



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 769**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4748 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04712041 .5**
96 Fecha de presentación : **18.02.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1596862**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**

54 Título: **Uso de palonosetrón para tratar la náuseas y los vómitos postoperatorios.**

30 Prioridad: **18.02.2003 US 448342 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.04.2011

73 Titular/es: **HELSINN HEALTHCARE S.A.**
P.O. Box 357
6915 Pambio-Noranco, CH

72 Inventor/es: **Baroni, Luigi;**
Macciocchi, Alberto;
Braglia, Enrico y
Braglia, Riccardo

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 357 769 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

Uso de Palonosetrón para tratar las náuseas y los vómitos postoperatorios

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención desvela usos médicos para tratar las náuseas y los vómitos postoperatorios, así como la emesis de forma general, con antagonistas del receptor de la 5-HT₃. En particular, la invención desvela usos médicos para reducir las náuseas y los vómitos postoperatorios y otros episodios eméticos con palonosetrón.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) son una de las consecuencias más habituales de muchos procedimientos anestésicos y quirúrgicos. Las NVPO pueden provocar graves efectos secundarios tales como deshidratación, desequilibrio electrolítico, hernias gástricas, dehiscencia de suturas, desgarros esofágicos y fatiga muscular. Aparte de las complicaciones médicas, las NVPO pueden provocar que los pacientes experimenten ansiedad a la hora de sufrir otra cirugía. Debido al retraso en la recuperación y en el alta hospitalaria, así como el incremento de los cuidados médicos, las NVPO añaden un coste sustancial a un ya sobrecargado sistema sanitario.

15 Típicamente, las NVPO aparecen en las 24 horas tras la cirugía. Al menos entre el 25 y el 40% de los pacientes quirúrgicos tienen NVPO. Las NVPO se han correlacionado con la edad, la obesidad, el tipo y la duración de la cirugía, la duración de la anestesia general, la cantidad de manipulación visceral, una ambulación temprana, el uso de analgésicos opiáceos postoperatorios, y el dolor. La incidencia de las NVPO tiene un promedio de entre el 20 y el 30% según los tipos de cirugía (Watcha, M. F. y White, P. F. (1992) "Post-Operative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention". *Anesthesiology*, 77: 162-184), sin embargo, cinco tipos generales de procedimientos quirúrgicos (los otorrinolaringológicos, de ojo; ginecológicos; gastrointestinales; y cardiovasculares) suponen aproximadamente el 69% de todos los casos de NVPO.

20 Ningún fármaco individual ni clase de fármacos es completamente eficaz para controlar las NVPO. Se ha sugerido que la terapia profiláctica antiemética puede ser más rentable en comparación con el tratamiento de los síntomas establecidos cuando las operaciones están asociadas con un alto riesgo de emesis (Watcha MF y Smith I. (1994) "Cost-effectiveness analysis of anti-emetic therapy for ambulatory surgery". *J Clin Anesth*, 6: 370-7).

25 El número de operaciones realizadas por año en el mundo occidental y en Japón es del orden de 65 millones. Muchos anestesiólogos usan actualmente antieméticos de forma profiláctica, tal como una dosis baja de metoclopramida (10 mg) pre o perioperatoria, y muchos no usan ningún antiemético profiláctico debido a la baja eficacia de los agentes actuales combinada con los problemáticos efectos secundarios, tales como reacciones distónicas y somnolencia. Por lo tanto, hay presente una necesidad de un antiemético más seguro y eficaz en las NVPO.

30 Se cree que las NVPO están mediadas por los receptores de la serotonina (5 hidroxitriptamina, 5HT) en el tracto gastrointestinal, el núcleo solitario y la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema. Algunos factores contribuyentes incluyen la liberación de la 5HT desde las células enterocromafines del intestino delgado, que conduce a la estimulación de las fibras aferentes vagales, que a su vez provoca la liberación de la 5HT en el área postrema y dirigen la estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora por los opiáceos y los fármacos anestésicos. Aunque la estimulación vestibular no está mediada por los receptores de la 5HT₃, cuando está incrementada por los efectos de los fármacos anestésicos residuales, también contribuye a las NVPO.

35 Existen nueve grupos de agentes que se usan químicamente para el tratamiento de la emesis, que incluyen: anticolinérgicos (por ejemplo, escopolamina), antihistamínicos (por ejemplo, hidroxicina, prometacina), fenotiacinas, butirofenonas (por ejemplo, droperidol), cannabinoides, benzamidas, glucocorticoides y benzodiacepinas (*Merck Manual* (1992) Merck Research Laboratories):

40 En años recientes se ha desarrollado una clase adicional de fármacos, denominados antagonistas de los receptores de la 5-HT₃ (5-hidroxitriptamina), que tratan la emesis antagonizando las funciones cerebrales asociadas con el receptor de la 5-HT₃. Véase "Drugs Acting on 5-Hydroxytryptamine Receptors" (23 de septiembre de 1989) *The Lancet* y las referencias citadas en este documento. Los antagonistas competitivos del receptor de la 5-HT₃ se usan clínicamente como agentes antieméticos. Estos agentes incluyen: ondansetrón (Zofran, GlaxoWellcome), granisetron (Kytril, SmithKline Beecham) y tropisetron (Navoban, Sandoz), y dolasetron (Anzeniet, Aventis). En el momento actual, los antagonistas competitivos de la 5-HT₃, en combinación con el corticosteroide dexametasona, representan la mejor profilaxis y tratamiento de las náuseas y/o los vómitos agudos.

45 La patente de EE.UU. N° 4.695.578, de Glaxo desvela composiciones de 1,2,3,9-tetrahidro-3-imidazol-1-ilmetil-4H-carbazol-4-onas (ondansetrón, Zofran), potentes antagonistas selectivos de los receptores de la 5-HT, útiles en el tratamiento de la migraña y de alteraciones psicóticas tales como la esquizofrenia, mientras que las patentes de EE.UU. N°s 4.753.789, 4.929.632, 5.240.954, 5.578.628, 5.578.632, 5.922.749, 5.955.488 y 6.063.802, también de Glaxo, reivindican estos compuestos para el alivio de las náuseas y los vómitos. La FDA ha aprobado Zofran para las NVPO, sin embargo, se han apreciado efectos secundarios negativos en los ensayos clínicos postoperatorios.

Los más habituales son vértigos, dolor de cabeza, somnolencia, sedación y estreñimiento. Otros efectos secundarios son diarrea, sequedad bucal y erupción cutánea. Adicionalmente, la semivida sérica del ondansetrón es del orden de 5,5 horas (*Physicians desk reference* (2002)), y por lo tanto, a menudo el tratamiento de las NVPO requiere dosis múltiples. Además, el nivel de la dosis puede variar ampliamente dependiendo de la implicación del médico.

