0.25	0.56	99.9	92.3	100.5	100.1
03 months	97.5	99.8	0.24	0.26	0.65	97.3	79.9	97.0	97.5
06 months	96.2	98.5	0.26	0.27	0.68	96.9	52.5	96.7	97.0

Example 5 -- Chemical and Physical Stability

Table 4 presents the results of chemical and physical stability testing for the 0.50 mg. palonosetron softgel formulations reported in Example 1, packaged in a 2x5 Blister Unit (Forming: LM 15088, Foil: Reynolds 701).

Table 4. Chemical and Physical Stability

Test	Palonosetron assay		Palonosetron related substances			Dissolution test (% dissolved)			
	90.0-110.0 %	% vs t0	Cpd3	Cpd2	Cpd1	45 min.	15 min.	30 min.	60 min.
			≤ 0.50%	≤ 0.50%	≤ 3.0%	NLT 75%	For inform. only	For inform. only	For inform. only
Initial values	97.9	100.0	0.28	0.26	0.16	98.9	69.1	99.9	99.2
25°C/60% r.h.									
03 months	97.5	99.6	0.23	0.26	0.44	100.1	86.0	100.0	100.1
06 months	97.2	99.3	0.27	0.28	0.37	97.6	41.4	88.3	97.6
09 months	96.5	98.6	0.22	0.28	0.5	99.0	83.0	97.8	99.1
12 months	94.7	96.7	0.22	0.27	0.5	96.9	85.6	96.7	97.0
40°C/75% r.h.									
01 month	97.3	99.4	0.29	0.27	0.42	102.6	65.8	101.1	102.8
03 months	97.3	99.4	0.24	0.26	0.55	100.0	39.8	94.2	99.0
06 months	96.6	98.7	0.26	0.27	0.67	97.0	52.7	96.7	97.2

Example 6 -- Chemical and Physical Stability

Table 5 presents the results of chemical and physical stability testing for the 0.25 mg. palonosetron softgel formulations reported in Example 1, packaged in a 2x5 Blister Unit (Forming: LM 15088, Foil: Reynolds 701).

Table 5. Chemical and Physical Stability

Test	Palonosetron assay		Palonosetron related substances			Dissolution test (% dissolved)			
	90.0-110.0 %	% vs t0	Cpd3	Cpd2	Cpd1	45 min.	15 min.	30 min.	60 min.
			≤ 0.50%	≤ 0.50%	≤ 3.0%	NLT 75%	For inform. only	For inform. only	For inform. only
Initial values	97.7	100.0	0.29	0.29	0.38	97.2	61.8	97.4	97.7
25°C/60% r.h.									
03 months	97.4	99.7	0.24	0.26	0.92	98.6	98.0	99.1	99.1
06 months	95.9	98.2	0.28	0.27	1.10	95.2	82.3	94.8	95.7
09 months	94.7	96.9	0.21	0.28	1.4	94.5	89.2	93.9	94.6
12 months	94.5	96.7	0.23	0.27	1.7	96.2	97.1	96.1	96.1
40°C/75% r.h.									
01 month	96.3	98.6	0.29	0.27	1.42	99.4	88.2	99.5	97.7
3 months	97.4	99.7	0.24	0.25	1.85	97.4	78.7	97.6	97.5
6 months	94.0	96.2	0.27	0.26	1.94	96.8	82.6	96.2	97.0

Example 7 -- Representative Injectable Formulation

The following Table 6 describes a representative injectable formulation containing palonosetron.

Table 6. Representative Injectable Formulation

Ingredient	mg/mL
Palonosetron Hydrochloride	0.05 (calculated as base)
Mannitol	41.5
EDTA	0.5
Trisodium citrate	3.7
Citric acid	1.56
WFJ	1.0
Sodium hydroxide solution and/or hydrochloric acid solution	pH 5.0 ± 0.5
Flavoring	q.s.

Example 8 – Identification and Assay of Palonosetron in Palonosetron HCl Softgels by HPLC with UV Detector

Testing procedure

Prepare Sample and Standard solutions at the Palonosetron HCl nominal concentration of 6.25 µg/mL in HCl 0.01 N.

Filter solution and inject into HPLC system.

HPLC Condition

Column	C8, 250 mm x 4.6 mm (i.d.)
Column Temperature	30°C
Mobile Phase	ACN/H ₂ O/ TFA, Gradient Elution
Flow rate	1 mL/min
Detection	UV at 210 nm
Injection Volume	20 µL

Example 9 – Determination of Palonosetron Related Compounds in Palonosetron HCl Softgels and the In-Process Assay of the Softgels Fill Solution

Testing procedure

Prepare Sample and Standard solutions at the Palonosetron HCl nominal concentration of 0.15 mg/mL in Methanol.

Inject solutions directly into HPLC system.

HPLC Condition

Column	C8, 250 mm x 4.6 mm (i.d.)
Column Temperature	30°C
Mobile Phase	ACN/H ₂ O/ TFA, Gradient Elution
Flow rate	1 mL/min
Detection	UV at 210 nm
Injection Volume	10 µL

Example 10 – Determination of Palonosetron Related Compounds in Palonosetron HCl Softgels by Chiral HPLC with UV Detector

Testing procedure

Prepare Sample solution at the Palonosetron HCl nominal concentration of 0.34 mg/mL in Methanol.

Prepare Cpd2 Standard solution at the nominal concentration of 5.6 µg/mL.

Prepare Resolution solution, in methanol solvent, at the nominal concentration of 8 µg/mL: Cpd2, Cpd4, Cpd5, Cpd6 and Cpd7 concentration approx. 0.4 µg/mL.

Inject solutions directly into HPLC system.

HPLC Condition

Column	Chiral column
Column Temperature	35°C
Mobile Phase	ACN/MeOH/ IPA/AcOH/TEA, Isocratic elution
Flow rate	1 mL/min
Detection	UV at 238 nm
Injection Volume	10 µL

Example 11 – Dissolution of Palonosetron HCl Softgels with Assay by HPLC

Testing procedure

Prepare Standard solutions at the Palonosetron HCl nominal concentration of 1 µg/mL in HCl 0.01 N.

Sample solution: place one softgel-capsule into a vessel containing 500 mL of 0.01 N HCl.

Filter solutions and inject into HPLC system.

HPLC Condition

Column	C8, 150 mm x 4.6 mm (i.d.)
Column Temperature	30°C
Mobile Phase	ACN/H ₂ O/ TFA, Gradient Elution
Flow rate	1 mL/min
Detection	UV at 210 nm
Injection Volume	50 µL

Example 12 – Bioequivalence of 0.75 mg. gel cap and injection dosage forms

Bioequivalence and absolute bioavailability were tested in a single oral dose of two formulations of 0.75 mg palonosetron in healthy volunteers. The study was a three treatment, three period, two sequence cross-over study.

Treatment A represented a single dose of 0.75 mg of palonosetron in the clinical gel-cap formulation described in Table 1.

Treatment B represented a single dose of 0.75 mg of palonosetron in the commercial gel-cap formulation in Table 1.

Treatment IV consisted of three consecutive bolus injections of Aloxi 25 mg.

Pharmacokinetic parameters are reported below in Table 7:

Table 7

Pharmaco-kinetic parameter Palonosetron [unit]		0.75 mg Palonosetron oral administration (formulation A) N=33	0.75 mg Palonosetron oral administration (formulation B) N=33	0.75 mg Palonosetron intravenous administration (3 x 0.25 mg i.v. Aloxi®) N=30
AUC ₍₀₋₄₎ [ng·h/L]	Mean (SD)	53835 (17961)	55235 (17817)	53088 (15233)
	Geo.Mean (Geo.SD)	50716 (1.44)	52536 (1.39)	50793 (1.37)
	Median	50978	53325	50984
	Minimum-Maximum	16971 - 96273	20951 - 111916	20609 - 78424
AUC _(0-∞) [ng·h/L]	Mean (SD)	57403 (17898)	58285 (18110)	56480 (15343)
	Geo.Mean (Geo.SD)	54539 (1.40)	55638 (1.37)	54324 (1.34)
	Median	54614	56802	54011
	Minimum-Maximum	18773 - 100234	24473 - 114765	24142 - 81547
C _{max} [ng/L]	Mean (SD)	1223.985 (348.324)	1200.620 (324.606)	1665.314 (527.638)
	Geo.Mean (Geo.SD)	1178.670 (1.32)	1160.078 (1.31)	1588.758 (1.37)
	Median	1208.136	1133.115	1628.480
	Minimum-Maximum	570.494-2365.980	571.922-2130.740	890.742-2789.077
t _{max} [h]	Median	4.520	4.530	0.250
	Minimum-Maximum	2.000 - 8.000	2.000 - 12.030	0.250 - 4.030

Pharmacokinetics are also reported in figure 1, wherein b1 represents treatment by Formulation A, b2 represents treatment by Formulation B, and b3 represented treatment by

Aloxi i.v. The figure reports arithmetic mean plasma concentrations of palonosetron (ng/ml) versus time (H) on a linear scale (n=33).

Example 13 – Bioequivalence of 50 mg. clinical and commercial gel cap formulations

A bioequivalence study was undertaken to evaluate single oral doses of two formulations (Formulation A and Formulation B) of palonosetron 0.50 mg. Soft gel capsules in healthy male and female subjects. The study was a two treatments, two periods, two sequences, open label, randomized cross-over study.

Pharmacokinetic results are reported in Table 8.

Table 8

Pharmacokinetic parameter Palonosetron [unit]		0.50 mg Palonosetron oral administration (formulation A) N=36	0.50 mg Palonosetron oral administration (formulation B) N=36
AUC _{0-t} [ng·h/L]	Mean (SD)	34076 (9874)	35106 (11012)
	Geo. Mean (Geo. SD)	32766 (1.33)	33530 (1.36)
	Median	33641	34981
	Minimum-Maximum	20085 - 60189	19003 - 72136
AUC _{0-∞} [ng·h/L]	Mean (SD)	37099 (10141)	38176 (11698)
	Geo. Mean (Geo. SD)	35834 (1.30)	36555 (1.35)
	Median	36859	37627
	Minimum-Maximum	22439 - 62727	21240 - 77635
C _{max} [ng/L]	Mean (SD)	785.241 (182.437)	810.176 (165.985)
	Geo. Mean (Geo. SD)	765.702 (1.25)	793.900 (1.23)
	Median	750.344	816.457
	Minimum-Maximum	463.862 - 1322.774	537.047 - 1258.878
t _{max} [h]	Median	5.500	5.000
	Minimum-Maximum	2.000 - 8.000	2.000 - 8.000

Pharmacokinetic parameters are also reported in figure 2, wherein b1 represents clinical formulation A. and b2 represents commercial formulation B. The figure reports arithmetic mean plasma concentrations of palonosetron (ng/ml) versus time (H) on a linear scale (n=33).

Throughout this application, various publications are referenced. The disclosures of these publications in their entireties are hereby incorporated by reference into this application in order to more fully describe the state of the art to which this invention pertains. It will be

apparent to those skilled in the art that various modifications and variations can be made in the present invention without departing from the scope or spirit of the invention. Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

CLAIMS

What is claimed is:

- 1) A soft gelatin capsule for oral administration comprising:
 - a) a soft gelatin outer shell having an oxygen permeability of less than about 1.0×10^{-3} ml·cm/(cm²·24 hr. atm); and
 - b) a lipophilic liquid inner fill composition comprising:
 - i) greater than about 50 wt.% of one or more lipophilic components;
 - ii) from about 1 to about 20 wt.% of water miscibilized or homogenized in said one or more lipophilic components;
 - iii) from about 0.05 to about 2.0 mg. of palonosetron as palonosetron hydrochloride solubilized or dispersed in said water; and
 - iv) a surfactant.

wherein said capsule exhibits pharmacokinetics when orally ingested in a fasted state that are bioequivalent to a formulation having greater than 95% absolute bioavailability, wherein bioequivalence is established by a 90% confidence interval for AUC which is between 80% and 125%.
- 2) The capsule of claim 1 wherein said inner fill composition comprises:
 - a) from 0.5 to 1.0 mg. of palonosetron as palonosetron hydrochloride; and
 - b) a solubilizing effective amount of a liquid comprising a lipophilic excipient and water.
- 3) The soft gelatin capsule of claim 1 comprising glycerin in said outer shell and said inner fill composition.
- 4) The soft gelatin capsule of claim 1, wherein:
 - a) said inner fill composition further comprises an antioxidant or a reducing agent;
 - b) said palonosetron comprises less than about 1 wt.% of Cpd1.
- 5) The capsule of claim 1 exhibiting pharmacokinetics when orally ingested in a fasted state that are bioequivalent to a formulation having greater than 95% absolute bioavailability, and a C_{max} of from 800 to 820 ng/L, wherein bioequivalence is established by:

- a) a 90% confidence interval for AUC which is between 80% and 125%, and
 - b) a 90% confidence interval for C_{max} which is between 80% and 125%.
- 6) The capsule of claim 1 wherein said inner fill composition comprises oxygen in an amount that mediates no more than about 3.0 wt.% oxidative degradation when said dosage form is stored for three months at 40 °C and 75% RH.
- 7) The capsule of claim 1 wherein no less than about 75% of said palonosetron or pharmaceutically acceptable salt thereof dissolves in 45 minutes when tested in a type II paddle dissolution apparatus according to the U.S. Pharmacopeia, at 75 rpm and 37 °C, in 500 ml. of 0.01N HCl.
- 8) The capsule of claim 1 wherein no less than about 75% of said palonosetron or pharmaceutically acceptable salt thereof dissolves in 30 minutes when tested in a type II paddle dissolution apparatus according to the U.S. Pharmacopeia, at 75 rpm and 37 °C, in 500 ml. of 0.01N HCl.
- 9) The capsule of claim 1 wherein said shell has an oxygen permeability of less than about 1.0×10^{-4} ml·cm/(cm²·24 hr. atm).
- 10) The capsule of claim 1 wherein said inner fill comprises from 0.5 to 4 wt.% of a surfactant.
- 11) A liquid filled soft capsule dosage form for oral administration comprising:
- a) an outer shell having a oxygen permeability of less than about 1.0×10^{-3} ml·cm/(cm²·24 hr. atm); and
 - b) an inner fill composition comprising from about 0.05 to about 2.0 mg. of palonosetron or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said palonosetron or pharmaceutically acceptable salt thereof comprises Cpd 1 of a pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount of less than 1.0 wt.% based on the weight of said palonosetron.
- wherein said inner fill composition comprises oxygen in an amount that mediates no more than about 3.0 wt.% oxidative degradation of said palonosetron or pharmaceutically acceptable salt thereof when said dosage form is stored three months or greater at 40 °C and 75% RH.
- 12) The capsule of claim 11 exhibiting pharmacokinetics when orally ingested in a fasted state that are bioequivalent to a formulation having greater than 90%

absolute bioavailability wherein bioequivalence is established by a 90% confidence interval for AUC which is between 80% and 125%.

- 13) The capsule of claim 11 wherein said inner fill composition comprises from about 1 wt.% to about 20 wt.% water.
- 14) The capsule of claim 11 exhibiting pharmacokinetics when orally ingested in a fasted state that are bioequivalent to a formulation having greater than 95% absolute bioavailability, and a C_{max} of from 800 to 820 ng/L, wherein bioequivalence is established by:
 - a) a 90% confidence interval for AUC which is between 80% and 125%, and
 - b) a 90% confidence interval for C_{max} which is between 80% and 125%.
- 15) The capsule of claim 11 wherein no less than about 75% of said palonosetron or pharmaceutically acceptable salt thereof dissolves in 45 minutes when tested in a type II paddle dissolution apparatus according to the U.S. Pharmacopeia, at 75 rpm and 37 °C, in 500 ml. of 0.01N HCl.
- 16) The capsule of claim 11 wherein said shell has an oxygen permeability of less than about 1.0×10^{-4} ml·cm/(cm²·24 hr. atm).
- 17) The capsule of claim 11 wherein:
 - a) said inner fill composition comprises glycerin; and
 - b) said shell comprises glycerin.
- 18) The capsule of claim 11 wherein said shell comprises gelatin, cellulose, starch or HPMC.
- 19) A method of optimizing the bioavailability and stability of palonosetron in a palonosetron gelatin capsule comprising:
 - a) providing a soft gelatin outer shell having an oxygen permeability of less than about 1.0×10^{-3} ml·cm/(cm²·24 hr. atm); and
 - b) preparing a fill composition by steps comprising:
 - i) providing from about 0.05 to about 2.0 mg. of palonosetron as palonosetron hydrochloride wherein said palonosetron comprises Cpd1 in an amount of less than 3.0 wt.%;
 - ii) dissolving or dispersing said palonosetron in water to form an aqueous premix;

- iii) mixing said aqueous premix with one or more lipophilic excipients, at a weight ratio of aqueous premix to lipophilic excipients of less than 30:70, to form a miscible or homogenous lipophilic fill composition;
 - iv) mixing a surfactant with said water, said aqueous premix, or said fill composition; and
 - v) balancing the quantities of surfactant and water in said fill composition to facilitate the bioavailability of palonosetron from said gelatin capsule when orally ingested, and to minimize the degree of palonosetron degradation; and
 - c) filling said outer shell with said fill composition.
- 20) The method of claim 19 wherein said fill composition comprises from about 0.1 to about 10.0 wt.% surfactant, and from about 0.1 to about 20 wt.% water.
- 21) The method of claim 19 wherein said fill composition comprises from about 0.5 to about 4 wt.% surfactant, and from about 1 to about 10 wt.% water.
- 22) The method of claim 19 wherein said outer shell further comprises glycerin, further comprising mixing said aqueous premix with glycerin, before or after the formation of said lipophilic fill composition.
- 23) A method of making a batch of palonosetron dosage forms having reduced quantities of impurities and oxygen mediated degradation products comprising:
- a) mixing palonosetron hydrochloride and one or more pharmaceutically acceptable excipients to form a mixture;
 - b) processing said mixture into a plurality of final dosage forms; and
 - c) testing one or more of said final dosage forms for one or more palonosetron related compounds selected from Cpd1, Cpd2, and Cpd3, or the hydrochloride salt thereof.
- 24) The method of claim 23 comprising testing for Cpd1 or the hydrochloride salt thereof.
- 25) The method of claim 23 comprising testing for Cpd2 or the hydrochloride salt thereof.

- 26) The method of claim 23 comprising testing for Cpd3 or the hydrochloride salt thereof.
- 27) The method of claim 23, further comprising testing said palonosetron hydrochloride or said final dosage form for one or more compounds selected from Cpd4, Cpd5, Cpd6, or Cpd7, or the hydrochloride salt thereof.

43

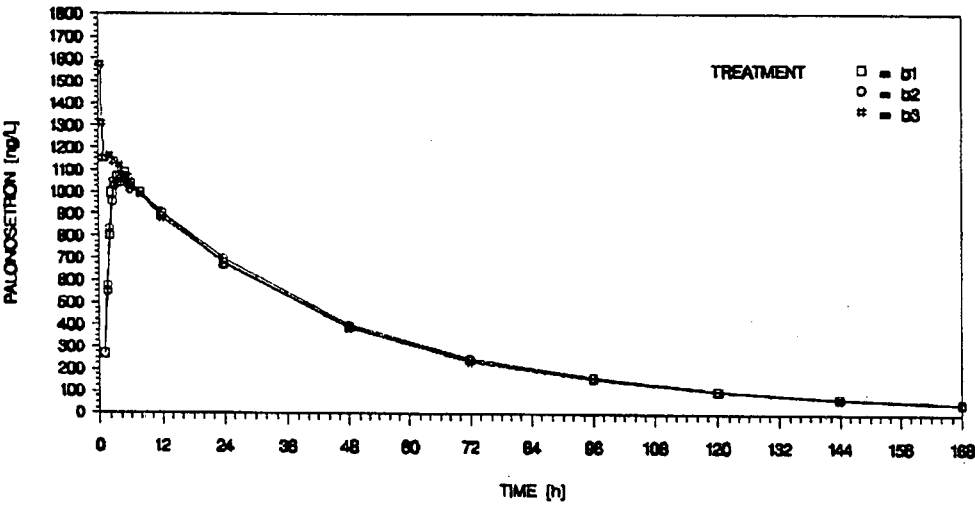


FIGURE 1

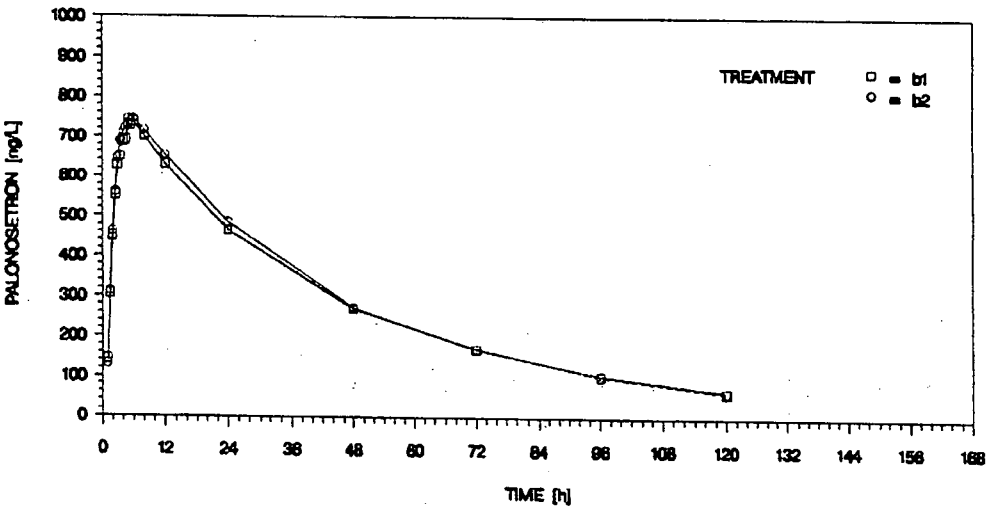


FIGURE 2

CÁPSULAS BLANDAS QUE COMPRENDEN CLORHIDRATO DE
PALONOSETRÓN QUE TIENEN ESTABILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD
MEJORADA

RELACIÓN PARA SOLICITUDES ANTERIORES

La presente solicitud reivindica la prioridad para la Solicitud Provisional Estadounidense No. 60/854,342, presentada en Octubre 24, 2006 (expirado).

CAMPO DE LA INVENCION

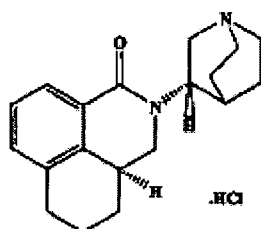
La presente invención se relaciona con palonosetrón, y especialmente con formas de dosificación oral sólidas de clorhidrato de palonosetrón que cumplen los exigentes requerimientos de estabilidad de almacenamiento.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

La náusea y los efectos colaterales emetogénicos de quimioterapia y radioterapia antineoplásica son un problema de gran propagación y cierta importancia. Quizás menos bien conocido pero no menos importante son la náusea y vómito postoperatorio, que pueden tener mecanismos fisiológicos relacionados con los efectos vistos para la quimioterapia. El clorhidrato de palonosetrón ha emergido recientemente como un antináusea y antiémético más eficaz para uso con quimioterapias antineoplásicas emetogénicas. (Macciocchi, A., et al., "A Phase II dose-ranging study to assesses single intravenous doses of palonosetron for the prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting," Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, 2002; Abstract 1480. El palonosetrón

también evita el vómito y la náusea posoperatoria. (Chelly, J., et al, "Oral RS-25259 prevents postoperative nausea and vomiting following laparoscopic surgery," Anesthesiol, 85 (Suppl. 21): abstract no. 3 A (1996)). Los métodos para tratar la náusea y vómito inducido por quimioterapia (CINV) y la náusea y vómito inducido por radiación (RINV) con palonosetrón se describen en la Publicación PCT WO 2004/045615 de Helsinn Healthcare SA. Los métodos para tratar náusea y vómito postoperatorio (PONV) con palonosetrón se describen en la Publicación PCT 2004/073714, también de Helsinn Healthcare SA.

El palonosetrón es selectivo, muestra una alta afinidad como un antagonista para el precursor del receptor 5-hidroxitriptamina 3 (receptor 5-HT₃), y muestra una baja afinidad para otros receptores tal como receptores dopamina (Wong, E.H.F., et al, "The interaction of RS 25259-197, a potent y selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro," Br. J. Pharmacol, 114:851-859 (1995); Eglen, R.M., et al, "Pharmacological characterization of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vivo," Br. J. Pharmacol, 114:860-866 (1995)). El Palonosetrón es un compuesto sintético existente como un isómero único, y se administra como la sal de clorhidrato, como se representa en la siguiente estructura:



molecular es 332.87. Métodos para sintetizar el compuesto se describen en la Patente Estadounidense Nos. 5,202,333 y 5,510,486.

El clorhidrato de palonosetrón se vende como un líquido inyectable estéril en los Estados Unidos como ALOXI[®] por MGI Pharma y Helsinn Healthcare SA. El líquido intravenoso es claro, incoloro, no pirógeno, en una solución amortiguada, isotónica. Una solución isotónica estable de palonosetrón para inyección se describe en la publicación PCT de Helsinn WO 2004/067005.

A pesar de los numerosos beneficios clínicos y ventajas de esta formulación intravenosa, se reconoce generalmente que los sistemas de liberación de fármaco de inyección presentan problemas especiales con respecto a la vida de almacenamiento y la estabilidad del agente activo. Ellos también son inconvenientes cuando se autoadministran, y han incrementado el riesgo de contaminación y error humano. Así una opción de liberación oral para el palonosetrón, especialmente en forma sólida, podría ser particularmente atractiva. Métodos para mejorar estabilidad y la vida de almacenamiento de las formulaciones de palonosetrón también serían deseables.

