

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 574**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/765** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2005 E 05802951 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 1796629**

54 Título: **Vehículo de administración semisólido y composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**28.09.2004 US 953841**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.02.2015**

73 Titular/es:

**HERON THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
123 Saginaw Drive  
Redwood City, CA 94063, US**

72 Inventor/es:

**NG, STEVEN Y.;  
SHEN, HUI-RONG y  
HELLER, JORGE**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 529 574 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**

Vehículo de administración semisólido y composiciones farmacéuticas

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

10 Esta invención se refiere a vehículos de administración semisólidos que comprenden un polioortoéster y un excipiente, y a composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden el vehículo de administración y granisetrón. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una formulación tópica, jeringable o inyectable para la administración local controlada de granisetrón.

**Descripción de la técnica anterior**

15 Una gran clase de agentes activos tales como antibióticos, antisépticos, corticosteroides, antineoplásicos y anestésicos locales pueden ser administrados en la piel o en las membranas mucosas mediante una aplicación tópica o mediante inyección. El agente activo puede actuar localmente o sistémicamente. La administración tópica puede llevarse a cabo mediante el uso de composiciones tales como ungüentos, cremas, emulsiones, soluciones, suspensiones y similares. Las inyecciones para la administración de los agentes activos incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Todas estas preparaciones han sido ampliamente usadas durante años para la administración de agentes activos. Sin embargo, estas preparaciones adolecen del inconveniente de tener acción corta, y por lo tanto a menudo tienen que ser administradas varias veces al día para mantener un nivel de dosis terapéuticamente eficaz en el torrente sanguíneo en los sitios en los que se requiere la actividad / tratamiento.

25 En los años recientes se ha realizado un gran progreso en el desarrollo de formas de dosificación que, después de su administración, proporcionen una respuesta terapéutica a largo plazo. Estos productos pueden conseguirse mediante microencapsulación, tal como en liposomas, microcápsulas, microesferas, micropartículas y similares. Para este tipo de formas de dosificación, los agentes activos están normalmente atrapados o encapsulados en microcápsulas, liposomas o micropartículas, que después son introducidas en el cuerpo mediante una inyección o en forma de un implante. La velocidad de liberación del agente activo desde este tipo de formas de dosificación está controlada, lo que elimina la necesidad de una dosificación frecuente. Sin embargo, su elaboración es engorrosa, lo que a menudo da como resultado unos elevados costes. Además, en muchos casos tienen una baja reproductibilidad, y consecuentemente carecen de fiabilidad en sus patrones de liberación. Adicionalmente, si se usa un disolvente orgánico en el proceso de elaboración, podría haber residuos del disolvente orgánico en las composiciones, que pueden ser muy tóxicos. El uso de un disolvente orgánico también es indeseable por razones medioambientales y de riesgo de incendio.

40 El interés por los polímeros sintéticos biodegradables para la administración de agentes terapéuticos comenzó a principios de los años 70 con los trabajos de Yolles y col., Polymer News, 1, 9 - 15 (1970) mediante el uso de ácido poliláctico. Desde ese momento se han preparado otros numerosos polímeros y se han investigado matrices bioerosionables para la liberación controlada de agentes activos. Las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 4.079.038, 4.093.709, 4.131.648, 4.138.344, 4.180.646, 4.304.767, 4.946.931 y 5.968.543 divulgan diversos tipos de polímeros biodegradables o bioerosionables que pueden usarse para la liberación controlada de agentes activos. Muchos de estos polímeros pueden aparecer en forma de un semisólido. Sin embargo, los materiales poliméricos semisólidos son a menudo demasiado pegajosos. Como resultado, los agentes activos frecuentemente no pueden ser liberados de una forma fácil y fiable desde los materiales poliméricos semisólidos.

