



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 520**

51 Int. Cl.:
A61P 1/08 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **97915060 .4**
96 Fecha de presentación : **13.03.1997**
97 Número de publicación de la solicitud: **0891186**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.1999**

54 Título: **Administración nasal de agentes para el tratamiento de emesis de inicio retardado.**

30 Prioridad: **14.03.1996 US 616121**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2011

73 Titular/es: **EVOKE PHARMA, Inc.**
12636 High Bluff Drive, Suite 400
San Diego, California 92130, US

72 Inventor/es: **Psilogenis, Mary**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 520 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Administración nasal de agentes para el tratamiento de emesis de inicio retardado.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención está dirigida a (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para tratar una reacción emetogénica. Más particularmente, la presente invención está dirigida a (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para tratar una reacción emetogénica de inicio retardado, más normalmente asociado con quimioterapia.

Descripción de la técnica relacionada

15 La reacción emetogénica se refiere a vómitos (*es decir*, vómitos reales o vómitos secos o arcadas secas) y/o a náuseas. La reacción emetogénica se encuentra con más frecuencia en respuesta a agentes quimioterapéuticos tales como bleomicina, vincristina, vinblastina, adriamicina, etopósido, metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, cisplatino y algunas combinaciones de los mismos. Entre estos agentes quimioterapéuticos, la reacción emetogénica más grave normalmente se asocia con la terapia con cisplatino.

20 En general hay reacciones emetogénicas de inicio agudo (en lo sucesivo en el presente documento sinónimo de “emesis aguda” o “emesis de inicio agudo”) y reacciones emetogénicas de inicio retardado (en lo sucesivo en el presente documento sinónimo de “emesis retardada” o “emesis de inicio retardado”). Normalmente, emesis aguda y emesis retardada incluyen episodios de vómitos (vómitos reales y/o secos o arcadas secas) y/o sensaciones de náuseas. No obstante, en la emesis aguda, los vómitos y/o las náuseas se producen *dentro* de las primeras 24 horas después de la quimioterapia. En contraste con esto, en la emesis retardada, los vómitos y/o las náuseas se producen *después* de las primeras 24 horas después de la quimioterapia. La emesis retardada es un síndrome distinto de la emesis aguda que se produce más de 24 horas después de la administración de agentes anticancerosos, especialmente cisplatino.

30 En un estudio realizado por Kris y col., titulado Controlling Delayed Vomiting: Double-Blind, Randomized Trial Comparing Placebo, Dexamethasone Alone, and Metoclopramide Plus Dexamethasone in Patients Receiving Cisplatin publicado en el Journal of Clinical Oncology, Vol. 7, N° 1, en las pp. 108-114 (enero de 1989), los autores informan que los vómitos retardados se observaban en un periodo de 4 días después del tratamiento con cisplatino (a un nivel de dosificación de 120 mg/m² de área de superficie corporal) en el 74% de los pacientes y que se observaron náuseas retardadas en el 87% de los mismos pacientes durante el mismo periodo de 4 días después de la administración de cisplatino. Kris y col. notificaron además que la gravedad e incidencia de la emesis retardada era más prevalente (es decir, peor) durante el periodo de 48-72 horas (*es decir*, los días 2-3 después de la administración de cisplatino) tras la administración de la terapia con cisplatino. De forma adicional, de acuerdo con Kris y col.

40 Dado que el control de la emesis aguda tras la administración de dosis elevadas de cisplatino ha mejorado, *la necesidad de abordar los problemas restantes de náuseas y vómitos retardados [es decir, emesis retardada] principiante o persistente durante más de 24 horas después de la administración de cisplatino se ha convertido en algo evidente.* (Con énfasis). Id en la pág. 113.

45 Los pacientes del estudio de Kris y col. recibieron un régimen de dos fármacos de dexametasona oral (*es decir*, DXM por vía oral) y metoclopramida oral (*es decir*, MCP por vía oral). Los efectos secundarios observados en los pacientes incluidos en el estudio de Kris y col. incluyeron hipo, movimientos intestinales sueltos (LBM), ardor de estómago, inquietud, somnolencia, insomnio y reacciones distónicas agudas. Entre estos síntomas, los más frecuentes fueron inquietud y somnolencia.