Adicionalmente, se ha sugerido que Zofran puede administrarse en tres dosis de 8 mg o tan lentamente como en inyección intravenosa (Dupeyron, y col. (1993) "The effect of oral Ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery performed under general anesthesia" *Anaesthesia* v48, págs. 214-18 (1993); Sung y col. "A double blind; placebo controlled pilot study examining the effectiveness of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis", *J. Clin Anesth* v5, págs. 22-29 (1993); McKenzie y col. "A randomized, double blind pilot study examining the use of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in female inpatients" *J. Clin. Anesth.* V5, págs. 30-36 (1993)).

Actualmente se usa Kytril (clorhidrato de granisetron), un agente bloqueante selectivo del receptor de la 5-HT₃ tanto para la prevención como para el tratamiento de las NVPO. Las patentes de EE.UU. N^{os} 5.952.340, 4.886.808, 4.937.247, 5.034.398 y 6.294.548, de SmithKLine Beecham, depositadas el 23 de mayo 1996, desvelan un procedimiento de tratamiento de las NVPO mediante la administración de granisetron a pacientes quirúrgicos. Las patentes afirman que puede administrarse granisetron por vía intravenosa, preoperatoriamente, perioperatoriamente o postoperatoriamente. Cuando se usa para la prevención, Kytril se administra justo antes o durante la cirugía para evitar la aparición de las NVPO. En el caso de tratamiento, Kytril se administra a un paciente que experimenta NVPO una vez finalizada la cirugía. Sin embargo, Kytril puede provocar dolor de cabeza, estreñimiento, debilidad, somnolencia o diarrea. También se ha encontrado que la semivida plasmática de Kytril es inferior a un día, variando entre 1,77-17,73 horas.

Dolasetron se usa para prevenir las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia antineoplásica, la anestesia o la cirugía. Los usos de este compuesto se detallan en las patentes de EE.UU. N^{os} 4.906.755 y 5.011.846, dirigidas a un grupo de ésteres hexahidro-8-hidroxi-2,6-metano-2H-quinolizin-3(3H)-onas útiles en el tratamiento de alteraciones que incluyen el vómito inducido por fármacos, la estimulación de la motilidad gástrica. Adicionalmente, la semivida sérica del dolasetron es de sólo aproximadamente 7,5 horas (*Physicians Desk Reference* (2002)); por lo tanto, el tratamiento de las NVPO podría requerir la administración de dosis múltiples. Esto es particularmente desfavorable, ya que puede retrasar el alta hospitalaria de los pacientes e incrementar así los costes del paciente y del seguro.

Las patentes de EE.UU. N^{os} 5.627.190, 5.430.040, 5.280.029, 5.137.893, de G. D. Searle & Co., describen imidazopiridinas que contienen cadenas laterales de meso-azaciclo, que actúan como antagonistas del receptor de la serotonina 5-HT₃ y pueden ser útiles para el tratamiento de la emesis.

Se han encontrado antagonistas adicionales del receptor de la 5HT. Por ejemplo, Ponchant y col. (1991) "Synthesis of 5-¹²⁵I-Iodo-Zacopride, A New Probe for 5-HT₃ Receptor Sites," *J. Lab. Cpd. and Radiopharm.*, Vol. XXIX, N^o 10, págs. 1147-1155, desvela benzamidas 3-quinuclidinil sustituidas útiles para la unión al receptor de la serotonina 5-HT₃. Las patentes de EE.UU. N^{os} 4.707.484, 5.189.041, 5.202.333, 5.491.148 y 5.492.914 de Syntex, desvelan una clase de benzo[de]isoquinolin-1-onas que actúan como antagonistas del receptor de la 5-HT₃. Las especies desveladas en la patente '333 incluyen palonosetrón. Según esta patente, la clase de compuestos es útil para tratar la emesis, incluyendo la emesis por anestesia quirúrgica, alteraciones gastrointestinales, ansiedad, estados depresivos y dolor. Además, la patente '333 desvela un intervalo general de dosis para la administración que puede variar desde 1 ng/kg hasta 1 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente desde 10 hasta 100.000 ng/kg/día. Sin embargo, no se proporcionan posibles ejemplos que permitan la administración de estas especies para las NVPO. Las patentes de Syntex no desvelan ningún dato específico para determinar un régimen terapéutico adecuado tal como la potencia de los compuestos, la semivida sérica de los compuestos, los datos de respuesta a las dosis o la duración del efecto.

La introducción de los antagonistas competitivos del receptor de la 5-HT₃ en la práctica clínica revolucionó el tratamiento de la emesis porque estos agentes son más eficaces y tienen menos efectos secundarios que los agentes antieméticos de otros grupos (Markham, A. & Sorkin, E. M. (1993) *Drugs*, 45: 931-952). La American Society of Anesthesiologists sugiere los antagonistas de la 5HT₃ como el tratamiento estándar y la terapia preventiva de las NVPO, usados en el 74-78% de los pacientes. Cada uno de los antagonistas actualmente disponibles de la 5HT₃ adolece de una o más de las siguientes deficiencias que limitan su utilidad terapéutica: potencia, duración del efecto, ventana de eficacia terapéutica, facilidad de dosificación, efectos secundarios y certeza del régimen de dosificación. Sabra, K (1996) *id.* Aunque los efectos secundarios son típicamente de leves a moderados y transitorios, incluyen dolor de cabeza, mareos o vértigos, dolor abdominal o cólicos, estreñimiento, sedación y fatiga, aumentos en las transaminasas hepáticas y/o la bilirrubina y cambios electrocardiográficos. (Gregory, RE y Ettinger, DS (1998) "5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy" *Drugs*, 55 (2): 173-189.) Además, estos fármacos tienen una eficacia limitada. Específicamente, el 38-50% de los pacientes requiere una terapia adicional después del tratamiento con el antagonista más popular de la 5-HT₃, Zofran (Phillip Scuderi y col. (2002) "Single-Dose Oral Ondansetron Prevents Nausea and Vomiting After Inpatient Surgery" *Applied Research*, 1 (1)). Esto es debido en parte a la corta semivida y a la relativamente baja potencia del fármaco. La semivida sérica del Zofran es de

aproximadamente 5-6 horas, y típicamente deben administrarse 3-4 dosis para superar eficazmente las NVPO.

Los antagonistas competitivos del receptor de la 5-HT₃ también son actualmente muy caros. Consecuentemente, no se prescriben en el grado en el que son necesarios, y el coste de estos agentes es una carga para el sistema sanitario.