50 El documento WO 1998053815 A1 divulga un dispositivo transdérmico de administración de fármacos que comprende una capa adhesiva en un refuerzo. La capa adhesiva comprende: (a) un copolímero de uno o más monómeros A y uno o más monómeros B, en el que los monómeros A se eligen de entre el grupo que consiste en acrilatos de alquilo que contienen entre 4 y 12 átomos de carbono en el grupo alquilo y metacrilatos de alquilo que contienen entre 4 y 12 átomos de carbono en el grupo alquilo, y los monómeros (B) son monómeros hidrófilos copolimerizables con los monómeros (A), y (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco elegido de entre el grupo que consiste en tropisetron y granisetron. De acuerdo con el documento WO 1998053815 A1, este dispositivo transdérmico de administración de fármacos es adecuado para el tratamiento de los vómitos y/o de las náuseas o para la prevención de los vómitos y/o de las náuseas. La divulgación también incluye adhesivos cutáneos sensibles a la presión que contienen tropisetron o granisetron.

60 El documento EP 1270014 A1 divulga composiciones semisólidas inyectables biodegradables de liberación sostenida que contienen un material activo, un polioortoéster semisólido (I), y opcionalmente uno o más excipientes miscibles con (I). De acuerdo con esta divulgación, estas composiciones semisólidas inyectables biodegradables de liberación sostenida contienen un material activo, un polioortoéster semisólido de fórmula (I), y opcionalmente uno o más excipientes miscibles con (I).

65

**Sumario de la invención**

5 Un primer objetivo de la presente invención es proporcionar un vehículo de administración semisólido que comprende un polioortoéster y un excipiente. El excipiente es fácilmente miscible con el polioortoéster, y el vehículo de administración semisólido resultante tiene una textura suave y fluida. Los polioortoésteres adecuados para la invención están representados por las siguientes fórmula I y fórmula II.

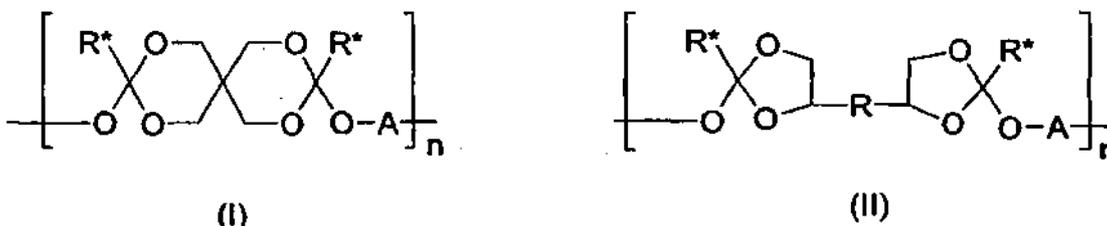
10 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica semisólida de liberación controlada para la administración local controlada de granisetrón. La composición comprende granisetrón y el vehículo de administración semisólido.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición inyectable o jeringable semisólida para la administración controlada de granisetrón.

15 El polioortoéster puede ser mezclado homogéneamente con el excipiente a la temperatura ambiente sin el uso de un disolvente. En otra variación del proceso, el polioortoéster puede ser mezclado homogéneamente con el excipiente a entre aproximadamente 5 y 200 °C, más preferiblemente a entre aproximadamente 20 y 150 °C, y lo más preferiblemente a entre aproximadamente 25 y 100 °C. En una variación, el polioortoéster puede estar a una temperatura, por ejemplo, de aproximadamente 70 °C, y el excipiente puede estar a una temperatura, por ejemplo, de aproximadamente 120 °C, y los dos componentes se mezclan para alcanzar una temperatura final que está por encima de la temperatura ambiente. Las temperaturas deseadas para cada uno de los dos componentes se basarán en el tipo de polioortoéster y de excipiente elegido. El vehículo de administración semisólido resultante y las composiciones farmacéuticas de liberación controlada tienen una textura y una viscosidad útiles, y la velocidad de liberación del granisetrón desde las composiciones también puede ser controlada de forma conveniente y fiable para acomodarla al efecto terapéutico deseado.