50 En otro estudio, Grunberg y col. notificaron los efectos secundarios de MCP oral para la profilaxis de la emesis retardada (es decir, náuseas y/o vómitos retardados) inducida por cisplatino, en Oral Metoclopramide With or Without Diphenhydramine: Potential for Prevention of Late Nausea and Vomiting Induced by Cisplatin, publicado en el Journal of the National Cancer Institute, Vol. 80, N° 11, pág. 864-868 (3 de agosto de 1988). Los efectos tóxicos más graves observados fueron síntomas extrapiramidales, agitación y depresión.

60 Los efectos secundarios pueden interferir en el *cumplimiento* del paciente (cumplimiento= seguimiento del régimen de dosificación prescrito) del régimen farmacológico prescrito, además de interferir en la capacidad del paciente para comunicar de forma eficaz la naturaleza y la gravedad de éste y otros efectos secundarios. Incluso con un régimen de medicación a corto plazo se observa mal cumplimiento y falta de cumplimiento en alrededor del 25% de los pacientes.

65 De forma adicional, la terapia oral puede ser inadecuada para algunos pacientes que experimenten una reacción emetogénica retardada. Debido a las náuseas y/o los vómitos, el paciente puede estar todavía más relictante a cumplir el régimen farmacológico oral. Por tanto, existe la necesidad de proporcionar tratamiento o profilaxis (*es decir*, profilaxis completa o parcial) para la emesis retardada en una forma de dosificación adecuada en la que se eviten los problemas asociados con la falta de cumplimiento (*p. ej.*, con formas de dosificación oral o intravenosa).

ES 2 357 520 T3

La patente de EE.UU. n° 4.624.965 (en lo sucesivo en el presente documento *Wenig*) trata la administración nasal de MCP. En *Wenig*, en la columna 1, líneas 40-52, se indica que ya se conoce una serie de agentes antináuseas y antieméticos. Dichos agentes se usan ampliamente terapéuticamente, sobre todo en el tratamiento de la emesis y las náuseas... Por desgracia, muchos de estos agentes, cuando se usan: (1) producen *efectos secundarios indeseables*, (2) se absorben de forma ineficiente y variable a partir de formas de dosificación actuales, (3) son difíciles o incómodas de administrar en las formas de dosificación actuales [p. ej., formas de dosificación oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea]... (con énfasis).

Además, en los ejemplos 8 y 9 de *Wenig* (véanse las columnas 11 y 12 en dicho documento) se estudian sujetos humanos. No obstante se usa una formulación intranasal en gel en oposición a un nebulizador nasal. En *Wenig* no se divulga ninguna experiencia con sujetos humanos usando una formulación en nebulización nasal de MCP (MCP ns).

Dado que las náuseas y/o vómitos crónicos o intensos pueden influir significativamente en la capacidad de un paciente para mantener un nivel de salud aceptable, por ejemplo tras quimioterapia, es deseable proporcionar un procedimiento para tratar y controlar lo suficiente (control profiláctico) dichas reacciones emetogénicas. En el caso de la emesis retardada inducida por quimioterapia, el control y el tratamiento de las náuseas y/o los vómitos no solo pueden ayudar a mantener un nivel aceptable de salud, sino que también puede ayudar a mantener un programa agresivo de tratamiento contra el cáncer.

Con este fin, aunque se han realizado avances en el área de controlar y tratar la emesis aguda, hasta este momento no se ha dispuesto de un tratamiento para el control adecuado de la emesis retardada.

Resumen de la invención

Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para tratar la emesis retardada usando una forma de dosificación de MCP que evite o reduzca la incidencia de la falta de cumplimiento del paciente.

Por tanto, es otro objeto de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para tratar la emesis retardada usando un nebulizador nasal de MCP que evite o reduzca la incidencia de la incidencia de los efectos secundarios experimentados por los pacientes.

Por tanto, es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para tratar la emesis retardada usando un nebulizador nasal de MCP administrado por vía intranasal.