- 5 Uno de los grandes retos en la dosificación de fármacos es encontrar una dosis que sea bien tolerada y regularmente eficaz. Encontrar una dosis óptima es complicado por factores tales como la semivida sérica, las relaciones dosis/eficacia y, en el caso de las NVPO, las variables inherentes a los diferentes procedimientos operativos, los diferentes anestésicos usados y los tratamientos postoperatorios requeridos. Este reto es particularmente agudo cuando se diseñan formulaciones de dosis unitarias individuales del fármaco antiemético que sean eficaces en un intervalo de pesos corporales, porque las formas de dosis unitarias individuales están diseñadas típicamente para evitar que las enfermeras y los doctores tengan que valorar la dosis en la clínica.

OBJETOS DE LA INVENCION

Es un objeto de la presente invención inhibir las NVPO usando antagonistas del receptor de la 5-HT₃ que tengan una potencia mejorada.

- 15 Es un objeto de la presente invención inhibir las NVPO usando antagonistas del receptor de la 5-HT₃ que pueden administrarse a unas dosis que produzcan menos incidencias de efectos secundarios no deseados.

Es un objeto adicional de la presente invención inhibir las NVPO usando antagonistas del receptor de la 5-HT₃ que pueden administrarse menos veces para reducir la aparición de efectos secundarios no deseados.

- 20 Es un objeto adicional de la presente invención inhibir las NVPO usando antagonistas del receptor de la 5-HT₃ que requieran menos terapia de rescate; y reduciendo potencialmente la incidencia de efectos secundarios.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar dosis definidas de palonosetrón que puedan ser administradas a un paciente de prácticamente cualquier peso corporal para controlar las NVPO.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar antagonistas de la 5-HT₃ que posean una semivida plasmática incrementada y una actividad *in vivo* prolongada.

- 25 Otro objeto de la invención es proporcionar una mayor flexibilidad cuando se administran agentes inhibidores de la emesis antes de una operación incrementando el tamaño de la ventana para el pretratamiento.

Otro objeto adicional de la invención es proporcionar un agente reductor de las NVPO que pueda administrarse por vía oral.

- 30 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un agente reductor de las NVPO que pueda administrarse por vía intravenosa.

Otro objeto adicional de la invención es proporcionar un agente reductor de las NVPO que pueda administrarse antes o después de una operación.

Otro objeto adicional de la invención es reducir el coste de la terapia de las NVPO.

- 35 Otros aspectos adicionales de la invención pertenecen al uso de palonosetrón en la prevención o el tratamiento general de la emesis, independientemente de la causa.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 40 Sorprendentemente se ha descubierto que una dosis notablemente pequeña de palonosetrón es eficaz frente a las NVPO, y que dicha pequeña dosis es eficaz durante prácticamente todo el tiempo en el que un paciente que sufre un procedimiento quirúrgico tiene el riesgo de desarrollar NVPO (típicamente aproximadamente en las 0-36 horas tras la operación).

- 45 Objeto de la invención es el uso de desde 0,025 hasta 0,250 mg de una cantidad de tratamiento eficaz de palonosetrón en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) en un ser humano, en el que dicho palonosetrón está contenido en una formulación líquida a una concentración que varía desde 0,03 hasta 0,2 mg/ml, y en el que dicho palonosetrón se administra en una ventana de aproximadamente 4 horas antes de la operación hasta aproximadamente 4 horas después de la operación.

El uso anterior es eficaz frente a las NVPO provocadas por una variedad de procedimientos quirúrgicos y compuestos anestésicos, según se discute con mayor detalle a continuación.

Una característica de la invención es la inesperadamente larga duración del acción del palonosetrón, y la capacidad

del compuesto de prevenir las NVPO de "comienzo retrasado" (es decir, las NVPO que aparecen después de más de aproximadamente 4, 6, 8, 12 ó 18 horas después de la cirugía).

Otra característica deriva del inesperadamente rápido comienzo del palonosetrón tras la administración, y su uso como una medicación de rescate cuando se experimentan inesperadamente NVPO.

5 La sorprendente potencia y la prolongada semivida plasmática del palonosetrón también satisfacen varias de las necesidades clínicas no cubiertas, incluyendo: un incremento en la eficacia, una disminución del coste, una disminución de los efectos secundarios y un incremento en la duración de la acción. La emesis puede estar inducida por varios procedimientos médicos, incluyendo quimioterapia, radioterapia y operaciones quirúrgicas.

10 Sorprendentemente también se ha encontrado que el palonosetrón muestra una meseta de eficacia, que cuando se combina con su perfil de seguridad, permite que una única dosis sea administrada eficazmente a través de un intervalo de pesos corporales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

15 "Vial" significa un pequeño recipiente de vidrio precintado con el tapón y el precinto más adecuado, pueden usarse otros recipientes primarios adecuados, por ejemplo, pero no limitándose a, jeringas precargadas. Vial también significa un recipiente precintado de medicación que se usa una única vez, y que incluye viales de vidrio rompibles y no rompibles, viales de plástico rompibles, tarros en miniatura con tapón de rosca y cualquier otro tipo de recipiente con un tamaño capaz de contener sólo una dosis unitaria de palonosetrón (típicamente aproximadamente 5 ml).

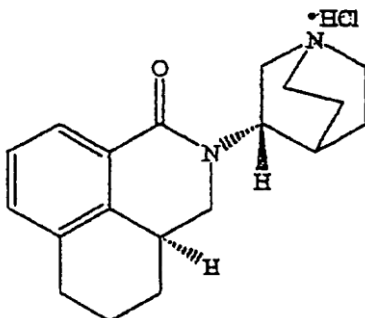
20 A lo largo de esta memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "comprender," o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de un elemento, número entero o etapa enunciados, o un grupo de elementos, números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

"NVPO" incluye cualquier episodio de emesis en el periodo de 4 días que sigue a una operación.

25 "Operación" es cualquier procedimiento médico durante el cual se realiza cirugía o se administran anestésicos generales a un paciente.

"Emesis", para el propósito de esta memoria descriptiva, tendrá un significado que es más amplio que la definición normal del diccionario, e incluye no sólo los vómitos sino también las náuseas y las arcadas.

30 "Palonosetrón" significa (3aS)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3 il]2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1-oxo-1Hbenz[de]isoquinolina, y en una realización está presente como el monoclóhidrato. El monoclóhidrato de palonosetrón puede representarse mediante la siguiente estructura química:



"Farmacéuticamente aceptable" significa el que es útil para preparar una composición farmacéutica que es de forma general segura, no es tóxica ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye el que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano.