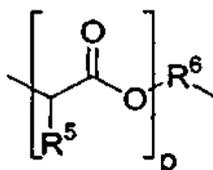
Por lo tanto, en un primer aspecto, esta invención se refiere a un vehículo de administración semisólido, que comprende:

30 (a) un polioortoéster de fórmula I o de fórmula II

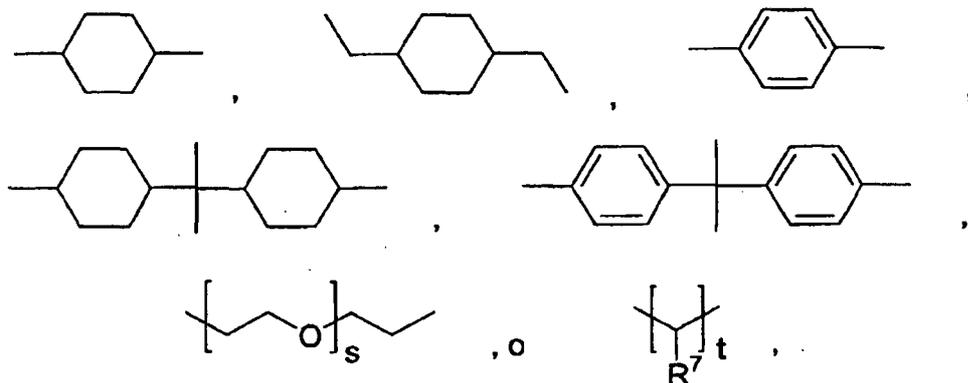


donde:

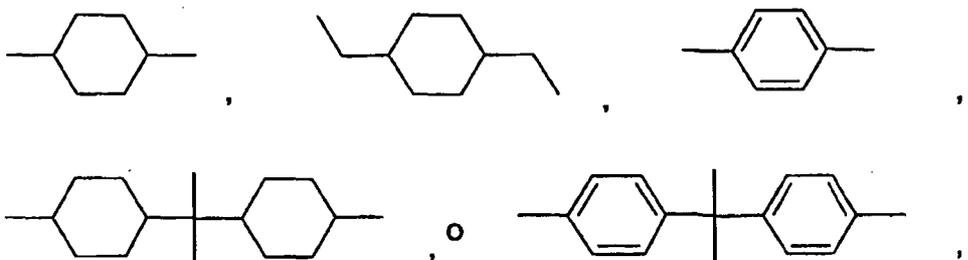
35 R es un enlace,  $-(CH_2)_a-$  o  $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ ; en la que a es un número entero entre 1 y 10, y b y c son independientemente números enteros entre 1 y 5;  
 R\* es un alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 n es un número entero de al menos 5; y  
 40 A es R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup>, en la que  
 R<sup>1</sup> es:



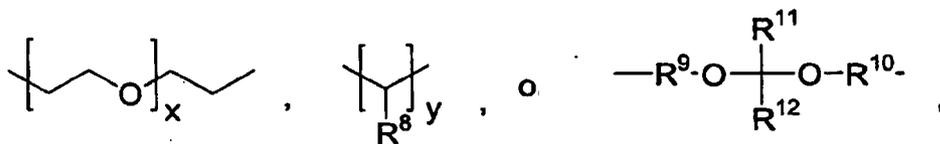
45 donde:  
 p es un número entero entre 1 y 20;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y  
 R<sup>6</sup> es:



5 donde:  
s es un número entero entre 0 y 30;  
t es un número entero entre 2 y 200; y  
R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
R<sup>2</sup> es:



10 R<sup>3</sup> es:



15 donde:  
x es un número entero entre 0 y 30;  
y es un número entero entre 2 y 200;  
R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente alquilenos C<sub>1-12</sub>;  
20 R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son conjuntamente alquilenos C<sub>3-10</sub>; y  
R<sup>4</sup> es un diol que contiene al menos un grupo funcional elegido independientemente de entre amida, imida, urea, y grupos uretano;  
en la que al menos 0,01 por ciento en moles de las unidades A son de la fórmula R<sup>1</sup>, y

25 (b) un excipiente líquido farmacéuticamente aceptable compatible con el polioctoéster, elegido de entre derivados de polietilenglicol éter con un peso molecular de entre 200 y 4.000, copolímeros de polietilenglicol con un peso molecular de entre 400 y 4.000, mono, di o triglicéridos de un ácido carboxílico alifático C<sub>2-19</sub> o una mezcla de dichos ácidos, alcoholes tetrahydrofurfurílicos alcoxilados y sus éteres de alquilo C<sub>1-4</sub> y ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos C<sub>2-19</sub>, y aceites biocompatibles.