Por tanto, es todavía otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para tratar la emesis retardada inducida por quimioterapia usando una forma de dosificación de MCP que evite o reduzca el problema de la falta de cumplimiento del paciente.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para tratar la emesis retardada inducida por cisplatino usando una forma de dosificación de MCP que evite o reduzca el problema de la falta de cumplimiento del paciente.

Es todavía otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para tratar suficientemente la emesis retardada inducida por quimioterapia usando una forma de dosificación de MCP que evite o reduzca la incidencia de los efectos secundarios experimentados por los pacientes.

Es incluso otro objeto todavía más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para tratar suficientemente la emesis retardada inducida por la quimioterapia con cisplatino usando un nebulizador nasal de MCP que evite o reduzca la gravedad de los efectos secundarios experimentados por los pacientes.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para controlar la emesis retardada inducida por quimioterapia usando un nebulizador nasal de MCP administrado por vía intranasal tras las primeras 24 horas de finalización de la quimioterapia.

Es incluso otro objeto adicional de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para controlar suficientemente la emesis retardada inducida por la quimioterapia con cisplatino usando un nebulizador nasal de MCP que evite o reduzca los problemas asociados con la falta de cumplimiento de los pacientes.

Es incluso otro objeto adicional de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para la profilaxis de la emesis retardada mediante administración intranasal de una forma de dosificación en nebulización nasal de MCP farmacéuticamente aceptable a un nivel de dosificación terapéutica de aproximadamente 1,95 mg/kg a aproximadamente 3,9 mg/kg los días 1-7, en el que la quimioterapia se administró el día 0.

ES 2 357 520 T3

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para la profilaxis de la emesis retardada mediante administración intranasal de una forma de dosificación en nebulización nasal de MCP farmacéuticamente aceptable a un nivel de dosificación terapéutica de aproximadamente 1,95 mg/kg a aproximadamente 3,9 mg/kg los días 1-6 en los que se administró cisplatino.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para la profilaxis de la emesis retardada mediante administración intranasal de una forma de dosificación en nebulización nasal de MCP farmacéuticamente aceptable a un nivel de dosificación terapéutica de aproximadamente 0,8 mg/kg a aproximadamente 1,0 mg/kg los días 1-5 en los que se administró cisplatino.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para la profilaxis de la emesis retardada mediante administración intranasal de una forma de dosificación en nebulización nasal de MCP farmacéuticamente aceptable a un nivel de dosificación terapéutica de aproximadamente 0,9 mg/kg a aproximadamente 1,1 mg/kg los días 1-4 en los que se administró cisplatino.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para la profilaxis de la emesis retardada mediante administración intranasal de una forma de dosificación en nebulización nasal de MCP farmacéuticamente aceptable a un nivel de dosificación terapéutica de entre aproximadamente 40 mg/día-120 mg/día los días 1-7 en los que la quimioterapia se administró por 0.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para la profilaxis de la emesis retardada mediante administración intranasal de una forma de dosificación en nebulización nasal de MCP farmacéuticamente aceptable a un nivel de dosificación terapéutica de entre aproximadamente 40 mg/día-120 mg/día los días 1-6 en los que el cisplatino se administró el día 0.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para la profilaxis de la emesis retardada mediante administración intranasal de una forma de dosificación en nebulización nasal de MCP farmacéuticamente aceptable a un nivel de dosificación terapéutica de entre aproximadamente 60 mg/día los días 1-6 en los que la quimioterapia se administró el día 0.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para la profilaxis de la emesis retardada mediante administración intranasal de una forma de dosificación en nebulización nasal de MCP farmacéuticamente aceptable a un nivel de dosificación terapéutica de aproximadamente 60 mg/día los días 1-6 en los que el cisplatino se administró el día 0.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para la profilaxis de la emesis retardada mediante administración intranasal de una forma de dosificación en nebulización nasal de MCP farmacéuticamente aceptable a un nivel de dosificación terapéutica de aproximadamente 60 mg/día los días 1-5 en los que el cisplatino se administró el día 0.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para la profilaxis de la emesis retardada mediante administración intranasal de una forma de dosificación en nebulización nasal de MCP farmacéuticamente aceptable a un nivel de dosificación terapéutica de aproximadamente 60 mg/día los días 1-4 en los que el cisplatino se administró el día 0.