RESUMEN DE LA INVENCION

Las cápsulas de gel suave de palonosetrón se han desarrollado por exhibir excelente biodisponibilidad cuando se ingieren oralmente, y estabilidad cuando se almacenan durante periodos prolongados de tiempo. La cubierta externa para la cápsula se basa en gelatina, y el relleno interno para la cápsula es una fase interna lipófila continua que contiene palonosetrón disuelto en un componente acuoso, miscible u homogenizado en la fase lipófila mediante cantidades mínimas

de un tensoactivo. La formulación representa una buena solución para la tensión observada comúnmente entre:

- estabilidad de la gelatina y el relleno acuoso;
- degradación del palonosetrón y el tensoactivo; y
- estabilidad de palonosetrón y concentración de palonosetrón

En una primera modalidad principal, por lo tanto, la invención proporciona una cápsula de gelatina blanda para administración oral que comprende: (a) una cubierta exterior de gelatina blanda que tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de aproximadamente 1.0×10^{-3} ml-cm/(cm²-24 hr. atm); y (b) una composición de relleno interno líquido lipófilo que comprende: (i) más de aproximadamente 50% en peso de uno o más componentes lipófilos; (ii) de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso de agua miscible u homogenizada en dichos uno o más componentes lipófilos; (iii) de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2.0 mg. de palonosetrón como clorhidrato de palonosetrón solubilizado o disperso en dicha agua; y (iv) de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5% en peso de un tensoactivo.

Formulaciones y métodos de fabricación que también se han desarrollado se pueden definir por la cantidad o concentración de palonosetrón en la forma de dosificación, y la degradación mediante productos con la forma de dosificación. Una tal degradación mediante producto es un producto de degradación mediado por oxígeno, y se refiere aquí como "Cpd1."

Las formas de dosificación de palonosetrón, que incluyen métodos de fabricación, también se han desarrollado con estabilidad mejorada debido a su

protección del oxígeno y degradación mediada por oxígeno. Con base en estos descubrimientos y desarrollos, las formas de dosificación que se han desarrollado se pueden definir por una o más de las siguientes características físicas:

- una cubierta o recubrimiento que es sustancialmente impermeable al oxígeno;
- el uso de un relleno líquido dentro de una cubierta de cápsula, preferiblemente que contiene agua;
- un contenido de oxígeno mínimo en el relleno líquido;
- medios químicos para prevenir la degradación oxidativa;
- empaque resistente a la humedad que es resistente a la permeación de oxígeno; y/o
- uso de un medio ambiente agotado de oxígeno mientras se fabrica la forma de dosificación.

Estas formas de dosificación tienen excelente estabilidad durante periodos prolongados, excelente resistencia a la degradación oxidativa, y excelente biodisponibilidad cuando se ingiere oralmente. Estas formas de dosificación se pueden utilizar en el tratamiento de cualquier enfermedad para la cual el palonosetrón tiene utilidad clínica, pero ellos se utilizan preferiblemente para el tratamiento del vómito.

En una segunda modalidad principal, por lo tanto, la invención proporciona una forma de dosificación en cápsula para administración oral que comprende: (a) una cubierta exterior que tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de aproximadamente 1.0×10^{-3} ml-cm/(cm²-24 hr. atm); y (b) una composición de relleno interno que comprende: de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2.0

mg. de palonosetrón como clorhidrato de palonosetrón, en donde dicho palonosetrón comprende Cpd1 en una cantidad de menos de 1.0% en peso; en donde no más de 5.0% en peso de dicho clorhidrato de palonosetrón se degrada cuando dicha forma de dosificación se almacena tres meses o más a 40° C y 75% de RH.

Por supuesto, la invención se puede practicar utilizando formas de dosificación diferentes a cápsulas, y en otra modalidad la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende: (a) una cubierta exterior o recubrimiento que tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de aproximadamente 1.0×10^{-3} ml cm/(cm²-24 hr. atm); y (b) una composición de relleno interno que comprende: de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2.0 mg. de palonosetrón como clorhidrato de palonosetrón, en donde dicho palonosetrón comprende Cpd1 en una cantidad de menos de 1.0% en peso; en donde no más de 5.0% en peso de dicho clorhidrato de palonosetrón se degrada cuando dicha forma de dosificación se almacena tres meses o más a 40° C y 75% de RH.

También se han desarrollado métodos para la fabricación de las formas de dosificación de palonosetrón han reducido las cantidades de impurezas y degradación mediada por productos de oxígeno, y formas de dosificación de palonosetrón fabricadas por estos métodos. Así, en todavía otra modalidad la invención proporciona un método para la fabricación de una tanda de formas de dosificación de palonosetrón que tienen cantidades reducidas de impurezas y productos de degradación mediados por oxígeno que comprenden (a) mezclar clorhidrato de palonosetrón y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla; (b) procesar dicha mezcla en una pluralidad

de formas de dosificación finales; y (c) probar una o más de dichas formas de dosificación finales para Cpd1. Este método se puede practicar con cualquier forma de dosificación, que incluye una cápsula, ampolla rellena de líquido o con capa de gel.

Ventajas adicionales de la invención se establecerán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención serán realizadas y alcanzadas por medio de elementos y combinaciones particularmente puestas en las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que la anterior descripción general y la siguiente descripción detallada son ejemplos y explicaciones solamente y no restringen la invención, como se reivindica.

EN LAS FIGURAS

La Figura 1 grafica las farmacocinéticas observadas en pacientes humanos a partir de un estudio de bioequivalencia, en donde b1 representa tratamiento mediante formulación clínica A, b2 representa tratamiento mediante formulación comercial B, y b3 representa tratamiento por Aloxi® i.v.

La Figura 2 grafica las farmacocinéticas observadas en pacientes humanos a partir de un estudio de bioequivalencia, en donde b1 representa formulación clínica A, y b2 representa formulación comercial B.

Ambas figuras reportan concentraciones de plasma de media aritmética de palonosetrón (ng/ml) versus el tiempo (H) en una escala lineal (n=33).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de modalidades preferidas de la invención y los ejemplos incluidos aquí.

Definiciones y Términos de uso

Como se utiliza en esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, las formas singulares "un," "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, con referencia a "un ingrediente" incluye mezclas de ingredientes, con referencia "un agente farmacéuticamente activo" incluye más de un agente farmacéuticamente activo, y similares.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye (1) prevenir la enfermedad de ocurrencia en un animal que se puede predisponer a la enfermedad pero que todavía no tiene experiencia o exhibe síntomas de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad, es decir contrarrestar su desarrollo, o (3) aliviar la enfermedad, es decir originar regresión de la enfermedad.

Como se utiliza aquí, un medio ambiente se refiere al ambiente de elemento o proceso inmediatamente circundante, típicamente un ambiente gaseoso, con el cual el elemento o proceso está en contacto y comunicación.

"Vómito," para los propósitos de esta solicitud, tendrá un significado que es más amplio que la definición normal del diccionario y no incluye solamente vómito,

sino también náusea y arcada.

"Quimioterapia moderadamente emetogénica" se refiere a quimioterapia en la cual la potencia emetogénica es comparable o equivalente al potencial emetogénico de carboplatina, cisplatina $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, ciclofosfamida $< 1500 \text{ mg/m}^2$, doxorubicina $> 25 \text{ mg/ms}$, epirubicina, irinotecan, o metotrexato $> 250 \text{ mg/m}^2$.

"Quimioterapia altamente emetogénica" se refiere a quimioterapia en la cual el potencial emetogénico es comparable o equivalente al potencial emetogénico de cisplatina $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, ciclofosfamida $> 1500 \text{ mg/m}^2$, o dacarbazina.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no deseable biológicamente ni de otra forma e incluye la que es aceptable para uso veterinario así como también uso farmacéutico humano.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad.

Una cantidad "mínima" de oxígeno se refiere a una cantidad de oxígeno que permite no más de aproximadamente 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, o 3.0% en peso de dicho palonosetrón para degradar (preferiblemente definido por la degradación a Cpd1) cuando se almacena a temperatura ambiente bajo condiciones ambiente para seis, doce, dieciocho, veinticuatro, treinta o treinta y seis meses.

La estabilidad del recubrimiento, para los propósitos de esta invención, se

mide al almacenar la forma de dosificación en su empaque a 40° C, en una humedad relativa 75%, o bajo condiciones ambiente, para tres, seis, doce, dieciocho, veinticuatro, treinta o treinta y seis meses. Una formulación estable es una en la cual no más de aproximadamente 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, o 5.0% en peso del palonosetrón en la forma de dosificación se degrada (preferiblemente definida por la degradación de uno o más de los productos de degradación descritos aquí).

Cuando se dan los rangos específicamente al extremo inferior de un rango separadamente del extremo superior del rango, se entenderá que el rango se puede definir al combinar selectivamente uno cualquiera de los extremos inferiores variables con uno cualquiera de los extremos superiores variables que es matemáticamente posible.

Cuando se utiliza el término "aproximadamente" o "ca." compensará la variabilidad permitida para la industria farmacéutica e inherente en productos farmacéuticos, tal como las diferencias en la longitud del producto debido a la variación de la fabricación y la degradación del producto inducida por el tiempo. El término permite para cualquier variación que en la práctica de farmacéuticos permitiera al producto ser evaluado para ser considerado bioequivalente con la fuerza mencionada de un producto reivindicado.

El término "biodisponibilidad absoluta" se refiere a la disponibilidad del fármaco activo en la circulación sistémica después de administración no intravenosa (es decir, después de administración oral, rectal, transdérmica, subcutánea). Con el fin de determinar biodisponibilidad absoluta de un fármaco, un estudio farmacocinético se puede hacer para obtener una gráfica de concentración

de fármaco de plasma versus tiempo para el fármaco después de administración intravenosa (IV) y administración no intravenosa. La biodisponibilidad absoluta es el área bajo la curva de dosis (AUC) no intravenosa dividida por AUC intravenoso. Se dice que una formulación es bioequivalente en términos de biodisponibilidad absoluta para una formulación de referencia cuando se establece en un intervalo de confianza del 90% para $AUC(C_{0-\infty})$ que está entre 80% y 125%, con relación al grado de biodisponibilidad para la formulación de referencia.

Cuando los parámetros farmacocinéticos se dan aquí (es decir T_{max} , biodisponibilidad absoluta, etc.), se entenderá que ellos se pueden referir a las farmacocinéticas medias, medianas o individuales observadas, y que se proponen las farmacocinéticas medias cuando se reivindica a menos que se indique lo contrario. También se entenderá que el parámetro farmacocinético se observa en el estado de ayuno, a menos que se indique otra cosa.

Discusión

Como se menciona anteriormente, la invención proporciona formas de dosificación oral sólidas que tienen estabilidad mejorada y resistencia a la degradación oxidativa, con base en varias técnicas de formulación, que incluye el uso de un recubrimiento o cubierta que es sustancialmente impermeable al oxígeno, o el uso de un relleno líquido lipófilo que tiene agua homogenizada o miscibilidad allí. En una primera modalidad principal la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende (a) una cubierta exterior o recubrimiento que tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de aproximadamente 1.0×10^{-3} ml-cm/(cm²-24 hr. atm); y (b) una composición de relleno interno que comprende: de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2.0

55

mg de palonosetrón como clorhidrato de palonosetrón, en donde dicho palonosetrón comprende Cpd1 en una cantidad de menos de 1.0% en peso; en donde dicha forma de dosificación exhibe estabilidad de almacenamiento, de tal manera que no más de 5.0% en peso de dicho clorhidrato de palonosetrón se degrada cuando dicha forma de dosificación se almacena tres meses o más a 40° C y 75% de RH. La invención proporciona adicionalmente un método para tratar vómito que comprende administrar oralmente a un paciente que sufre de vómito, o tiene riesgo de sufrir vómito, una forma de dosificación de la presente invención.

La invención se puede practicar con cualquier tipo de forma de dosificación oral sólida, definido como cualquier forma de dosificación que se administra por vía de la ruta oral y deglución que incluye, por ejemplo, una cápsula o capa de gel (es decir una cápsula rellena de líquido). En una modalidad preferida la forma de dosificación es una cápsula, y en una modalidad aún más preferida la forma de dosificación es una capa de gel rellena de líquido.

Cualquiera que sea la forma de dosificación, esta preferiblemente tiene una cubierta exterior o recubrimiento que tiene una permeabilidad de oxígeno mínima. En modalidades preferidas de la invención, el recubrimiento o cubierta tiene una permeabilidad al oxígeno que es menor de aproximadamente 1.0×10^{-3} , 5.0×10^{-4} , 1.0×10^{-4} , 5.0×10^{-5} , o aún 2.0×10^{-5} ml-cm/(cm²·24 hr. atm).