35 "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales que son farmacéuticamente aceptables, según se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico; ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido

succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2,-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilénbis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Además, pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables cuando un protón ácido presente es capaz de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Algunas bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido de aluminio e hidróxido cálcico. Algunas bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Procedimientos de administración

Una realización de la presente invención se basa en la premisa del descubrimiento de que el palonosetrón es sorprendentemente más potente que otros antagonistas de la 5-HT₃ en su capacidad para tratar la emesis debida a una operación. Esta emesis puede estar causada bien por un procedimiento quirúrgico o bien por la administración de un compuesto anestésico durante dicho procedimiento quirúrgico. El presente tratamiento o prevención de las NVPO en un ser humano comprende la administración desde aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 0,25 mg de una cantidad tratante eficaz de palonosetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sustancialmente en el momento de la operación (es decir, en una ventana de dentro de aproximadamente las 1, 1,5, 2 ó 4 horas después de la operación, o durante la operación). La administración durante una operación puede producirse, por ejemplo, por vía intravenosa después de cerrar la piel pero antes de abandonar el quirófano. El procedimiento puede realizarse en una única administración del fármaco, y puede no estar acompañado por administraciones adicionales de palonosetrón, derivados de palonosetrón u otras medicaciones de rescate durante el periodo en el que hay riesgo de NVPO por una operación.

Otra realización deriva de la inesperadamente larga duración de la acción del palonosetrón, y de la capacidad del compuesto para prevenir las NVPO de comienzo retrasado (es decir, las NVPO que aparecen después de más de aproximadamente 4, 6, 8, 12 ó 18 horas después de la cirugía, pero típicamente dentro de aproximadamente las 36 horas de la cirugía). Por lo tanto, en otra realización, la invención proporciona el tratamiento o la prevención de las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) que comprende la administración de una cantidad tratante eficaz de palonosetrón o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sustancialmente en el momento de la operación.

Basándose en la sorprendente meseta de eficacia y perfil de seguridad del palonosetrón se han desarrollado procedimientos en los que se administra una única dosis a través de un intervalo de pesos corporales. Por lo tanto, en otra realización más, la invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir las NVPO que comprende administrar una dosis definidas de palonosetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una pluralidad de pacientes cuyo peso varía desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 80 kilogramos, en el que dicha dosis definida es la misma para dicha pluralidad de pacientes. Una pluralidad significa más de uno. Sin embargo, se entenderá que un doctor puede tratar más de 5 ó 10 pacientes durante un periodo de tiempo ocupado, y que el número de pacientes (y las dosis de palonosetrón administradas) variarán de un doctor a otro. Dicho periodo de tiempo no es importante para la invención, pero puede ser de un día, siete días o incluso 30 días durante los cuales dicho doctor puede tratar más de 5, 10 o incluso 20 pacientes con una única dosis de palonosetrón.

Dosificación

Para las NVPO, las dosis que varían desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 30 µg/kg, desde aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 10 µg/kg, o desde aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 1,0 µg/kg, son generalmente adecuadas, ya que son dosis específicas de desde aproximadamente 0,3, 0,65 y 1,0 µg/kg. Se ha averiguado que una dosis particularmente eficaz para las NVPO independientemente del peso corporal del paciente está en el intervalo de desde aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 0,075 mg de palonosetrón. Algunas dosis específicas con las que puede llevarse a la práctica la invención frente a las NVPO incluyen aproximadamente 0,025, 0,050, 0,075, 0,1, 0,2 y 0,25 mg de palonosetrón.

Sorprendentemente se ha descubierto que la respuesta clínica tiene una meseta sustancialmente a aproximadamente 1 microgramo/kilogramo de peso corporal. Por lo tanto, puede esperarse eficacia a lo largo de un amplio intervalo de pesos corporales de los pacientes cuando se utilizan dosis de aproximadamente esta cantidad. Estas dosis pueden administrarse por vía intravenosa o por vía oral, y cuando se administran por vía oral, pueden administrarse como un líquido, un sólido o una cápsula blanda de gel.

Otra ventaja particular asociada con las bajas dosis de palonosetrón es la capacidad de administrar el fármaco en un único bolo intravenoso durante un periodo de tiempo corto y discreto. Este periodo de tiempo se extiende generalmente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 60 segundos, o aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40 segundos, o aproximadamente 10 hasta 30 segundos.

Los usos de la presente invención pueden llevarse a la práctica con mamíferos distintos a los seres humanos, empleando sustancialmente las mismas dosis cuando se basan en el peso del animal.

Medicaciones y procedimientos asociados

5 Los inventores han demostrado que el palonosetrón es eficaz frente a las NVPO iniciadas por una variedad de procedimientos quirúrgicos. Además, han demostrado que el palonosetrón es eficaz frente a las NVPO inducidas por diversos compuestos anestésicos.

10 Las operaciones que pueden realizarse para inducir las NVPO pueden incluir cualquier operación, incluyendo aquellas con una alta probabilidad de inducir NVPO. Éstas pueden incluir, pero no se limitan a, procedimientos quirúrgicos que incluyen procedimientos ginecológicos, que incluyen una histerectomía abdominal o vaginal; procedimientos abdominales y gastrointestinales y manipulación intestinal. Los procedimientos también pueden incluir procedimientos quirúrgicos laparoscópicos, procedimientos otorrinolaringológicos y procedimientos oftálmicos.

15 La duración de una operación es un factor principal en el desarrollo de las NVPO. Es más probable que los procedimientos quirúrgicos prolongados produzcan NVPO que las operaciones más cortas. Los compuestos de comienzo corto deben administrarse antes de una operación para asegurar que son eficaces dentro de un tiempo razonable tras la operación. Por otro lado, los compuestos con un comienzo rápido muestran típicamente una duración de la acción corta, y por lo tanto no pueden administrarse a un paciente antes de un procedimiento largo. Dado que muestra un comienzo rápido, el palonosetrón puede administrarse después de los procedimientos quirúrgicos de cualquier duración. Al mismo tiempo, debido a la prolongada semivida del palonosetrón en el cuerpo y a sus limitados efectos secundarios, el palonosetrón también puede administrarse antes de una operación, incluyendo operaciones que requieran mucho tiempo. En particular, una ventaja del palonosetrón es que puede administrarse antes de operaciones exploratorias que pueden dar lugar a procedimientos más largos que no pueden anticiparse con precisión. Por lo tanto, en una realización se administra palonosetrón o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo antes de una cirugía exploratoria. En una subrealización, el fármaco se administra aproximadamente 1, 1,5 ó 2 horas antes de la cirugía. En otra realización, el fármaco se administra menos de una hora antes de la cirugía, por ejemplo, 10, 20, 30 ó 45 minutos antes de la cirugía.