Estos y otros objetos de la presente invención se pueden conseguir mediante el uso de metoclopramida como agente activo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de la emesis retardada de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

50 Descripción detallada de las formas de realización preferidas

La invención divulgada en el presente documento está dirigida a (para todos los casos): un medicamento para usar en un procedimiento para tratar y controlar la emesis retardada usando una forma de dosificación en nebulizador nasal de MCP. La forma de dosificación en nebulizador nasal de MCP está formulada de modo que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de MCP de modo que, tras la administración por vía intranasal, se libera en el paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de MCP. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz de MCP se escoge para minimizar la gravedad y la incidencia de efectos secundarios e interacciones farmacológicas perjudiciales que se observan con MCP.

La formulación en nebulización nasal de MCP administrada para liberar una dosis de 20 mg tres veces al día se indica a continuación (formulación por 0,1 ml de nebulizador nasal de MCP (MCP ns= forma de dosificación en nebulizador nasal de metoclopramida)):

ES 2 357 520 T3

10 mg/0,1 ml	Metoclopramida clorhidrato
1,5 mg	Alcohol bencílico
0,8 mg	NaCl
0,320 mg	Ácido acético glacial
0,077 mg	Acetato sódico
6,425 mg	Sorbitol
0,1 ml	Agua purificada (c.s. añadir hasta 0,1 ml)

15 La formulación en nebulización nasal de MCP se administró (a los pacientes indicados en las Figuras 1(a) y 1(b) como 1 inhalación por fosa nasal (es decir, 2 inhalaciones a 10 mg/inhalación (10 mg/0,1 ml y 0,1 ml/inhalación)) tres veces al día (2 inhalaciones tres veces al día durante 6 días). La formulación anterior era estéril con un recuento de bacterias de 10 menor del nivel permitido por la U.S.P. por ml. Además, no había patógenos presentes. El pH de la formulación anterior fue de aproximadamente 4,0.

20 Las formas de dosificación en nebulización nasal de MCP son soluciones o suspensiones que se pueden administrar en forma de nebulización nasal. No obstante, también se pueden usar gotas nasales (no forman parte de la presente invención). La formulación de dosificación en nebulización nasal de MCP contiene el agente activo en cualquier forma adecuada, *por ejemplo* una sal, como la sal clorhidrato etc. La formulación de dosificación en nebulización nasal de MCP normalmente también contiene agentes de ajuste del pH, emulsionantes o agentes dispersantes, agentes de tamponamiento, conservantes y agentes humectantes, como conocen los expertos en la técnica. Véase REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 14 Edición, 1970. Normalmente, la formulación de dosificación en nebulización nasal de MCP es isotónica.

30 Una formulación de dosificación en nebulización nasal de MCP típica está en forma de solución con un color ámbar claro y no es turbia a simple vista, con un pH entre aproximadamente 3,0 -y 5,0. La formulación típica puede contener alcohol bencílico de al menos aproximadamente 13,5 mg/ml que no contiene prácticamente impurezas, determinado mediante cromatografía de líquidos a presión alta (HPLC) y que tiene un recuento de bacterias inferior a 250 ufc/ml y libre de patógenos suficiente para formar una forma de dosificación en nebulización nasal farmacéutica aceptable. Normalmente, el disolvente es agua purificada adecuada para usar en formas de dosificación en nebulización nasal o cualquier agua equivalente (p. ej., agua para inyectables) que está permitido usar en dichas formas de dosificación nasal. Véase REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, cualquier edición de 1980-1996. Para el tratamiento y control adecuado y/o suficiente de la emesis retardada (p. ej., inducida por quimioterapia, inducida por cisplatino o inducida por otras causas), una dosis habitual es la dosis que es terapéuticamente eficaz y que minimiza los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas, por ejemplo en pacientes que reciben quimioterapia.