Una forma de dosificación preferida para la presente invención es una cápsula que tiene una cubierta exterior que se disuelve en fluidos gástricos. Una cápsula rellena de líquido, preferiblemente que incluye agua, se prefiere especialmente debido a de la uniformidad del contenido y dosis cuando el trabajo con líquidos, y la capacidad de minimizar la exposición del oxígeno mientras la

fabricación de la forma de dosificación y almacena la forma de dosificación durante periodos prolongados.

De las cubiertas exteriores disponibles, una cubierta exterior blanda es una estructura de cubierta preferida debido a su capacidad de mantener líquidos y transmisión de oxígeno resistente. Los materiales preferidos para la cubierta exterior "capa de gel", por ejemplo, gelatina, celulosa, almidón, o HPMC. En una modalidad preferida, la cubierta comprende gelatina, y opcionalmente uno o más excipientes de cubierta seleccionados de glicerina, sorbitol y dióxido de titanio.

La composición líquida que llena la cápsula es preferiblemente (1) predominantemente lipófila, y (2) presente como una fase líquida continua (es decir en donde los componentes líquidos son miscibles u homogenizados/emulsificados completamente). Una fase continua se prefiere para el caso de procesamiento y uniformidad de composición. El relleno líquido incluye la base de excipiente y el agente activo distribuido uniformemente a través del relleno líquido. Adicionalmente, el agente activo se disuelve preferiblemente o dispersar como una microemulsión en la base de excipiente. El peso total de la composición de relleno puede variar preferiblemente más de aproximadamente 50, 75, o 100 mg, y es preferiblemente menos de aproximadamente 500, 250, 200, o 150 mg, más preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg.

El relleno líquido se compone preferiblemente predominantemente de uno o más componentes lipófilos en una cantidad de aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 99 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 75% en peso a aproximadamente 98 % en peso. Los componentes preferidos lipófilos

incluyen, por ejemplo, mono- y di- glicéridos de ácidos grasos, especialmente que incluye the mono- y di-glicéridos de ácido caprílico/cáprico. El relleno líquido puede también contener glicerina, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10% en peso. En una modalidad preferida, la cubierta y la composición de relleno interno comprenden glicerina. En otra modalidad preferida, el relleno líquido comprende 0.25, 0.35 mg. o más de palonosetrón como clorhidrato de palonosetrón (es decir 0.50 o 0.75 mg.); solubilizar en una cantidad efectiva solubilizante de un líquido que comprende un excipiente lipófilo y agua.

La composición relleno puede comprender varios medios para facilitar la transición de palonosetrón de la forma de dosificación en los fluidos gastrointestinales del tubo GI, puesto que el palonosetrón puede ser más fácilmente absorbido en el torrente sanguíneo. Por ejemplo, la composición de relleno líquido puede contener un tensoactivo, óptimamente en una cantidad de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 6 % en peso, de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 5% en peso, o de aproximadamente 1.0% en peso a aproximadamente 3.0% en peso. La composición de relleno líquido preferiblemente comprende más de 0.1, 0.5, o 1.0% en peso del tensoactivo, y menos de 10, 8, 5, 4, o aún 4 % en peso del tensoactivo. Un tensoactivo particularmente preferido es oleato poliglicerilo.

Alternativamente o en adición, los medios de transición para una cápsula rellena de líquido puede comprender agua que forma una fase única o microemulsión con los otros ingredientes líquidos en la base de excipiente. La composición de relleno líquido preferiblemente comprende de aproximadamente

58

0.05% en peso a aproximadamente 30% en peso agua, de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 20% en peso agua, o de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10% en peso agua. El relleno líquido preferiblemente comprende más de 0.1, 0.5 o 1.0% en peso agua, y menos de 20, 15, 10, 8 o 5% en peso agua.

Todavía adicionalmente, la base de excipiente puede contener uno o más agentes químicos para evitar la degradación mediada por oxígeno del palonosetrón en la forma de dosificación. Por ejemplo, la base de excipiente puede contener un agente quelante tal como ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA), un antioxidante tal como hidroxianisol butilado (BHA), o un agente de reducción, en una cantidad que varía de aproximadamente 0.005% en peso a aproximadamente 2.0% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 1.0% en peso o de aproximadamente 0.05% en peso a aproximadamente 0.5% en peso. En una modalidad preferida la base de excipiente contiene un antioxidante.

El agente activo, que es preferiblemente clorhidrato de palonosetrón, está presente preferiblemente en la composición relleno en una cantidad que varía de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10.0% en peso, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 5.0% en peso, o de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 2.0% en peso. Alternativamente, las formulaciones particularmente estables se han encontrado en donde concentración de palonosetrón excede 0.3%, preferiblemente en una concentración de no más de aproximadamente 1% en peso.

Una característica particularmente importante de la composición de relleno

interno, que se prefiere independiente de las modalidades de esta invención, con respecto a la forma de dosificación o tipo de relleno o método de fabricación, es el contenido mínimo de oxígeno. En una modalidad preferida, la composición de relleno interno comprende oxígeno en una cantidad que se degrada no más de aproximadamente 3.0% en peso, 2.5% en peso, 2.0% en peso, 1.5% en peso, 1.0% en peso, o 0.5% en peso, de dicho palonosetrón, cuando la forma de dosificación se almacena bajo regímenes de prueba de estabilidad de cubierta, por ejemplo durante tres meses a 40° C y 75% RH. Esta cantidad se mide preferiblemente por la cantidad de Cpd1 en la composición.

Otra característica importante de las formulaciones de la presente invención es sus farmacocinéticas. Se ha determinado que las formas de dosificación de la actual invención tienen una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 100%, dentro de los límites de bioequivalencia. Así, por ejemplo, mientras una inyección de 0.75 mg de palonosetrón produce un $AUC_{(0-\infty)}$ medio de ca. 58285 (ng- hr/L), una capa de gel de 0.75 mg produce un $AUC_{(0-\infty)}$ medio de ca. 57403 (ng- hr/L). En contraste, la media C_{max} para una capa de gel de 0.75 mg es aproximadamente 1224 ng/L, mientras que una inyección de 0.75 mg. produce una media de C_{max} de aproximadamente 1665 ng/L. Se ha mostrado una capa de gel de 0.50 mg que produce un $AUC_{(0-\infty)}$ medio de ca. 38176 (ng- hr/L), y una media de C_{max} de aproximadamente 810 ng/L, demostrando por lo tanto las farmacocinéticas de las dosis proporcionadas.

En varias modalidades, por lo tanto, la forma de dosificación de la presente invención produce más de 90, 95, o aún 98% de biodisponibilidad absoluta como una media aritmética, de nuevo dentro de los límites de bioequivalencia. Alternativamente o en adición, una capa de gel de 50 mg produce una media de

C_{max} de aproximadamente 700 a aproximadamente 950 ng/ml, o de aproximadamente 750 a aproximadamente 875 ng/ml. En una modalidad más preferida, una capa de gel de 50 mg produce un C_{max} de 800 a 820 ng/L, preferiblemente dentro de los límites de bioequivalencia. Debido a que las formas de dosificación de la presente invención demuestran que la dosis proporciona las farmacocinéticas, se entenderá que estos valores C_{max} se pueden estandarizar con base en la longitud de la forma de dosificación, y que los valores C_{max} se pueden asignar con longitudes alternativas con base en tal estandarización.

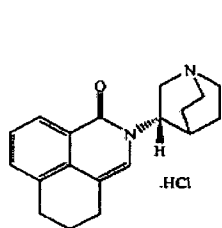
Todavía otra característica importante de las formas de dosificación de la presente invención, que también se prefiere en cualquiera de las modalidades de la presente invención, pertenece a la disolución de la forma de dosificación, y en una modalidad preferida no menos de aproximadamente 75% del palonosetrón en la forma de dosificación se disuelve en 30 o 45 minutos cuando se prueba en un aparato de disolución de paleta tipo II de acuerdo con la Farmacopea Estadounidense, en 75 rpm y 37° C, en 500 ml. De HCl 0.01N.

Todavía otra característica de las formas de dosificación de la presente invención, que también se prefiere en cualquiera de las modalidades de la presente invención, independiente de la forma de dosificación o tipo de relleno o método de fabricación, es que la forma de dosificación experimenta no más de 5% en peso, 3% en peso, o 2% en peso de degradación del palonosetrón cuando la forma de dosificación en su empaque resistente a la humedad se expone a un ambiente de 25° C y 60% de RH, o 40° C y 75% de RH, durante periodos iguales a o que exceden 3 meses, seis meses, 9 meses o aún un año.

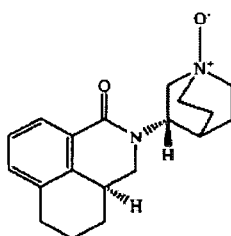
Clorhidrato de Palonosetrón y Compuestos Relacionados

El palonosetrón utilizado en la presente invención puede ser palonosetrón como una base o sal farmacéuticamente aceptable, pero es preferiblemente clorhidrato de palonosetrón. En adición, el palonosetrón está presente preferiblemente en una cantidad que varía de aproximadamente 0.02 mg. a aproximadamente 10 mg. por forma de dosificación, más preferiblemente de aproximadamente 0.05 o 0.15 a aproximadamente 2 mg. por forma de dosificación, y todavía más preferiblemente de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 1.0 mg. por forma de dosificación, con base en el peso de la base cuando presente como una sal farmacéuticamente aceptable. Particularmente las dosis preferidas son 0.25 mg, 0.50, y 0.75 mg. de palonosetrón o su sal, con base en el peso de la base. Particularmente se han encontrado formulaciones estables al utilizar cantidades de palonosetrón en capas de gel líquido de más de aproximadamente 0.25, 0.35 o 0.45 mg., preferiblemente menos de aproximadamente 2.0 mg.

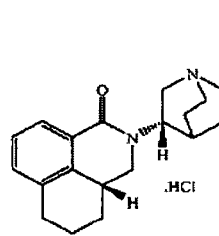
El clorhidrato de palonosetrón utilizado para elaborar la forma de dosificación, o contenido en la forma de dosificación final, también se puede caracterizar mediante la presencia de varios compuestos relacionados con palonosetrón, que incluye compuestos Cpd3, Cpd2, y/o Cpd1, como se describe mediante las siguientes estructuras químicas:



Clorhidrato de 2- [(3S)
-1-Azabicyclo [2.2.2]oct-
3-il]-2,4,5,6-tetrahidro-1H



(3S)-3-[(3aS)-1-oxo-
2,3,3 a,4,5,6-hexahidro-1H-
benzo[de]isoquinolina-2-il]-1



clorhidrato de
(3aR)-2-[(S)-1-Azabicyclo
[2.2.2]oct-3- il]-2,3,3a,4,5,6

- benzo[de]isoquinolina-1-ona

azoniabicyclo[2.2.2]octan-
-1-olato- hexahidro- 1 -oxo-1H
benz[de] isoquinolina

Cpd2

Cpd1

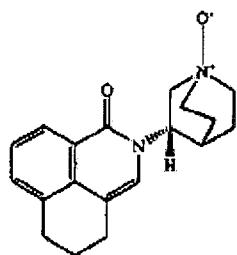
Cpd3

Los compuestos Cpd2 y Cpd3 están presentes típicamente, en una base individual o combinada relacionada con clorhidrato de palonosetrón, en cantidades de menos que 1.0% en peso, 0.75% en peso o 0.5% en peso, y/o más de aproximadamente 0.05% en peso, 0.075% en peso o 0.1% en peso. Se pueden medir Cpd2 y Cpd3 en la forma de dosificación o en la materia prima de palonosetrón utilizada para elaborar la forma de dosificación. El compuesto Cpd1 está presente típicamente, en una base individual relacionada con clorhidrato de palonosetrón, en una cantidad más de aproximadamente 0.05% en peso, 0.1% en peso o 0.2 % en peso, y/o menos de aproximadamente 3.0% en peso, 2.5% en peso, 2.0% en peso, 1.5% en peso, 1.0% en peso, o 0.5% en peso. El Cpd1 se mide preferiblemente en la forma de dosificación hasta que este es una medición de degradación mediada por oxígeno. En una modalidad preferida, las formas de dosificación se definen por una estabilidad en la que no más de aproximadamente 5.0% en peso, 4.0% en peso, 3.0% en peso, 2.5% en peso, 2.0% en peso, 1.5% en peso, 1.0% en peso, o 0.5% en peso del compuesto Cpd1, se forman cuando la forma de dosificación en este empaque resistente a la humedad se expone a un medio ambiente de 25° C y 60% RH, o 40° C y 75% RH, durante periodos iguales a o que exceden 3 meses, 6 meses, 9 meses o aún un año.

Por lo tanto, en otra modalidad la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende: (a) de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2,0 mg. de palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; (c) Cpd1 en una cantidad menos de 3.0% en peso con base en el peso de palonosetrón. En otra

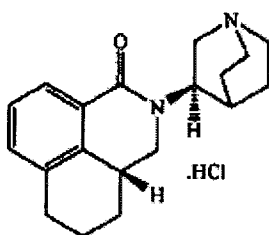
modalidad la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende: (a) de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2.0 mg. de palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; (c) Cpd2 o Cpd3, en una cantidad menos de 1.0% en peso, con base en el peso de palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable. En cualquiera de estas modalidades, la forma de dosificación puede comprender opcionalmente medios para prevenir la degradación mediada por oxígeno de dicho palonosetrón.