30 Ciertos agentes anestésicos se han asociado con una mayor incidencia de NVPO que otros. Ciertos tipos de premedicación, el uso de analgésicos opioides, óxido nitroso, algunos agentes de inhalación y la mayor profundidad de la anestesia pueden afectar todos a la incidencia de las NVPO. Para el propósito de esta invención, puede utilizarse cualquier tipo de anestésico. Éstos incluyen, pero no se limitan a tiopental, óxido nitroso, isoflurano, enflurano, fentanilo, sufentanilo, morfina, meperidina, hidromorfona o antagonistas narcóticos; vecuronio, succinilcolina o tubocuararina, solos o en cualquier combinación de los mismos. Algunos anestésicos también incluyen narcóticos del grupo II tales como: opio, morfina, metadona y codeína, ácido 1-difenil-propanocarboxílico, 2-metil-3-morfolino-1,4-ciano-2-dimetilamino-4,4-difenilbutano, alfaprodina HCl (Nisentel), anileridina, bencitramida, codeína, dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, clorhidrato de etorfina, fentanilo, opio granulado, hidrocodona, hidromorfona (Dilaudid), isometadona, levo-alfacetilmetadol (LAMM), levometorfano, levorfanol (Levo-Dromoran), merperidina (Demeral, Pethadol), metazocina, metadona (Dolophine), intermedio de metadona, metapon, intermedio de moramida, morfina, opio fluido, extractos de opio, tintura de opio, oxycodona, oximorfona (Numorphan), Pantopón (clorhidrato, alcaloides del opio), petidina, intermedio de petidina-A,4 ciano-1-metil-4-fenilpiperidina, intermedio de petidina-B etil-4-fenilpiperidina-4-carboxilato, intermedio de petidina-C ácido 1-metil-4-fenilpiperidina-4-carboxílico, fenazocina, piminodina, paja de adormidera, opio en polvo, racemeterfano, racemorfano, opio en bruto, remifentanilo, extractos de opio en bruto, tebaína. Adicionalmente, combinaciones tales como: comprimidos de oxycodona y paracetamol, clorhidrato de oxycodona, comprimidos de tereftalato de oxycodona y ácido acetilsalicílico, comprimidos de oxycodona con paracetamol, de oxycodona con ácido acetilsalicílico, comprimidos de Percodan-Demi Défini, comprimidos de Percodan, Cápsulas de Tylox. Sustancias alucinógenas tales como: 1-dronabinol (algunos otros nombres para el dronabinol: [6aR-trans]-6a,7,8, ó (-) delta-9-[trans]-tetrahidrocannabinol 2-nabilona (otro nombre para la nabilona: [+] -trans-3-(1,1-deimetilheptil)-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona. Opiáceos tales como: alfentanilo, dextropropoxifeno a granel (forma no dosificada), carfentanilo, sufentanilo. Estimulantes tales como: Adderall, hojas de coca, cocaína, dextroanfetamina, ecgonina, metanfetamina, fenidato de metilo, fenmetracina. Depresores tales como: amobarbita (Amytal), amobarbital+secobarbital (Tuinal), glutetimida (Doredin), pentobarbital (Nembutal), secobarbital (Seconal), 1-cualquier fármaco aprobado por el organismo federal estadounidense de fármacos y alimentos para su comercialización únicamente como un supositorio, incluyendo amobarbital, pentobarbital o secobarbital deben estar en el grupo II, 2-precursores inmediatos. Un material, compuesto, mezcla o preparación que contenga una cantidad de los siguientes: 55 precursores inmediatos de anfetamina y metanfetamina; fenil-2propanona, P2P, bencil metil cetona, metil bencil cetona, precursores inmediatos de fenciclidina, 1-feniciclohexilamina, 1-piperidinciclohexanocarbonitrilo. La administración adicional de fármacos del grupo III tales como: ácido acetilsalicílico con codeína, Codimal PH, Empirina con codeína, Fioricet con codeína, Fiorinal con codeína, comprimidos de Hicodan, Nalline, Nucofed, jarabe expectorante Nucofed con codeína, Phenaphen con codeína, Talwin; pentazocina, todas las formas incluyendo sus sales, Tylenol con codeína N^{os} 1, 2, 3 y 4, Vanex-HD líquido, Bancap, Codamine, Codiclear DH jarabe, Codimal PH jarabe, comprimidos de Co-Gesic, Detussin, varios, Duocet, Entuss D líquido, Hitussin Ed Tuss HC líquido, Hycodan, Hycomine, Hycomine jarabe pediátrico, Hycotuss expectorante, jarabe compuesto de hidrocodona, Hydropane,

Hydrophen, comprimidos de Hy-Phen, Lorcet; Lortab, Rolatuss con hidrocodona, S. T. Forte, S. T. Forte líquido 2, Triaminic expectorante DH, Tuscamimp DH Forte, Tussanil DH jarabe, Tussionex, Vanex-HD, Paragoric, benzofetamina, clorfentermina, clortermina, fendimetracina para incluir, pero no necesariamente limitarse, a: Adipost, Adipex-P, Anorex, Bontril PDM, Melfiat, Melfiat - 105 Unicells, Metra, Obalan, Obezine, Parzine, Phendiet, Phendiet 105, Plegine, Prelu-2, PT 105, Rexigen Forte, Wehless, Wehless-105 Timecells. Además: clorhidrato de metanfetamina, estrógeno conjugado, metiltestosterona, cualquier material, compuesto, mezcla o preparación que contenga amobarbital, secobarbital, pentobarbital, o cualquiera de sus sales, y uno o más ingredientes medicinales activos que no sean una sustancia controlada. Cualquier forma de supositorios que contenga amobarbital, secobarbital o pentobarbital aprobada únicamente para su uso en forma de supositorio. Cualquier sustancia que contenga cualquier cantidad de un derivado de clorhexadol, glutetimida, ácido lisérgico, amida del ácido lisérgico, metilprilon, sulfondietilmetano, sulfontilmetano, sulfonmetano. Tiletamina y zolazepam o cualquiera de sus sales, otros nombres para la tiletamina son: 2-(etilamino)2-(2-tienil)-ciclohexanona, otros nombres para el Zolazepam son: 4-(2-fluorfenil)-6,8-dihidro-1,3,8-trimetilpirazolo-(3,4-e)(1,4)diacepin-7(1H)-ona, flupirazpon, butabarbital-butisol, hidrato de cloral, mefobarbital, metarbital, metitprilon, fenobarbital, sulfometano, sulfondietilmetano, sulfontilmetano y talbutal.

También se ha averiguado que el tiempo durante el que un paciente está anestesiado está correlacionado con la probabilidad de que el paciente experimente NVPO. Por lo tanto, en varias realizaciones, se administra anestesia al paciente durante 1-12 horas, 1-8 horas, 1-6 horas o 1-4 horas.

En otra realización se administra el palonosetrón en presencia o ausencia de un esteroide tal como dexametasona.

20 Composiciones farmacéuticas

Aunque la discusión anterior se ha centrado en la administración por vía intravenosa y oral del palonosetrón o las sales o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, los procedimientos de la presente invención pueden realizarse administrando el material activo mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, transdérmica, intranasal, subcutánea o tópica, mediante supositorios en forma líquida o sólida.