40 Una dosis habitual de nebulización nasal de MCP para el tratamiento y el control de la emesis de inicio retardado depende del grado y gravedad de la emesis retardada experimentada por un paciente normal (p. ej., emesis retardada inducida por quimioterapia) La dosificación de la nebulización nasal de MCP puede variar entre aproximadamente 40 mg/día a aproximadamente 120 mg/día. Por encima de aproximadamente 120 mg/día, la dosificación puede ser indeseada debido a los efectos secundarios indeseados experimentados por los pacientes que reciben más de aproximadamente 120 mg/día de la forma de dosificación en nebulización nasal de MCP. Una dosificación preferida de nebulización nasal de MCP es 60 mg/día, normalmente administrados en forma de 20 mg tres veces al día (*es decir*, 2 inhalaciones de 10 mg/0,1 ml de nebulización nasal de MCP, una inhalación por fosa nasal).

50 El peso del paciente también puede afectar a la dosis que se va a administrar. Normalmente, se administra a un paciente que experimenta emesis retardada (p. ej., emesis retardada inducida por quimioterapia) una dosis de entre aproximadamente 1,95 mg/kg a aproximadamente 3,90 mg/kg. Una dosis preferida es de aproximadamente 0,8 mg/kg.

55 Las dosis mencionadas con anterioridad para el tratamiento y control de la emesis retardada se administran *tras* 24 horas desde el momento en el que se administró el ciclo del régimen quimioterapéutico. Por tanto, por ejemplo, si el ciclo del régimen quimioterapéutico se administra entre las 2:00 y las 4:00 pm el día cero, la nebulización nasal de MCP se administra comenzando aproximadamente a las 4:00 pm el día 1-día 7, normalmente, en tres o cuatro dosis iguales a tres o cuatro intervalos de tiempo iguales, respectivamente. No obstante, la dosis se puede administrar durante las horas de vigilia de modo que no se tenga que despertar al paciente. Obsérvese que la forma de dosificación en nebulización nasal de MCP se administra por vía intranasal y se administra además de los medicamentos administrados para el tratamiento y control de la emesis aguda. Todas las referencias citadas en la presente solicitud de patente se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad y para todos los fines.

65 Habiendo descrito la invención se incluyen los ejemplos siguientes para ilustrar los beneficios de la presente invención. Los ejemplos son sólo ilustrativos y no están destinados a limitar indebidamente el ámbito de la presente invención.

ES 2 357 520 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 La Tabla I indica las características de los pacientes que recibieron metoclopramida en nebulización nasal sola o metoclopramida en nebulización nasal (MCP ns) y dexametasona (DXM) para controlar la emesis retardada inducida por quimioterapia. El sitio de la enfermedad primaria indica la localización primaria del cáncer.

10 TABLA I

Características de los pacientes

15	Número de pacientes	12
	Sexo	
20	Varones	2
	Mujeres	10
	Edad (años)	
25	Media	50
	Intervalo	23-63
	Lugar de la enfermedad primaria	
30	Ovarios	8 pacientes
	Testículos	1 paciente
35	Vejiga urinaria	3 pacientes

40 La tabla II indica el régimen de quimioterapia que cada uno de los pacientes recibió el día 0.

45 TABLA II

Régimen quimioterapéutico (administrado el día 0)

50	Cisplatino	1 paciente
	Cisplatino + ciclofosfamida	5 pacientes
	Cisplatino + ciclofosfamida + adriamicina	3 pacientes
55	Cisplatino + ciclofosfamida + vinblastina + metotrexato	2 pacientes
60	Cisplatino + etopósido + bleomicina	1 paciente

65

ES 2 357 520 T3

Ejemplo 2

La Tabla III indica los vómitos, arcadas y náuseas notificados en cada paciente durante los días 1 a 6 tras la quimioterapia el día 0. Obsérvese que la nebulización nasal de MCP (60 mg/día) indica la administración de una formulación en nebulización nasal de MCP por 0,1 ml de:

10 mg/0,1 ml	Metoclopramida clorhidrato
1,5	Alcohol bencílico
0,8 mg	NaCl
0,320 mg	Ácido acético glacial
0,077 mg	Acetato sódico
6,425 mg	Sorbitol
0,1 ml	Agua purificada (c.s. hasta 0,1 ml)