Otros compuestos relacionados con palonosetrón que pueden estar presentes en las composiciones incluyen Cpd4, Cpd5, Cpd6 y Cpd7, como se describe adelante:



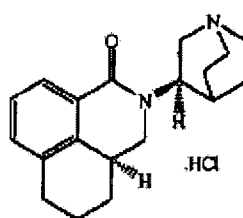
(3S)-3-(1-oxo-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benzo[de]isoquinolina-2-yl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-1-olato

Cpd4



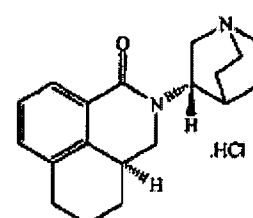
clorhidrato de (3aR)-2-[(R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3il]-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinolina

Cpd5



clorhidrato de (3aS)-2-[(R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3il]-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinolina

Cpd6



clorhidrato de (3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3il]-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinolina

Cpd7

Métodos de Fabricación

La invención también proporciona métodos para fabricar formas de dosificación de palonosetrón. Así, en todavía otra modalidad la invención proporciona un método para la fabricación de una tanda de formas de dosificación

de palonosetrón que tiene cantidades reducidas de impurezas y degradación mediada por productos de oxígeno que comprenden (a) mezclar clorhidrato de palonosetrón y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla; (b) procesar dicha mezcla en una pluralidad de formas de dosificación finales; y (c) probar uno o más de dichas formas de dosificación finales para uno o más compuestos relacionados con palonosetrón seleccionados de Cpd2, Cpd1, y Cpd3. "Procesar" se refiere a las etapas utilizadas para preparar una formulación farmacéutica y formas de dosificación final de un conjunto definido de ingredientes, y excluye el proceso de sintetizar químicamente los ingredientes utilizados en la formulación. Esta modalidad extiende todas las formas de dosificación de palonosetrón, que incluye ampollas de dosis unitaria única de relleno de palonosetrón, por ejemplo, con un líquido inyectable estéril. Así, por ejemplo, la invención se puede extender a métodos para llenar ampollas de dosis unitaria o contenedores con soluciones inyectables estériles de palonosetrón, preferiblemente en medio acuoso, y preferiblemente formulado como describe en WO 2004/067005 de Calderari et al. En este contexto, una "ampolla" significa un contenedor de medicación pequeño sellado que se utiliza una sola vez, e incluye ampollas de vidrio rompibles y no rompibles, ampollas plásticas rompibles, frascos de tapa rosca miniatura, y cualquier otro tipo de contenedor de un tamaño capaz de mantener una sola unidad de dosis de palonosetrón (típicamente aproximadamente 5 mls.).

Otra modalidad captura el balance logrado por las formulaciones de la presente invención, relacionado con biodisponibilidad y estabilidad, y en esta modalidad de la invención proporciona un método para optimizar la biodisponibilidad y estabilidad de palonosetrón en una cápsula de gelatina de palonosetrón que comprende: (a) proporcionar una cubierta exterior de gelatina

blanda que tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de aproximadamente 1.0×10^{-3} ml-cm/(cm²·24 hr. atm); y (b) preparar una composición rellena mediante etapas que comprenden: (i) proporcionar de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2.0 mg. de palonosetrón como clorhidrato de palonosetrón, en donde dicho palonosetrón comprende Cpd1 en una cantidad de menos de 1.0% en peso con base en el peso de dicho palonosetrón; (ii) disolver o dispersar dicho palonosetrón en agua para formar una premezcla acuosa; (iii) mezclar dicha premezcla acuosa con uno o más excipientes lipófilos, en una proporción en peso de la premezcla acuosa para excipientes lipófilos de menos de 50:50, 40:60, 30:70, o 20:80, para formar una composición de relleno lipófila miscible o homogénea; (iv) mezclar un tensoactivo con dicha agua, dicha premezcla acuosa, o dicho compuesto de relleno; y (v) balancear las cantidades del tensoactivo y agua en dicha composición de relleno para facilitar la biodisponibilidad de palonosetrón de dicha cápsula de gelatina cuando se ingiere oralmente, y para minimizar el grado de degradación de palonosetrón; y (c) rellenar dicha cubierta exterior con dicha composición de relleno.

Todavía otro método de la presente invención comprende un método de empaque de una forma de dosificación que comprende: (a) proporcionar una cubierta vacía; y (b) rellenar dicho contenedor de cubierta con una composición rellena en un medio ambiente agotado de oxígeno, en donde dicho compuesto de relleno comprende: (i) una cantidad definida de una composición de ingrediente activo que comprende palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable; y (ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un "ambiente de oxígeno agotado" es preferiblemente uno definido por un contenido de oxígeno de menos de aproximadamente 10% oxígeno, 5% oxígeno, o aún 1% o 0.1% oxígeno (en un peso o base de volumen). En una modalidad aún más preferida, los métodos para

elaborar o empackar las formas de dosificación de la presente invención se desarrollan bajo una purga o recubrimiento con nitrógeno, en un ambiente rico en nitrógeno que comprende más de aproximadamente 90%, 95%, o 98% de nitrógeno (sobre una base de peso o volumen).

En otra modalidad particular, el método se define por la variabilidad del ingrediente activo entre las formas de dosificación, en las cuales se proporciona un método para elaborar una pluralidad de formas de dosificación oral sólidas que comprenden: (a) proporcionar una cubierta de cápsula; (b) rellenar dicha cubierta con una composición rellena que comprende: (i) una cantidad definida de palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable; y (ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (c) repetir las etapas (a) y (b) uno o más tiempos adicionales, en donde dicha cantidad definida tiene una cápsula para la variabilidad de cápsula de menos de aproximadamente 3, 2, 1, 0.5 o 0.1% en peso.

En cualquiera de las modalidades anteriores, el método para elaborar puede también comprender adicionalmente empackar dicha forma de dosificación o pluralidad de las formas de dosificación en un contenedor sellado resistente a humedad. El material utilizado para formar el contenedor sellado resistente a humedad preferiblemente tiene una permeabilidad al oxígeno menos de aproximadamente 1.0×10^{-2} , 1.0×10^{-3} , 1.0×10^{-4} , o aún 5.0×10^{-5} ml-cm/(cm²-24 hr. atm). Alternativamente o en adición, el empaque se puede caracterizar por un "contenedor estrecho" bajo los estándares descritos en USP <671> (es decir no más de uno de diez contenedores de prueba excede 100 mg. por día por L en permeabilidad de mezcla, y ninguno excede 200 mg. por día por ml.). Todavía adicionalmente, el contenedor se puede definir por la cantidad de mezcla que

permite las formas de dosificación de la invención absorber durante almacenamiento. Por ejemplo, en varias modalidades preferidas, el contenedor evita dichas dosis de absorción de más de 1.0, 0.1 o aún 0.05% en peso de la mezcla en tres meses cuando se almacena a 40° C y 75% de humedad relativa. El empaque blíster es un modo particularmente preferido de empaque.

Cápsulas de gelatina blanda

Las composiciones farmacéuticas de núcleo líquido de la presente invención se encapsulan en la cubierta de gelatina blanda descrita adelante. La gelatina es un componente preferido de las cubiertas de gelatina blanda de la invención. El material de partida de gelatina se puede obtener mediante hidrólisis parcial del material de colágeno, tal como la piel, tejido conjuntivo blanco, o huesos de animales. El material de gelatina se puede clasificar como gelatina tipo A, que se obtiene al procesar el ácido de pieles de porcinos y exhibir un punto isoeléctrico entre el pH 7 y pH 9; y gelatina Tipo B, que se obtiene al procesar lo alcalino del hueso y la piel de animales (bovinos) y exhibir un punto isoeléctrico entre el pH 4.7 y pH 5.2. Las mezclas de gelatinas de tipo A y tipo B se pueden utilizar para obtener una gelatina con la viscosidad requerida y características de longitud de la sangre para la fabricación de cápsulas. La gelatina adecuada para la fabricación de las cápsulas está comercialmente disponible de Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo. Para una descripción general de gelatina y cápsulas con base en gelatina, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980), página 1245 y páginas 1576-1582; y Pat. Estadounidense No. 4,935,243, de Borkan et al., issued Jun. 19, 1990; estas dos referencias se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Las cubiertas de gelatina blanda pueden comprender de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% de gelatina. La gelatina puede ser del tipo A o tipo B, o su mezcla con números de florecimientos que varían de aproximadamente 60 a aproximadamente 300. Las cubiertas de gelatina blanda también pueden comprender un plastificante. Los plastificantes útiles incluyen glicerina, sorbitán, sorbitol, o polioles de bajo peso molecular similares, y sus mezclas. Un plastificante preferido útil en la presente invención es glicerina. Las cubiertas de gelatina blanda de la invención inmediata también pueden comprender agua. Sin estar limitado por la teoría, el agua se cree que ayuda en la disolución rápida o ruptura de la cubierta de gelatina blanda luego del contacto con los fluidos gastrointestinales que ocurren en el cuerpo.

Las cápsulas de gelatina blanda y los métodos de encapsulación se describen en P. K. Wilkinson et al., "Softgels: Manufacturing Considerations", *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 41 (Specialized Drug Delivery Systems), P. Tyle, Ed. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990) pp.409-449; F. S. Horn et al., "Capsules, Soft", *Enciclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 2, J. Swarbrick and J. C. Boylan, eds. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990) pp. 269-284; M. S. Patel et al., "Advances in Softgel Formulation Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 7, pp. 26-28 (July 1989); M. S. Patel et al., "Softgel Technology", *Manufacturing Chemist*, vol. 60, no. 8, pp. 47-49 (August 1989); R. F. Jimerson, "Softgel (Soft Gelatin Capsule) Update", *Drug Development and Industrial Pharmacy* (Interphex '86 Conference), vol. 12, no. 8 & 9, pp. 1133-1 144 (1986); and W. R. Ebert, "Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form", *Pharmaceutical Technology*, vol. 1, no. 5, pp. 44-50 (1977); estas referencias se incorporan aquí como referencia en su totalidad. La cápsula de gelatina blanda resultante es soluble en agua y en fluidos gastrointestinales. Luego de degluir la

cápsula, la cubierta de gelatina se disuelve rápidamente o se rompe en el tubo gastrointestinal que por lo tanto introduce los activos farmacéuticos del núcleo de líquido en el cuerpo.

Métodos de tratamiento

En aún modalidades adicionales, la invención proporciona métodos para tratar vómito al administrar una o más de las formas de dosificación descritas aquí. La vómito puede ser vómito de fase aguda (es decir vómito que se experimenta dentro de aproximadamente 24 horas de un evento que induce vómito), o retraso de vómito (es decir vómito que se experimenta después de fase aguda, pero dentro de siete, seis, cinco o cuatro días después de un evento que induce émesis). La vómito puede constituir la náusea y vómito inducido por quimioterapia ("CINV"), de quimioterapia altamente o moderadamente emetogénica, náusea y vómito inducido por terapia de radicación ("RINV"), o náusea y vómito postoperatorio ("PONV").

Prueba de Bioequivalencia

Cuando un producto es dicho por exhibir un parámetro farmacocinética particular "dentro de los límites de bioequivalencia," se entenderá que el producto es bioequivalente para un fármaco de prueba empleando la prueba de bioequivalencia especificada aquí. La prueba de bioequivalencia típicamente requiere una prueba in vivo en humanos en los cuales la concentración del ingrediente activo o grupo funcional activo, y, cuando es apropiado, sus metabolitos activos, en sangre completa, plasma, suero, u otro fluido biológico apropiado se mide como una función de tiempo. Definido como biodisponibilidad

relativa ("BA"), bioequivalencia ("BE") involucra una comparación entre una prueba y producto fármaco de referencia. Aunque el BA y BE se relacionan cercanamente, las comparaciones BE dependen normalmente de (1) un criterio, (2) un intervalo de confianza para el criterio, y (3) un límite B predeterminado.

Un diseño de estudio BE in vivo se basa en la administración de dosis simples o múltiples de productos de prueba y de referencia para sujetos saludables en ocasiones, asignación aleatoria a las dos posibles secuencias de administración de producto fármaco. El análisis estadístico para medidas farmacocinéticas, tales como área bajo la curva (AUC) y concentración pico (C_{max}), se basa preferiblemente en el llamado "procedimiento de pruebas bicaudales" para determinar si los valores promedio son comparables con las medidas farmacocinéticas determinadas después de administración de los productos de prueba y de referencia. Este método se denomina bioequivalencia e involucra el cálculo de un intervalo de confianza de 90% para la relación de promedios (medias geométricas de población) de las medidas para los productos de prueba y referencias. Para establecer el BE, el intervalo de confianza calculado debe caer dentro de un límite de BE, es decir 80-125% para la relación de los promedios de producto. Así, por ejemplo, se dice que la bioequivalencia se establece bajo un conjunto de circunstancias dadas por un intervalo de confianza de 90% para el AUC que está entre 80% y 125%, y un intervalo de confianza de 90% para C_{max} que está entre 80% y 125%.