Una ventaja particularmente sorprendente de las bajas dosis requeridas de palonosetrón deriva del hecho de que la estabilidad del palonosetrón aumenta en disolución según descende su concentración. La potencia del palonosetrón permite por tanto que el palonosetrón sea formulado en composiciones estables que comprenden un amplio intervalo de concentraciones. La composición es una formulación líquida en la que el palonosetrón está presente como una concentración de desde aproximadamente 0,03 hasta aproximadamente 0,2 mg/ml. En una realización en particular, el palonosetrón está presente en una formulación líquida a una concentración de aproximadamente 0,05 mg/ml.

El pH de las disoluciones orales de palonosetrón varía adecuadamente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6, y adecuadamente puede ser de aproximadamente 5.

En una realización en particular, el palonosetrón se suministra en un único vial de dosis unitaria, tal como para una administración intravenosa, que comprende desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10,0 ml, o aproximadamente 0,5, 1,0 ó 1,5 ml de disolución. En una realización, el vial incluye aproximadamente 0,025, 0,05, 0,075 ó 0,1 mg de palonosetrón a una concentración de aproximadamente 0,05 mg/ml.

La estabilidad mejorada permite que el palonosetrón sea almacenado durante periodos prolongados de tiempo, que superan aproximadamente 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, 18 meses o 2 años, pero preferiblemente no se extiende más allá de 36 meses. Esta estabilidad mejorada se observa en una variedad de condiciones de almacenamiento, incluyendo a temperatura ambiente.

El compuesto puede administrarse como un componente de un elixir, una suspensión, un jarabe o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa, agente edulcorante y algunos conservantes, pigmentos y colorantes y saborizantes.

Las disoluciones o suspensiones usadas para su aplicación por vía parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica, pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, disolución salina, aceites fijados, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. Si se administra por vía intravenosa, los portadores preferidos son disolución salina fisiológica o disolución salina tamponada con fosfato (PBS).

Ejemplos

Ejemplo 1. Prevención de las NVPO usando una única dosis intravenosa de palonosetrón

Se realizó un estudio para probar la eficacia y la seguridad de cinco dosis de palonosetrón administrado por vía

5 intravenosa para la profilaxis de los vómitos y las náuseas postoperatorios. En este estudio se reclutó un total de 381 mujeres de 24-80 años de edad, programadas para una histerectomía abdominal o vaginal y con una valoración del estado físico ASA de I o II. Todas las pacientes recibieron una anestesia general equilibrada, incluyendo N₂O más un opiáceo. La medicación en estudio, el palonosetrón, se administró durante 30 segundos a través de una línea periférica IV al cerrar la piel al finalizar el procedimiento quirúrgico.

Tabla 1: 24 horas después de la recuperación - IV (pacientes evaluables)

	Placebo o (n = 62)	0,1 µg/kg (n = 47)	0,3 µg/kg (n = 67)	1,0 µg/kg (n = 62)	3,0 µg/kg (n = 67)	30 µg/kg (n = 67)
% con RC *	19%	34%	34%	44%	30%	45%
Valor de p ^a	-	N/A ^b	0,051	0,004	0,174	0,002
% con CC **	19%	34%	33%	44%	30%	45%
Valor de p ^a	-	N/A ^b	0,075	0,004	0,174	0,002
Tiempo hasta el fallo (h) (medio) ***	3,3	6,0	9,6	19,5	7,3	15,0
Valor de p ^a	-	N/A ^b	0,005	< 0,001	0,040	0,002
% sin EE [§]	47%	55%	60%	73%	61%	76%
Valor de p ^a	-	-	0,137	0,003	0,101	< 0,001

* Respuesta completa (RC): la proporción de pacientes que completaron el periodo de observación de 24 horas tras la recuperación sin experimentar un episodio emético y sin recibir una terapia antiemética de rescate.

10 ** Control completo (CC): la proporción de pacientes que tuvo una respuesta completa y nada de náuseas o leves.

*** Tiempo medio (horas) hasta el fallo del tratamiento (tiempo hasta el fallo): bien emesis o bien la administración de una medicación de rescate; cualquiera que ocurriera primero

§ Ningún episodio emético, ninguna terapia de rescate

15 ^a valor de p para el efecto del tratamiento frente a placebo; ^bN/A = no analizado

Comienzo y duración de la actividad antiemética

20 En las primeras 4 horas de recuperación, entre el 66% y el 72% de las pacientes evaluables tratadas con 0,3-30 µg/kg de palonosetrón tenían una respuesta completa en comparación con el 48% de las pacientes tratadas con placebo (30/62). Los grupos con las dosis de 0,3, 1 y 30 mg/kg eran significativamente estadísticamente superiores a placebo (p = 0,008-0,035), mientras que el grupo con la dosis de 3 µg/kg era prácticamente significativamente diferente (p 0,059). Además, el 57% de las pacientes tratadas con 0,1 µg/kg (27/47) tuvieron una respuesta completa.

25 Durante este mismo periodo de tiempo, estadísticamente significativamente más pacientes de los grupos de tratamiento con 0,3, 1 y 30 µg/kg no presentaron episodios eméticos en comparación con el grupo con placebo (90-94% frente al 73%; p = < 0,001-0,015), mientras que no hubo diferencias entre los grupos con dosis de 0,1 y 3 µg/kg frente a placebo.

Tabla 2: 4 horas después de la recuperación – IV						
	Placebo (n = 62)	0,1 µg/kg (n = 47)	0,3 µg/kg (n = 67)	1 µg/kg (n = 62)	3 µg/kg (n = 67)	30 µg/kg (n = 67)
% con RC	48%	57%	72%	69%	66%	66%
Valor de p ^a			0,008	0,023	0,059	0,035
% sin EE	73%	68%	90%	92%	78%	94%
Valor de p ^a			0,015	0,005	0,568	< 0,001

^a valor de p para el efecto del tratamiento frente a placebo

5 Dos horas después de la recuperación, el 24,2% de las pacientes tratadas con placebo (15/62) experimentaron un episodio emético, en comparación con el 4,5% (3/67), el 6,5% (4/62) y el 10,4% (7/67) de las pacientes de los grupos de tratamiento con 30 µg/kg, 1 µg/kg y 0,3 µg/kg, respectivamente. A las 12 horas, el 13,4% (9/67), el 14,5% (9/62), el 29,9% (20/67) y el 45,2% (28/62) de las pacientes tratadas con 30 µg/kg, 1 µg/kg, 0,3 µg/kg y placebo experimentaron uno o más episodios eméticos.