La formulación en nebulización nasal de MCP se administró en forma de 1 inhalación por fosa nasal (*es decir*, 2 inhalaciones a 10 mg/inhalación (10 mg/0,1 ml y 0,1 ml/inhalación)) tres veces al día (2 inhalaciones tres veces al día durante 6 días). La formulación anterior era estéril para bacterias. Además, no había patógenos presentes. El pH de la formulación anterior fue de aproximadamente 4,0.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA III- VÓMITOS, ARCADAS Y NÁUSEAS NOTIFICADAS POR CADA PACIENTE DURANTE LOS DÍAS 1 A 6 TRAS LA QUIMIOTERAPIA (quimioterapia administrada el día 0)

TRATAMIENTO	Nº DE PACIENTE	VÓMITOS, Nº de episodios de émesis/día						ARCADAS Nº de episodios/día						NÁUSEAS Intensidad*/día					
		DÍA						DÍA						DÍA					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
MCP ns (60 mg/día)	1	0	3	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	2	2	1	1	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	3	3	2	2
	4	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	6	3	4	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2
	6	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
MCP ns (60 mg/día) + DXM (8 mg/día)	7	10	10	9	10	10	10	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	2	2
	8	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3	1	1
	9	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	1
	10	2	3	3	4	3	2	1	2	0	0	0	0	1	1	2	2	3	3
	11	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0

*1= leve, 2= moderado, 3= grave

El paciente nº 2 no se incluyó porque recibió la quimioterapia fraccionada, se le trató con MCP ns y no presentó vómitos ni arcadas ni náuseas (respuesta completa).

ES 2 357 520 T3

Ejemplo 3

Los resultados de la terapia con nebulización nasal de MCP (administrada los días 1-6) para el tratamiento y control (profilaxis parcial o completa) de la emesis retardada están indicados en la Tabla IV.

TABLA IV (a)

Respuesta completa (sin episodios de emesis) por día de estudio

RESPUESTA COMPLETA†	MCP ns número de pacientes	MCP ns + DXM número de pacientes
1	5/5	3/6
2	1/5	2/6
3	3/5	3/6
4	4/5	3/6
5*	8/11	---
6*	9/11	---

Por tanto, el día 1 ninguno de los 5 pacientes que habían recibido MCP ns tuvieron episodios eméticos (respuesta completa), mientras que sólo 3 de los 6 pacientes que habían recibido MCP ns + DXM no mostraron episodios eméticos.

TABLA IV (b)

Respuesta principal (1-2 episodios de emesis)

RESPUESTA PRINCIPAL ‡	MCP ns número de pacientes	MCP ns + DXM número de pacientes
1	---	2/6
2	2/5	1/6
3	---	1/6
4	---	1/6
5*	1/11	---
6*	1/11	---
†= repuesta completa= 0 episodios de emesis ‡= respuesta completa = 1-2 episodios de emesis *= los días 5 y 6, todos los pacientes recibieron únicamente MCP ns (60 mg/día); y ----= 0		

De forma similar, el día 1 ninguno de los pacientes que habían recibido MCP ns tuvo algún episodio emético (respuesta principal), mientras que 2 de 6 pacientes que habían recibido MCP ns + DXM mostraron 1-2 episodios eméticos.

ES 2 357 520 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de metoclopramida como agente activo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de la emesis retardada, en el que el medicamento es una formulación en nebulización nasal farmacéuticamente activa y se debe administrar por vía intranasal en una dosificación diaria de entre 40 mg/día a 120 mg/día.

10 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha dosificación diaria está dividida en 3 ó 4 dosis en igual medida más pequeñas y se debe a administrar en un plazo de 24 horas.

15 3. El uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que dicha dosificación se tiene que administrar para la profilaxis de la emesis retardada inducida por quimioterapia.

20 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha emesis retardada está inducida por agentes quimioterapéuticos seleccionados del grupo constituido por cisplatino, ciclofosfamida, adriamicina, vinblastina, metotrexato, etopósido, bleomicina, vincristina y combinaciones de los mismos.

25 5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha dosificación diaria se debe administrar durante 24-168 horas después de la finalización de dicha quimioterapia.

30 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosificación diaria debe ser de aproximadamente 60 mg/día.

35

40

45

50

55

60

65