Se pueden encontrar detalles adicionales con respecto a los procedimientos BE en el Documento Guía de Julio 1992 de FDA titulado "Procedimientos Estadísticos para Estudios de Bioequivalencia Usando un Diseño Estándar Cruzado de Dos Tratamientos," los contenidos del cual se incorporan aquí como

71

referencia.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se establecen para proporcionar a aquellos medianamente versados en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo los compuestos reivindicados aquí se hacen y evalúan, y están destinados a ser solo de ejemplo de la invención y no están destinados a limitar el alcance de los inventores con respecto a su invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, partes son partes en peso, la temperatura está en ° C o está en temperatura ambiente, y la presión está en o cercana a la presión atmosférica

Ejemplo 1 – Formulación de cápsula de gelatina Representativa

La Tabla 1 describe formulaciones representativas para una dosificación oral sólida cápsula de gelatina que contiene 0.25, 0.50 y 0.75 mg. de palonosetrón.

Tabla 1. Formulación de cápsula de gelatina Representativa

Nombres de ingredientes	Fórmula (mg por cápsula)		
	0.25 mg	0.50 mg.	0.75 mg.
<i>Sustancia de fármaco activa</i>			
HCl Palonosetrón	0.28.	0.56 ^b	0.84 ^c
<i>Excipientes</i>			
Agua purificada	5.57	5.57	5.57
Glicerina, anhidra	6.40	6.40	6.40

Hidroxianisol butilado (BHA)	0.13	0.13	0.13
Oleato de poliglicerilo (Plurol Oleique CC 497)	6.65*	6.65*	6.65*
	(1.66)**	(1.66)**	(1.66)**
Mono- y di-glicéridos de Vapril/Ácido cáprico (Capmul MCM)	113.97*	113.69*	113.41*
	(118.96)**	(118.68)**	(118.40)**++
Nitrógeno	---	---	---
Peso de llenado teórico	133.00 mg	133.00 mg.	133.00 mg
Cápsulas de gelatina Shell, #3, oval (Cardinal Health)	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula

^a correspondiente a 0.25 mg de base libre

^b correspondiente a 0.50 mg de base libre

^c correspondiente a 0.75 mg de base libre

* Formulación A (tanda clínica)

** Formulación B (tanda comercial)

Ejemplo 2 –Protocolo de Fabricación

El proceso de fabricación de compuestos involucra la formulación de dos mezclas separadas, la mezcla colateral que contiene el ingrediente activo, glicerina y agua, y la mezcla principal que contiene los excipientes restantes. El proceso inicia con las dos mezclas separadas que se combinan posteriormente para comprender la solución de relleno final para encapsulación. La solución de relleno se cubre con nitrógeno durante las fases de fabricación de compuesto y encapsulación.

Ejemplo 3 – Protocolo de Prueba de Disolución Representativa

Un método de disolución de ejemplo para Cápsulas Orales de Palosenosetrón, 0.25 mg, 0.50 mg, y 0.75 mg usa Aparato USP 2 (paletas) en 75 rpm en 500 mL de HCl 0.01N con una temperatura disolución de 37.0 ± 0.5° C. El criterio aceptación es "No menor de 75% a 45 minutos".

Se pesan individualmente seis cápsulas de gel blandas. Se colocan cápsulas de gel blandas en cada recipiente, y se muestrean en 15, 30, 45, y 60 minutos. El muestreo en 15, 30, 60 minutos es solo para información. Se retiran las soluciones de muestra y se filtran a través de filtros en línea. Seis tubos de prueba o frascos de HPLC. Se analizan las muestras utilizando un sistema HPLC con detector UV.

Tabla 2. Condición de Disolución

Aparato USP	2 Paletas
Medio	HCl 0.01 N, 500 mL
Temperatura	37 ± 0.5° C
Velocidad de rotación	75 rpm
Tiempos de muestreo	45 minutos 15, 30, y 60 minutos (solo para información)
Volumen de muestreo	3 mL (o 1-1.5 mL cuando se recolecta directamente en frascos de HPLC into HPLC vial s)
Volumen	500 mL de medio de disolución

Ejemplo 4 – Estabilidad Física Química

La Tabla 3 presenta los resultados de pruebas de estabilidad física y química para las formulaciones de gel blando de palonosetrón de 0.75 mg reportadas en el Ejemplo 1, empacadas en una Unidad Blíster de 2x5 (Formación:

LM 15088, Lámina: Reynolds 701).

Tabla 3. Estabilidad Física y Química

Prueba	Ensayo de Palonosetrón		Sustancias relacionadas con Palonosetrón			Prueba de disolución (% disuelto)			
	90.0-110.0%	%vs a	Cpd3	Cpd2	Cpd1	45 min.	15 min.	30 min.	60 min.
Especificación Provisional			≤5 0.50%	≤5 0.50%	≤3.0%	NLT 75%	Solo para Inform.	Solo para Inform.	Solo para Inform.
Valores iniciales	97.7	100.0	0.28	0.28	0.20	98.5	70.4	97.7	98.9
25 °C/60% r.h.									
03 meses	97.6	99.9	0.23	0.26	0.23	99.2	97.6	99.1	98.8
06 meses	96.5	98.8	0.26	0.27	0.46	97.6	87.4	97.2	97.7
09 meses	96.0	98.3	0.23	0.27	0.6	99.0	80.5	98.9	99.1
12 meses	93.7	95.9	0.22	0.26	0.6	96.8	81.9	96.5	96.7
40° C/75% r.h.									
01 mes	97.2	99.5	0.36	0.25	0.56	99.9	92.3	100.5	100.1
03 meses	97.5	99.8	0.24	0.26	0.65	97.3	79.9	97.0	97.5
06 meses	96.2	98.5	0.26	0.27	0.68	96.9	52.5	96.7	97.0

Ejemplo 5 — Estabilidad Física y Química

La Tabla 4 presenta los resultados de pruebas de estabilidad física y química para formulaciones de gel blando de palonosetrón de 0.50 mg reportadas en el Ejemplo 1, empacadas en una Unidad Blíster de 2x5 (Formación: LM 15088, Lámina: Reynolds 701)

Tabla 4. Estabilidad Física y Química

Prueba	Ensayo de Palonosetrón		Prueba			Prueba de disolución (% disuelto)			
Especificación Provisional	90.0-110.0%	%vs a	Cpd3	Cpd2	Cpd1	45 min.	15 min.	30 min.	60 min.
			≤5	≤5	≤3.0%	NLT 75%	Solo para Inform.	Solo para Inform.	Solo para Inform.
			0.50%	0.50%					
Valores Iniciales	97.9	100.0	0.28	0.26	0.16	98.9	69.1	99.9	99.2
25° C/60% r.h.									
03 meses	97.5	99.6	0.23	0.26	0.44	100.1	86.0	100.0	100.1
06 meses	97.2	99.3	0.27	0.28	0.37	97.6	41.4	88.3	97.6
09 meses	96.5	98.6	0.22	0.28	0.5	99.0	83.0	97.8	99.1
12 meses	94.7	96.7	0.22	0.27	0.5	96.9	85.6	96.7	97.0
40°C/75% r.h.									
01 mes	97.3	99.4	0.29	0.27	0.42	10.6	65.8	101.1	102.8
03 meses	97.3	99.4	0.24	0.26	0.55	100.0	39.8	94.2	99.0
06 meses	96.6	98.7	0.26	0.27	0.67	97.0	52.7	96.7	97.2

Ejemplo 6 -- Estabilidad Física y Química

La Tabla 5 presenta los resultados de pruebas de estabilidad física y química para las formulaciones de gel blando de palonosetrón de 0.25 mg reportadas en el Ejemplo 1, empacadas en una Unidad Blíster de 2x5 (Formación:LM 15088, Lámina: Reynolds 701).

Tabla 5. Estabilidad Física y Química

Prueba	Ensayo de Palonosetrón		Prueba			Prueba de disolución (% disuelto)			
	90.0-110.0%	% vs a	Cpd3	Cpd2	Cpd1	45 min.	15 min.	30 min.	60 min.
Especificación Provisional			≤5 0.50%	≤5 0.50%	≤3.0%	NLT 75%	Solo para Inform.	Solo para Inform.	Solo para Inform.
Valores Iniciales	97.7	100.0				97.2	61.8	97.4	97.7
25° C/60% r.h.									
03 meses	97.4	99.7	0.24	0.26	0.92	98.6	98.0	99.1	99.1
06 meses	95.9	98.2	0.28	0.27	1.10	95.2	82.3	94.8	95.7
09 meses	94.7	96.9	0.2\	0.28	1.4	94.5	89.2	93.9	94.6
12 meses	94.5	96.7	0.23	0.27	1.7	96.2	97.1	96.1	96.1
40°C/75% r.h.									
0\ mes	96.3	98.6	0.29	0.27	1.42	99.4	88.2	99.5	97.7
3 meses	97.4	99.7	0.24	0.25	1.85	97.4	78.7	97.6	97.5
6 meses	94.0	96.2	0.27	0.26	1.94	96.8	82.6	96.2	97.0

Ejemplo 7 – Formulación Inyectable Representativa

La siguiente Tabla 6 describe una formulación inyectable representativa que contienen palonosetrón.

Tabla 6. Formulación Inyectable Representativa

Ingrediente	mg/mL
Clorhidrato de Palonosetrón	0.05 (calculado como base)
Manitol	41.5
EDTA	0.5
Citrato de Trisodio	3.7
Ácido cítrico	1.56
WFJ	1.0
Solución de hidróxido de sodio y/o solución de ácido clorhídrico e	pH 5.0 ± 0.5
Saborizante	q.s.

Ejemplo 8 - Identificación y ensayo de Palonosetrón en geles blandos de HCl de Palonosetrón mediante HPLC con Detector UV

Procedimiento de prueba

Se prepara Muestra y soluciones Estándar en la concentración nominal de HCl de Palonosetrón de 6.25 µg/mL en HCl 0.01 N.
Se filtra la solución y se inyecta en sistema HPLC.

Condición HPLC

Columna	C8, 250 mm x 4.6 mm (i.d.)
Temperatura de Columna	30° C
Fase Móvil	ACN/H ₂ O/ TFA, Gradiente de Elución
Velocidad de Flujo	1 mL/min
Detección	UV a 210 nm

Volumen de Inyección 20 µL

Ejemplo 9 - Determinación de Compuestos Relacionados con Palonosetrón en geles blandos de HCl de Palonosetrón y el Ensayo En Proceso de la solución de Relleno de geles blandos

Procedimiento de prueba

Se prepara Muestra y soluciones Estándar en la concentración nominal de HCl de Palonosetrón de 0.15 mg/mL en Metanol.

Se inyectan soluciones directamente en el sistema HPLC.

Condición HPLC

Columna	C8, 250 mm x 4.6 mm (i.d.)
Temperatura de Columna	30° C
Fase Móvil	ACN/H ₂ O/ TFA, Gradiente de Elución
Velocidad de Flujo	1 mL/min
Detección	UV a 210 nm
Volumen de Inyección	0 µL

Ejemplo 10 - Determinación de Compuestos Relacionados con Palonosetrón en geles blandos de HCl de Palonosetrón mediante HPLC quiral con Detector UV

Procedimiento de prueba

Se prepara solución de Muestra en la concentración nominal de HCl de

Palonosetrón de 0.34 mg/mL en Metanol.

Se prepara solución Estándar Cpd2 en la concentración nominal de 5.6 µg/mL.

Se prepara solución de Resolución, en disolvente metanol, en la concentración nominal de 8 µg/mL, concentración Cpd2, Cpd4, Cpd5, Cpd6 y Cpd7 aproximadamente 0.4 µg/mL.

Se inyectan soluciones directamente en el sistema HPLC.

Condición HPLC

Columna	Columna quiral		
Temperatura de Columna	35° C		
Fase Móvil	ACN/MeOH/	IPA/AcOH/TEA,	elución
Isocrática			
Velocidad de Flujo	1 mL/min		
Detección	UV a 238 nm		
Volumen de Inyección	10 µL		

Ejemplo 11 - Disolución de geles blandos de HCl de Palonosetrón con Ensayo por HPLC

Procedimiento de prueba

Se prepara soluciones Estándar en la concentración nominal de HCl de Palonosetrón de 1 µg/mL en HCl 0.01 N.

Solución de Muestra: se coloca una cápsula de gel blando en un recipiente que contiene 500 mL de HCl de 0.01 N.

Se filtran las soluciones e inyectan en el sistema HPLC.