Medicación de rescate

10 La “tasa de fallo” para las pacientes que experimentaron episodios eméticos entre las horas 12 y 24 disminuyó con respecto a las primeras 12 horas tras la recuperación. A las 24 horas, el 23,9% (16/67), el 27,4% (17/62), el 40,3% (27/67) y el 53,2% (33/62) de las pacientes tratadas con 30 µg/kg, 1 µg/kg, 0,3 µg/kg y placebo había experimentado un episodio emético. Aproximadamente el 40% de las pacientes evaluables tratadas con (25/62, el 40,3%) recibió una terapia de rescate en las primeras 2 horas, en comparación con aproximadamente el 21-31% de las pacientes tratadas con palonosetrón. A las 8 horas, el 62,9% de las pacientes tratadas con placebo (39/62) recibió medicación de rescate, en comparación con el 35,5-50,7% de las pacientes tratadas con palonosetrón. En 24 horas, más de tres cuartos de las pacientes tratadas con placebo (48/62, el 77,4%) había recibido una terapia de rescate en comparación con el 50,7% (34/67) y el 51,6% (32/62) de las pacientes tratadas con 30 µg/kg y 1 µg/kg de palonosetrón, respectivamente, y el 59,6% (28/47) y el 59,7% (40/67), de las pacientes tratadas con 0,1 µg/kg y 0,3 µg/kg, de palonosetrón, respectivamente.

Tabla 3: duración del efecto (horas) - IV						
	Placebo (n = 62)	0,1 µg/kg (n = 47)	0,3 µg/kg (n = 67)	1 µg/kg (n = 62)	3 µg/kg (n = 67)	30 µg/kg (n = 67)
Episodio emético	2,3	2,2	8,4	21,8	4,9	> 24
(Percentil 25 ^o)	16,3	> 24	> 24	> 24	> 24	> 24
Rescate	4,3	8,5	9,9	21,3	8,0	23,2
(Percentil 50 ^o)						
Tiempo hasta el fallo	3,3	6,0	9,6	19,5	7,3	15,0
(Percentil 50 ^o)						

Control de las náuseas

25 Las pacientes evaluables que recibieron 1 µg/kg, 3 µg/kg y 30 µg/kg de palonosetrón refirieron estadísticamente significativamente menos náuseas durante el periodo de 24 horas siguiente a la recuperación que aquellas que recibieron placebo. Casi la mitad de las pacientes (32/67, 47,8%) que recibió 30 µg/kg no refirió náuseas, y ninguna paciente refirió náuseas graves. Como comparación, el 11,7% de las pacientes tratadas con placebo (7/60) refirió náuseas graves, y sólo el 23,3% (14/60) no refirió náuseas (valor de p para 30 µg/kg frente a placebo = 0,001). Sólo 2 pacientes, cada una de los grupos de 1 µg/kg (2/61, el 3,3%) y 3 µg/kg (2/66, el 3,0%), refirió náuseas graves, mientras que el 36,1% (22/61) y el 34,8% (23/66) no refirió náuseas, respectivamente (valor de p para 1 µg/kg frente

a placebo = 0,009; valor de p para 3 µg/kg frente a placebo = 0,049).

	Placebo (n = 62)	1 µg/kg (n = 62)	3 µg/kg (n = 67)	30 µg/kg (n = 67)
Sin náuseas	23,3%	36,1%	34,8%	47,8%
Náuseas graves	11,7%	3,3%	3,0%	0,0%
Puntuación media	1,22	0,82	0,92	0,66
Valor de p frente a placebo	-	0,009	0,049	0,001

Ejemplo 2. Administración oral de palonosetrón para tratar las NVPO

5 Se realizó un estudio para probar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de cinco dosis de palonosetrón administrado por vía oral para la profilaxis de los vómitos y las náuseas postoperatorios. En este estudio se reclutaron trescientos cincuenta y un pacientes, 308 mujeres y 43 hombres, de 19-75 años de edad, programados para procedimientos quirúrgicos laparoscópicos de elección y con una valoración del estado físico ASA de I y II. Todos los pacientes recibieron una anestesia general equilibrada, incluyendo NO₂ más un opiáceo.

10 Las dosis de palonosetrón se calcularon basándose en el peso corporal del paciente durante la visita de reconocimiento, redondeando al kilogramo más próximo. Cada dosis se diluyó hasta un volumen total de 25 ml añadiendo agua estéril a la taza de dosificación. La taza de dosificación se aclaró con 25 ml de agua estéril, y el paciente también ingirió estos 25 ml. La medicación en estudio se administró 2 horas antes de la inducción programada de anestesia para las cirugías que requerían succión nasogástrica, y 1 hora antes de la inducción programada de anestesia para todos los demás procedimientos quirúrgicos laparoscópicos.

15 El palonosetrón administrado por vía oral alcanzó una meseta con respecto a la respuesta clínica a una dosis de 1 µg/kg. A esta dosis, era generalmente más eficaz que el placebo, y tan eficaz como las mayores dosis de palonosetrón.

Resultados a las veinticuatro horas

20 Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre palonosetrón y placebo a tres niveles de dosis de palonosetrón (1, 10 y 30 µg/kg) y una diferencia casi significativa para los pacientes tratados con 3,0 µg/kg (p = 0,059) con respecto a la variable de eficacia primaria, la proporción de pacientes con una respuesta completa, esto es, la proporción de pacientes que completó el periodo de observación de 24 horas tras la recuperación sin experimentar un episodio emético y sin recibir una terapia antiemética de rescate. A los niveles de dosis de 1, 10 y 30 µg/kg, el 58%, el 59% y el 53% de los pacientes, respectivamente, tratados con palonosetrón (p < 0,018), tuvo una respuesta completa en comparación con el 33% de los pacientes tratados con placebo. El análisis más conservador del intento de tratamiento de la variable de respuesta completa también demostró diferencias estadísticamente significativas para los pacientes tratados con 1, 3, 10 y 30 µg/kg.

	Placebo (n = 62)	0,3 µg/kg (n = 30)	1 µg/kg (n = 57)	3 µg/kg (n = 54)	10 µg/kg (n = 49)	30 µg/kg (n = 67)
% con RC	33%	37%	58%	52%	59%	53%
Valor de p ^a			0,013	0,059	0,009	0,018
% con CC	33%	37%	58%	52%	57%	51%
Valor de p ^a			0,013	0,059	0,016	0,038
% sin EE	40%	50%	67%	63%	71%	65%
Valor de p ^a			0,007	0,019	0,001	0,008

respuesta completa (RC), control completo (CC) y ningún episodio emético (EE) para los seis grupos de dosis

^a valor de p para el efecto del tratamiento frente a placebo

Comienzo y duración de la actividad antiemética

5 Durante las primeras 4 horas de recuperación, entre el 61% y el 76% de los pacientes evaluables tratados con 1-30 µg/kg de palonosetrón tuvieron una respuesta completa, en comparación con el 56% de los pacientes tratados con placebo (32/57). Únicamente la dosis de 10 µg/kg fue estadísticamente significativamente superior al placebo ($p = 0,04$). Durante este mismo periodo de tiempo, estadísticamente significativamente más pacientes de los grupos de tratamiento con 3 y 10 µg/kg no experimentaron episodios eméticos en comparación con el grupo de placebo (81% y 82% frente al 63%; $p < 0,043$); mientras que no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento con 1,0 y 30 µg/kg y placebo (72% y 69% frente al 63%).