30 En un segundo aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica semisólida de liberación controlada que comprende:

- 35 (a) granisetrón; y  
(b) como vehículo de administración, el vehículo de administración semisólido descrito anteriormente.

En un tercer aspecto, esta invención se refiere a un método para el tratamiento de un estado patológico tratable mediante una administración local con una liberación controlada de granisetron, en particular para el tratamiento o la prevención de las náuseas y/o de los vómitos mediante la administración de granisetron, que comprende la administración local de una cantidad terapéuticamente eficaz de granisetron en forma de la composición farmacéutica descrita anteriormente.

### Descripción detallada de la invención

#### Definiciones

Salvo que se defina de otro modo en esta memoria descriptiva, todos los términos técnicos y científicos se usan en este documento de acuerdo con sus definiciones convencionales tal y como se usan habitualmente y son comprendidos por los expertos habituales en la técnica de química sintética, farmacología y cosmetología.

"Agente activo" incluye cualquier compuesto o mezcla de compuestos que produce un resultado beneficioso o útil. Los agentes activos son distinguibles de componentes tales como vehículos, portadores, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y otros coadyuvantes de formulación, y componentes de encapsulación o protectores de otro modo. Algunos ejemplos de agentes activos y sus sales farmacéuticamente aceptables son los agentes farmacéuticos, agrícolas o cosméticos. Algunos agentes farmacéuticos adecuados agentes farmacéuticamente activos de acción local o sistémica que pueden ser administrados a un sujeto mediante una aplicación tópica o intralesional (incluyendo, por ejemplo, la aplicación en piel erosionada, laceraciones, heridas punzantes, etc., así como en incisiones quirúrgicas) o mediante inyección, tal como una inyección subcutánea, intradérmica, intramuscular, intraocular o intraarticular. Algunos ejemplos de estos agentes incluyen, pero no se limitan a, antiinfecciosos (incluyendo antibióticos, antivíricos, fungicidas, escabicidas o pediculicidas), antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina, acetato de mafenida, cloruro de metilbencetonio, nitrofurazona, nitromersol y similares), esteroides (por ejemplo, estrógenos, gestágenos, andrógenos, adrenocorticoides, y similares), polipéptidos terapéuticos (por ejemplo, insulina, eritropoyetina, proteínas morfogénicas tales como la proteína morfogénica ósea, y similares), agentes analgésicos y antiinflamatorios (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketorolaco, inhibidores de la COX-1, inhibidores de la COX-2, y similares), agentes quimioterapéuticos antineoplásicos (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, fluorouracilo, tioguanina, carmustina, lomustina, melfalan, clorambucilo, estreptozocina, metotrexato, vincristina, bleomicina, vinblastina, vindesina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, tamoxifeno, y similares), narcóticos (por ejemplo, morfina, meperidina, codeína, y similares), anestésicos locales (por ejemplo, los anestésicos locales de tipo amida o anilida tales como bupivacaína, dibucaína, mepivacaína, procaína, lidocaína, tetracaína, y similares), agentes antieméticos tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron, metoclopramida, domperidona, escopolamina, y similares, agentes antiangiogénicos (por ejemplo, combrestatin, contortrostatin, anti-VEGF, y similares), polisacáridos, vacunas, antígenos, ADN y otros polinucleótidos, oligonucleótidos antisentido, y similares. La presente invención también puede aplicarse a otros agentes activos de acción local, tales como astringentes, antitranspirantes, irritantes, rubefacientes, vesicantes, agentes esclerosantes, cáusticos, corrosivos, agentes queratolíticos, filtros solares y diversos agentes dermatológicos incluyendo agentes hipopigmentantes y antipruriginosos. El término "agentes activos" incluye además biocidas tales como fungicidas, pesticidas y herbicidas, promotores o inhibidores del crecimiento vegetal, conservantes, desinfectantes, purificadores de aire y nutrientes. Los profármacos de los agentes activos están incluidos en el ámbito de la presente invención.

"Alquilo" representa un hidrocarbilo lineal saturado con entre uno y el número de átomos de carbono designado, o un hidrocarbilo ramificado o saturado cíclico con entre tres y el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>). Algunos ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, t-butilo, ciclopropilmetilo, y similares.