Condición HPLC

Columna	C8, 150 mm x 4.6 mm (i.d.)
Temperatura de Columna	30° C
Fase Móvil	ACN/K ₂ O/ TFA, Gradiente de Elución
Velocidad de Flujo	1 mL/min
Detección	UV a 210 nm
Volumen de Inyección	50 µL

Ejemplo 12 - Bioequivalencia de cápsulas de gel de 0.75 mg y formas de
sodificación de inyección

Se prueban bioequivalencia biodisponibilidad absoluta en una dosis oral única de dos formulaciones de 0.75 mg de Palonosetrón en voluntarios saludables. El estudio es un estudio cruzado de dos secuencias, tres periodos, tres tratamientos.

El tratamiento A representa una dosis única de 0.75 mg de palonosetrón en la formulación de cápsula-gel clínica en la Tabla 1.

El tratamiento B representa una dosis única de 0.75 mg de palonosetrón en la formulación de cápsula-gel comercial en la Tabla 1.

El tratamiento IV consiste de tres inyecciones de bolo consecutivas de Aloxi 25 mg.

Se reportan parámetros farmacocinéticos adelante en la Tabla 7:

Tabla 7

Parámetro farmacocinético		0.75 mg de administración oral de Palonosetrón (formulación A)	0.75 mg de administración oral de Palonosetrón (formulación B)	0.75 mg de administración intravenosa de Palonosetrón (3 x 0.25 mg i.v. Aloxi®)
Palonosetrón [unidad]		N=33	N=33	N=30
AUC ₍₀₋₁₎ [ng·h/L]	Media (SD)	53835 (17961)	55235 (17817)	53088 (15233)
	Media Geo.(Geo.SD)	50716 (1.44)	52536 (1.39)	50793 (1.37)
	Mediana	50978	53325	50984
	Mínimo-Máximo	16971 - 96273	20951-111916	20609 - 78424
AUC _(0-∞) [ng·h/L]	Media (SD)	57403 (17898)	58285 (18110)	56480 (15343)
	Media Geo.(Geo.SD)	54539 (1.40)	55638 (1.37)	54324 (1.34)
	Mediana	54614	56802	54011
	Mínimo-Máximo	18773 - 100234	24473 - 114765	24142 - 81547
C _{max} [ng·h/L]	Media (SD)	1223.985	1200.620	1665.314
		(348.324)	(324.606)	(527.638)
	Media Geo.(Geo,SD)	1178.670 (1.32)	1160.078 (1.31)	1588.758 (1.37)
	Mediana	1208.136	1133.115	1628.480
	Mínimo-Máximo	570.494-2365.980	571.922-2130.740	890.742-2789.077
T _{max} [h]	Mediana	4.520	4.530	0.250
	Mínimo-Máximo	2.000 - 8.000	2.000. 12.030	0.250 - 4.030

También se reportan los farmacocinéticos en la figura 1, en donde b1

representa tratamiento mediante Formulaci3n A, b2 representa tratamiento mediante Formulaci3n B, y b3 representa tratamiento mediante Aloxi i.v. La figura reporta las concentraciones de plasma media de palonosetr3n (ng/ml) versus tiempo (H) en una escala lineal (n=33).

Ejemplo 13 - Bioequivalencia de 50 mg en formulaciones de c3psula de gel cl3nicas y comerciales

Se hace un estudio de bioequivalencia para evaluar dosis oral 3nica de dos formulaciones (Formulaci3n A y Formulaci3n B) de palonosetr3n 0.50 mg. C3psulas de gel blandas en sujetos machos y hembras saludables. El estudio es un estudio cruzado aleatorizado, de marca abierta, dos secuencias, dos periodos, dos tratamientos.

Se reportan los resultados farmacocin3ticos en la Tabla 8.

Tabla 8

Par3metro farmacocin3tico		0.50 mg de administraci3n oral de Palonosetr3n (formulaci3n A) N=36	0.50 mg de administraci3n oral de Palonosetr3n (formulaci3n B) N=36
Palonosetr3n [unidad]			
AUC ₍₀₋₁₎ [ng·h/L]	Media (SD)	34076 (9874)	35106 (11012)
	Media Geo.(Geo.SD)	32766(1.33)	33530 (1.36)
	Mediana	33641	34981
	M3nimo-M3ximo	20085 - 60189	19003 - 72136

AUC _(0-∞) [ng·h/L]	Media (SD)	37099 (10141)	38176 (11698)
	Media Geo.(Geo.SD)	35834 (1.30)	36555 (1.35)
	Mediana	36859	37627
	Mínimo-Máximo	22439 - 62727	21240 - 77635
C _{max} [ng·h/L]	Media (SD)	785.241(182.437)	810.176 (165.985)
		765.702 (1.25)	793.900 (1.23)
	Media Geo.(Geo,SD)	750.344	816.457
	Mediana	463.862 - 1322.774	537.047 - 1258.878
T _{max} [h]	Mínimo-Máximo	5.500	5.000
	Mediana	2.000 - 8.000	2.000 - 8.000

También se reportan los parámetros farmacocinéticos en la figura 2, en donde b1 representa formulación clínica A. y b2 representa formulación comercial B. La figura reporta las concentraciones de plasma media T de palonosetrón (ng/ml) versus tiempo (H) en una escala lineal (n=33).

A través de esta solicitud, se referencian varias publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones en su totalidad se incorporan por lo tanto como referencia en esta solicitud con el fin de describir más completamente el estado de la técnica a la que esta invención pertenece. Será evidente para aquellos expertos en la técnica que se pueden hacer varias modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance y espíritu de la invención. Otras modalidades de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la técnica a partir de la consideración de la especificación y práctica de la invención descrita aquí. Se entiende que la especificación y ejemplos se consideran solo como ejemplo, con un alcance y espíritu verdadero de la invención que se indica por las siguientes reivindicaciones

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 1) Una cápsula de gelatina blanda para administración oral que comprende:
 - a) una cubierta exterior de gelatina blanda que tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de aproximadamente 1.0×10^{-3} ml-cm/(cm²-24 hr. atm); y
 - b) una composición de relleno interno líquido lipófila que comprende:
 - i) más de aproximadamente 50% en peso de uno o más componentes lipófilos;
 - ii) de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso de agua miscible u homogenizada en dichos uno o más componentes lipófilos;
 - iii) de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2.0 mg. de palonosetrón como clorhidrato de palonosetrón solubilizado o disperso en dicha agua; y
 - iv) un tensoactivo.

en donde dicha cápsula exhibe las farmacocinéticas cuando se ingiere oralmente en un estado de ayuno que es bioequivalente a una formulación que tiene más de 95% de biodisponibilidad absoluta, en donde se establece bioequivalencia mediante un intervalo de confianza de 90% para AUC que está entre 80% y 125%.

- 2) La cápsula de la reivindicación 1 en donde dicha composición de relleno interno comprende:
 - a) de 0.5 a 1.0 mg. de palonosetrón como clorhidrato de palonosetrón; y
 - b) una cantidad solubilizante efectiva de un líquido que comprende un excipiente lipófilo y agua.
- 3) La cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1 que comprende glicerina en dicha cubierta exterior y dicha composición de relleno interno.
- 4) La cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1, en donde:
 - a) dicha composición de relleno interno comprende adicionalmente un antioxidante o un agente de reducción;
 - b) dicho palonosetrón comprende menos de aproximadamente 1% en peso de Cpd1.
- 5) La cápsula de la reivindicación 1 que exhibe las farmacocinéticas cuando se ingiere oralmente en un estado de ayuno que es bioequivalente a una formulación que tiene más de 95% de biodisponibilidad absoluta, y un C_{max} de 800 a 820 ng/L, en donde se establece bioequivalencia por:
 - a) un intervalo de confianza de 90% para AUC que está entre 80% y 125%, y

- b) un intervalo de confianza de 90% para $C_{\max}$ que está entre 80% y 125%.
- 6) La cápsula de la reivindicación 1 en donde dicha composición de relleno interno comprende oxígeno en una cantidad que media no más de aproximadamente 3.0% en peso la degradación oxidativa cuando dicha forma de dosificación se almacena durante tres meses a 40° C y 75% de RH.
- 7) La cápsula de la reivindicación 1 en donde no menos de aproximadamente 75% de dicho palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable se disuelve en 45 minutos cuando se prueba en un aparato de disolución de paleta tipo II de acuerdo con la Farmacopea Estadounidense, a 75 rpm y 37° C, en 500 ml de HCl 0.01 N.
- 8) La cápsula de la reivindicación 1 en donde no menos de aproximadamente 75% de dicho palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable se disuelve en 30 minutos cuando se prueba en un aparato de disolución de paleta tipo II de acuerdo con la Farmacopea Estadounidense, a 75 rpm y 37° C, en 500 ml de HCl 0.01 N.
- 9) La cápsula de la reivindicación 1 en donde dicha cubierta tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de aproximadamente 1.0×10^{-4} ml-cm/(cm²-24 hr. atm).
- 10) La cápsula de la reivindicación 1 en donde dicho relleno interno comprende de 0.5 a 4% en peso de un tensoactivo.

11) Una forma de dosificación de capsula blanda rellena de líquido para administración oral que comprende:

- a) una cubierta exterior que tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de aproximadamente 1.0×10^{-3} ml-cm/(cm²-24 hr. atm); y
- b) una composición de relleno interno que comprende de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2.0 mg. de palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde dicho palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable comprende Cpd1 de su sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad de menos de 1.0% en peso con base en el peso de dicho palonosetrón.

en donde dicha composición de relleno interno comprende oxígeno en una cantidad que media no más de aproximadamente 3.0% en peso la degradación oxidativa de dicho palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable cuando dicha forma de dosificación se almacena tres meses o más a 40° C y 75% de RH.

12) La cápsula de la reivindicación 11 que exhibe las farmacocinéticas cuando se ingiere oralmente en un estado de ayuno que es bioequivalente a una formulación que tiene más de 90% de biodisponibilidad absoluta en donde se establece bioequivalencia mediante un intervalo de confianza de 90% para AUC que está entre 80% y 125%.

13) La cápsula de la reivindicación 11 en donde dicha composición de relleno

interno comprende de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 20% en peso de agua.

- 14) La cápsula de la reivindicación 11 que exhibe las farmacocinéticas cuando se ingiere oralmente en un estado de ayuno que es bioequivalente a una formulación que tiene más de 95% de biodisponibilidad absoluta, y un C_{ma} de 800 a 820 ng/L, en donde se establece bioequivalencia por:
- a) un intervalo de confianza de 90% para AUC que está entre 80% y 125%, y
 - b) un intervalo de confianza de 90% para C_{max} que está entre 80% y 125%.
- 15) La cápsula de la reivindicación 11 en donde no menos de aproximadamente 75% de dicho palonosetrón o su sal farmacéuticamente aceptable se disuelve en 45 minutos cuando se prueba en un aparato de disolución de paleta tipo II de acuerdo con la Farmacopea Estadounidense, a 75 rpm y 37° C, en 500 ml de HCl 0.01 N.
- 16) La cápsula de la reivindicación 11 en donde dicha cubierta tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de aproximadamente 1.0×10^{-4} ml-cm/(cm²-24 hr. atm).
- 17) La cápsula de la reivindicación 11 en donde:
- a) dicha composición de relleno interno comprende glicerina; un

- b) dicha cubierta comprende glicerina.
- 18) La cápsula de la reivindicación 11 en donde dicha cubierta comprende gelatina, celulosa, almidón o HPMC.
- 19) Un método para optimizar la biodisponibilidad y estabilidad de palonosetrón en una cápsula de gelatina de palonosetrón que comprende:
- a) proporcionar una cubierta exterior de gelatina blanda que tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de aproximadamente 1.0×10^{-3} ml-cm/(cm²-24 hr. atm); y
 - b) preparar una composición rellena mediante etapas que comprenden:
 - i) proporcionar de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2.0 mg. de palonosetrón como clorhidrato de palonosetrón en donde dicho palonosetrón comprende Cpd1 en una cantidad de menos de 3.0% en peso;
 - ii) disolver o dispersar dicho palonosetrón en agua para formar una premezcla acuosa;
 - iii) mezclar dicha premezcla acuosa con uno o más excipientes lipófilos, en una relación de peso de premezcla acuosa a excipientes lipófilos de menos de 30:70, para formar una composición de relleno lipófila homogénea, miscible;
 - iv) mezclar un tensoactivo con dicha agua, dicha premezcla acuosa, o dicha composición de relleno; y
 - v) balancear las cantidades de tensoactivo y agua en dicha

composición de relleno para facilitar la biodisponibilidad de palonosetrón de dicha cápsula de gelatina cuando se ingiere oralmente, y para minimizar el grado de degradación de palonosetrón; y

- c) rellenar dicha cubierta exterior con dicha composición de relleno.
-
- 20) El método de la reivindicación 19 en donde dicha composición de relleno comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10.0% en peso de tensoactivo, y de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20% en peso de agua.
 - 21) El método de la reivindicación 19 en donde dicha composición de relleno comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 4% en peso de tensoactivo, y de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso de agua.
 - 22) El método de la reivindicación 19 en donde dicha cubierta exterior comprende adicionalmente glicerina, comprende adicionalmente mezclar dicha premezcla acuosa con glicerina, antes o después de la formación de dicha composición de relleno lipófila.
 - 23) Un método para elaborar una tanda de formas de dosificación de palonosetrón que tiene cantidades reducidas de impurezas y degradación mediada por productos de oxígeno que comprenden:
 - a) mezclar clorhidrato de palonosetrón y uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla;

- b) procesar dicha mezcla en una pluralidad de formas de dosificación finales; y
 - c) probar uno o más de dichas formas de dosificación finales para uno o más compuestos relacionados con palonosetrón seleccionados de Cpd1, Cpd2, y Cpd3, o su sal de clorhidrato.
- 24) El método de la reivindicación 23 que comprende probar el Cpd1 o su sal de clorhidrato.
- 25) El método de la reivindicación 23 que comprende probar el Cpd2 o su sal de clorhidrato.
- 26) El método de la reivindicación 23 que comprenden probar el Cpd3 o su sal de clorhidrato.
- 27) El método de la reivindicación 23, comprende adicionalmente probar dicho clorhidrato de palonosetrón o dicha forma de dosificación final para uno o más compuestos seleccionados de Cpd4, Cpd5, Cpd6, o Cpd7, o su sal de clorhidrato.