Tabla 6: 4 horas después de la recuperación (pacientes evaluables) – oral

	Placebo (n = 62)	0,1 µg/kg (n = 47)	0,3 µg/kg (n = 67)	1 µg/kg (n = 62)	3 µg/kg (n = 67)	30 µg/kg (n = 67)
% con RC	56%	60%	61%	70%	76%	63%
Valor de p ^a			0,656	0,149	0,04	0,238
% sin EE	63%	73%	72%	81%	82%	69%
Valor de p ^a			0,3677	0,043	0,043	0,307

^a valor de p para el efecto del tratamiento frente a placebo

10 Control de las náuseas

Los pacientes que recibieron 1, 3, 10 y 30 µg/kg de palonosetrón refirieron estadísticamente significativamente menos náuseas durante el periodo de 24 horas tras la recuperación que aquellos que recibieron placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes (44,8%-55,8%) que recibió 1-30 µg/kg de palonosetrón no refirió náuseas, y el 2,2%-7,7% de los pacientes refirieron náuseas graves. Como comparación, el 10,5% de los pacientes tratados con placebo (6/57) refirió náuseas graves, y el 31,6% (18/57) no refirió náuseas (valor de p frente a placebo $< 0,015$). El grupo de tratamiento con 0,3 µg/kg de palonosetrón fue intermedio entre el grupo tratado con placebo y los otros grupos de tratamiento con palonosetrón.

Tabla 6: náuseas durante las 24 horas después de la recuperación – oral

	Placebo (n = 62)	0,3 µg/kg (n = 29)	1 µg/kg (n = 53)	3 µg/kg (n = 52)	10 µg/kg (n = 45)	30 µg/kg (n = 58)
Sin náuseas	31,6%	44,8%	52,8%	55,8%	51,1%	44,8%
Náuseas graves	10,5%	3,4%	3,8%	7,7%	2,2%	5,2%
Puntuación media	1,0	0,83	0,64	0,65	0,71	0,79
Valor de p frente a placebo		N/A	0,012	0,015	0,012	0,007

Antieméticos de rescate

20 Los antieméticos de rescate usados más frecuentemente eran prometacina (Phenergan®) y droperidol (Inapsine®), administrados al 15,1% y 13,1% de los pacientes, respectivamente. Otros antieméticos administrados fueron metoclopramida (Reglan®, 8,8%), proclorperacina (Compazine®, 4,8%), escopolamina (Transderm Scop®, 2,0%), y trimetobenzamida (Tigan®, 0,3%). Cuatro pacientes (el 1,1%) recibieron ondansetrón aunque el protocolo establecía que los pacientes no debían ser rescatados con antagonistas de los receptores de la 5-HT₃.

25 Ejemplo 3. Formulación intravenosa

La Tabla 8, a continuación, presenta una formulación representativa de palonosetrón formulado para su administración intravenosa.

Tabla 8: formulación IV representativa	
Ingrediente	Partes en peso (mg/ml)
Clorhidrato de palonosetrón	0,05
Manitol	41,5
EDTA	0,5
Citrato trisódico	3,7
Ácido cítrico	1,56
WFJ	1,0
Disolución de hidróxido sódico y/o disolución de ácido clorhídrico	pH 5,0 ± 0,5

Ejemplo 4. Formulación oral

5 La Tabla 9, a continuación, presenta una formulación representativa de palonosetrón formulado para su administración oral.

Tabla 9: formulación oral representativa	
Ingrediente	Partes en peso (mg/ml)
Clorhidrato de palonosetrón	0,05
Manitol	150
EDTA	0,5
Citrato trisódico	3,7
Ácido cítrico	1,56
WFJ	1,0
Disolución de hidróxido sódico y/o disolución de ácido clorhídrico	pH 5,0 ± 0,5
Saborizante	c. s.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de desde 0,025 hasta 0,250 mg de una cantidad tratante eficaz de palonosetrón en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) en un ser humano, en el que dicho palonosetrón está contenido en una formulación líquida a una concentración que varía desde 0,03 hasta 0,2 mg/ml, y en el que dicho palonosetrón se administra en una ventana de aproximadamente 4 horas antes de la operación hasta aproximadamente 4 horas después de la operación.
2. El uso según la reivindicación 1 en el que dicha dosis de medicamento se usa como una medicación de rescate.
- 10 3. El uso según la reivindicación 1 en el que dicho medicamento comprende 0,025, 0,05 ó 0,075 mg de palonosetrón.
4. El uso según la reivindicación 1 en el que dicha concentración es de 0,05 mg/ml de palonosetrón.
5. El uso según la reivindicación 1 en el que dicha dosis de medicamento comprende un único vial de dosis unitaria que comprende de 0,1 a 10 ml de disolución.
6. El uso según la reivindicación 1 en el que dicha dosis de medicamento es una disolución oral.
- 15 7. El uso según la reivindicación 1 en el que dicha dosis de medicamento es una disolución intravenosa.
8. El uso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7 en el que dicha dosis de medicamento tiene un pH desde 4,5 hasta 5,5.
9. Uso según la reivindicación 1 en el que dicho medicamento es una disolución oral/intravenosa y tiene un pH de desde 4,5 hasta 5,5, y comprende adicionalmente un agente quelante y/o un tampón.
- 20 10. El uso según la reivindicación 9 en el que dicha dosis de medicamento comprende 0,025, 0,05 ó 0,075 mg de palonosetrón.
11. El uso según la reivindicación 9 en el que dicho palonosetrón está presente a una concentración de desde 0,03 hasta 0,2 mg/ml.
- 25 12. El uso según la reivindicación 9 en el que dicha dosis de medicamento se usa como una medicación de rescate.
13. El uso según la reivindicación 9 en el que dicha dosis de medicamento comprende un único vial de dosis unitaria que comprende desde 0,1 hasta 10,0 ml de disolución.
14. El uso según la reivindicación 9 en el que dicha dosis de medicamento es una disolución oral.
15. El uso según la reivindicación 9 en el que dicha dosis de medicamento es una disolución intravenosa.
- 30 16. El uso según una de las reivindicaciones 1 ó 9 en el que dichas NVPO son unas NVPO de comienzo retrasado.
17. El uso según una de las reivindicaciones 1 ó 9 en la elaboración de una dosis de medicamento para el tratamiento o la prevención de las NVPO como un único vial de dosis unitaria que comprende desde 0,1 hasta 10,0 ml de disolución durante un periodo de siete días desde el evento inductor de la emesis.
- 35 18. El uso según la reivindicación 1 ó 9 en una cantidad de desde 0,025 hasta 0,20 mg de palonosetrón.