**CÁPSULAS BLANDAS QUE COMPRENDEN CLORHIDRATO DE
PALONOSETRÓN ESTABILIDAD MEJORADA Y BIODISPONIBILIDAD**

Resumen

Se proporcionan formas de dosificación oral sólidas de clorhidrato de palonosetrón, métodos para utilizar las formas de dosificación para tratar vómito, y métodos para elaborar las formas de dosificación. Las formas de dosificación tienen estabilidad y biodisponibilidad mejorada, y son preferibles en la forma de cápsulas de relleno líquido.

94
93

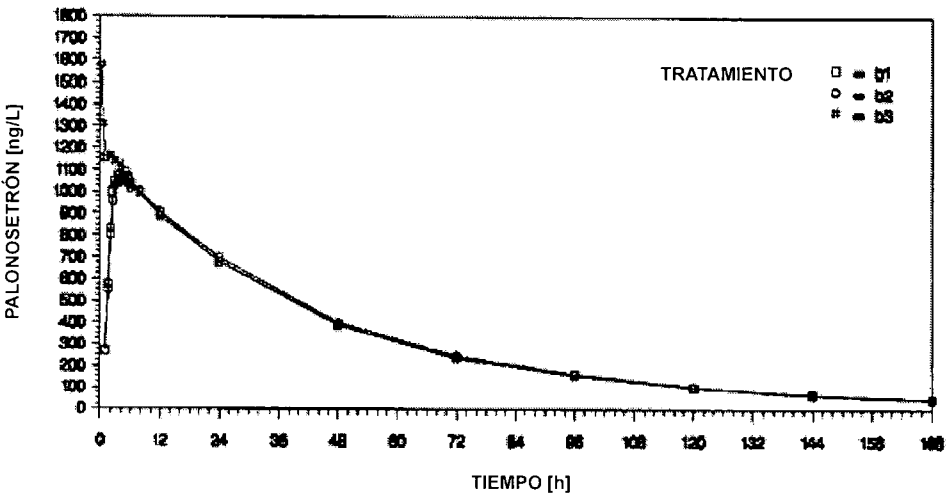


FIGURA 1

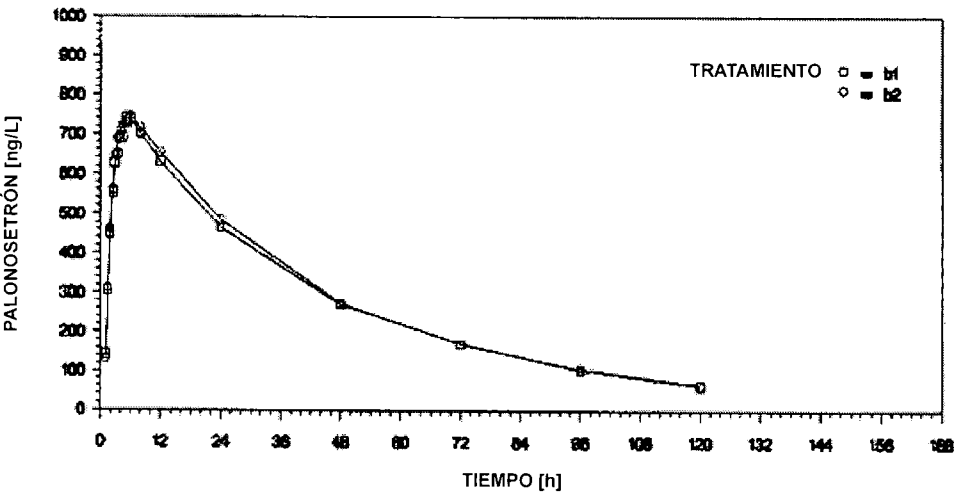


FIGURA 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/009098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/48 A61K9/66 A61K31/473		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/045615 A (HELSINN HEALTHCARE SA [CH]; MACCIOCCHI ALBERTO [CH]; CANTOREGGI SERGIO) 3 June 2004 (2004-06-03) page 14, line 11 - line 13 -----	1-27
A	WO 2005/065652 A (FRIEDMAN DORON [IL]) 21 July 2005 (2005-07-21) page 9, paragraph 5; examples -----	1-27
A	WO 02/053131 A (CLL PHARMA [FR]; ABOU CHACRA-VERNET MARIE-LINE [FR]; LARUELLE CLAUDE []) 11 July 2002 (2002-07-11) page 9, line 26 - line 28; examples -----	1-27
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 January 2008		Date of mailing of the international search report 28/01/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer GIMENEZ MIRALLES, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/009098

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004045615 A	03-06-2004	AU 2003302072 A1	15-06-2004
		CA 2505990 A1	03-06-2004
		DE 10393729 T5	13-10-2005
		JP 2006508977 T	16-03-2006
WO 2005065652 A	21-07-2005	CA 2547712 A1	21-07-2005
		EP 1706100 A1	04-10-2006
		JP 2007517859 T	05-07-2007
		US 2007190080 A1	16-08-2007
WO 02053131 A	11-07-2002	CA 2432362 A1	11-07-2002
		EP 1345590 A1	24-09-2003
		FR 2818905 A1	05-07-2002
		US 2004052824 A1	18-03-2004

PCT

96

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2007/009098

International filing date (day/month/year)
19.10.2007

Priority date (day/month/year)
24.10.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/48 A61K9/66 A61K31/473

Applicant
HELSINN HEALTHCARE S.A.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

GIMENEZ MIRALLES, J

Telephone No. +49 89 2399-8655



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

99

Re Item V

1. The relevant prior art documents are referred to as D1 to D3 as in the order of appearance in the International Search Report (ISR). Unless otherwise indicated, reference is made to the passages of said documents cited in the ISR.
2. Citations and explanations supporting the statement with regard to novelty (N), inventive step (IS) and industrial applicability (IA) (Rule 43*bis*.1(a)(i) and (b) PCT):

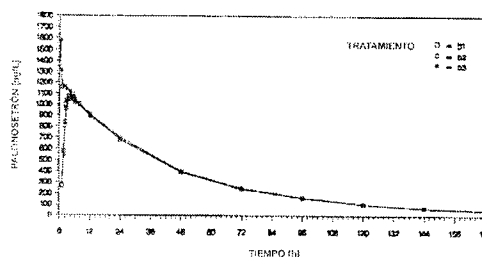
(N) The subject-matter of claims 1-27 appears to be novel (Article 33(2) PCT).

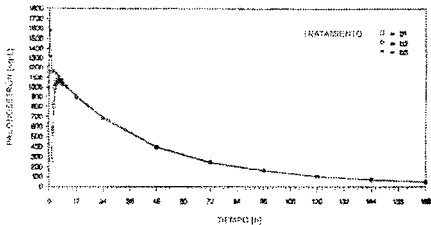
D1 discloses palonosetron in capsules comprising a liquid (fatty oil) carrier for treatment of emesis. D2 and D3 disclose capsules comprising setrons (yet not palonosetron) in a lipophilic carrier. Yet, none of D1-D3 disclose a liquid fill comprising >50 wt.% lipophilic components and 1-20 wt.% water homogenized therein.

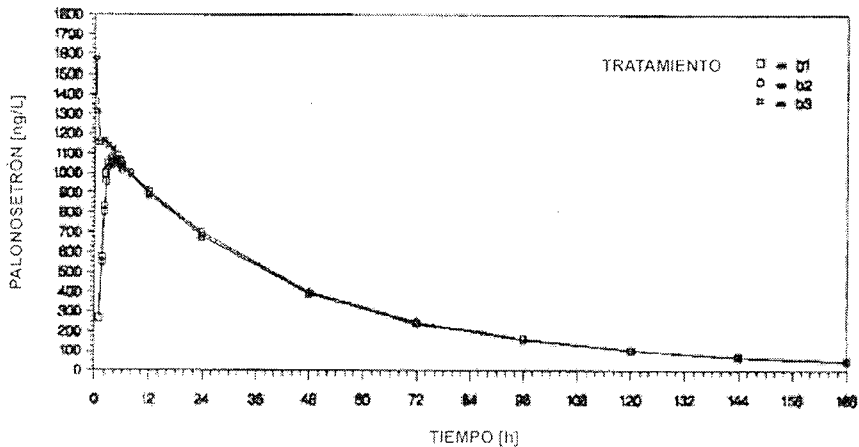
(IS) The subject-matter of claims 1-27 is considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

D1 is considered as the closest prior art. Difference of present claims is that the inner fill comprises a continuous lipophilic phase comprising palonosetron in an aqueous phase homogenized in the lipophilic phase. This formulation results in improved stability of active agent with respect to degradation (oxidation) as well as in enhanced bioavailability. None of D1-D3 indicates or suggests the problem of palonosetron degradation in liquid filled capsules, nor present solution. Accordingly, an inventive step is recognized.

(IA) The subject-matter of claims 1-27 is considered to be industrially applicable (Article 33(4) PCT). The possibility of industrial application is beyond any doubt.



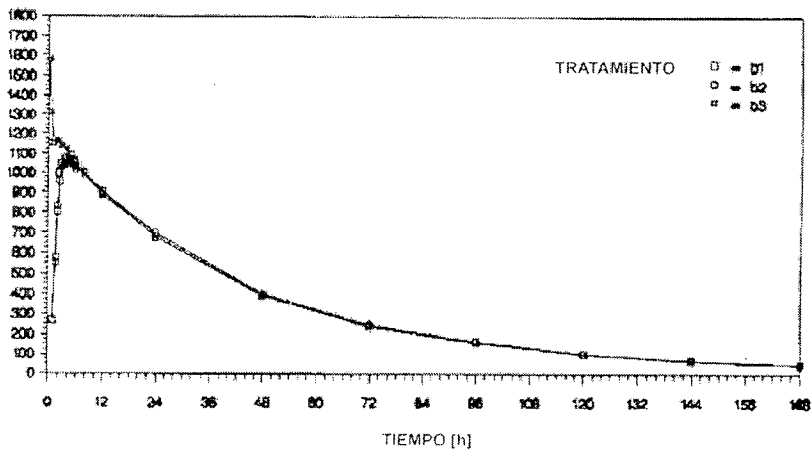




PALONOSETRÓN [ng/L]

TRATAMIENTO

□ 00
■ 02
● 03

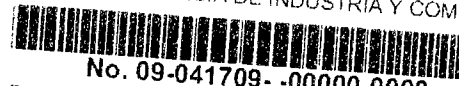


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 27,650
FECHA : ABRIL 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041709-00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:13:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 105

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432152	13/04/2009	44,675,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14871-84-0035

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 27,633
FECHA : ABRIL 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041709- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:13:28 Dep 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432152	13/04/2009	44,675,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	287,000.00
		TOTAL :	\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14871-841-003 5
~~16622-841-006-2~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041709- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:13:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 26,814
FECHA : ABRIL 6 DE 2009

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432126	06/04/2009	13,980,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			12,000.00
		TOTAL :	\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 16622-841002-2
14871-841-003-5

105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 21,269
FECHA : MARZO 17 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041709- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:13:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19779006	17/03/2009	31,490,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

MIL PESOS

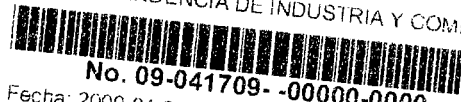
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

14871-841-003-5
810 16622-841-002-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041709- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 16:13:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA LA CONCESION A TRAMITE
PCT

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 y 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nueva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
HELSINN HEALTHCARE SA

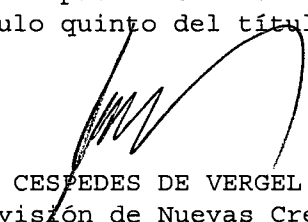
REFERENCIA	Radicación No.	9 41709
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/009098
	Fecha inicio fase nacional	24/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6756

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. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 JUN. 2009
adpall