"Alquilenilo" representa un radical alquilenilo de cadena lineal o ramificada divalente, trivalente o tetravalente con entre uno y el número de átomos de carbono designado, o un cicloalquilenilo ramificado o cíclico saturado con entre tres y el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, alquilenilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilenilo C<sub>3-7</sub>), e incluyen, por ejemplo 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,2-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexileno, 1,2,5-hexileno, 1,3,6-hexileno, 1,7-heptileno, y similares.

"Bioerosionable" y "bioerosionabilidad" se refieren a la degradación, la descomposición o la digestión del polioritoéster mediante la acción de un entorno biológico, incluyendo la acción de organismos vivos, y muy particularmente al pH y la temperatura fisiológicos. El principal mecanismo de bioerosión de los polioritoésteres de la presente invención es la hidrólisis de los enlaces entre y dentro de las unidades del polioritoéster.

"Que comprende" es un término inclusivo interpretado para significar que contiene, que engloba, que cubre o que incluye los elementos enumerados después del término, pero que no excluye otros elementos no indicados.

"Liberación controlada", "liberación sostenida", y términos similares se usan para indicar un modo de administración del agente activo que se produce cuando el agente activo es liberado desde el vehículo de administración a una velocidad verificable y controlable durante un periodo de tiempo, en lugar de dispersarse inmediatamente tras su

aplicación o inyección. La liberación controlada o sostenida puede prolongarse durante horas, días o meses, y puede variar en función de numerosos factores. Para la composición farmacéutica de la presente invención, la velocidad de liberación dependerá del tipo de excipiente elegido y de la concentración del excipiente en la composición. Otro determinante de la velocidad de liberación es la velocidad de hidrólisis de los enlaces entre y dentro de las unidades del polioortoéster. La velocidad de hidrólisis puede ser controlada a su vez por la composición del polioortoéster y el número de enlaces hidrolizables del polioortoéster. Otros factores determinantes de la velocidad de liberación del agente activo desde la presente composición farmacéutica incluyen el tamaño de partícula, la solubilidad del agente activo, la acidez del medio (tanto interno como externo a la matriz) y las propiedades físicas y químicas del agente activo de la matriz.

"Vehículo de administración" representa una composición que tiene funciones que incluyen el transporte del agente activo hasta el sitio de interés, el control de la velocidad de acceso, o de liberación, del agente activo mediante secuestro u otros medios, y facilitar la aplicación del agente en la región en la que se necesita su actividad.

"Matriz" representa la estructura física del polioortoéster o del vehículo de administración que esencialmente retiene el agente activo de una forma que evita la liberación del agente hasta que el polioortoéster se erosiona o se descompone.

"Compatible con el polioortoéster" se refiere a las propiedades de un excipiente que, cuando se mezcla con el polioortoéster, forma una única fase y no provoca ningún cambio físico ni químico en el polioortoéster.

"Profármaco" representa una forma farmacológicamente inactiva o menos activa de un compuesto que debe ser modificada o metabolizada *in vivo*, por ejemplo, por fluidos biológicos o enzimas, por un sujeto después de su administración, a una forma farmacológicamente activa o más activa del compuesto con objeto de producir el efecto farmacológico deseado. Los profármacos de un compuesto pueden prepararse mediante la modificación de uno o más grupos funcionales presentes en el compuesto, de tal forma que la modificación pueda ser escindida *in vivo* para liberar el compuesto parental. Algunos profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo de un compuesto está unido a cualquier grupo que pueda ser escindido *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo libre, respectivamente. Algunos ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo (por ejemplo, N,N-dimetilcarbonilo), ésteres de grupos funcionales carboxilo (por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de morfolinoetanol), derivados N-acilados (por ejemplo, N-acetilo), bases de N-Mannich, bases de Schiff y enamionas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de cetonas y grupos funcionales aldehído de un compuesto, y similares.

"Semisólido" representa el estado mecanofísico de un material que es fluido bajo un estrés moderado. Más específicamente, el material semisólido debería tener una viscosidad de entre aproximadamente 10.000 y 3.000.000 cps, especialmente de entre aproximadamente 50.000 y 500.000 cps. Preferiblemente, la formulación es fácilmente jeringable o inyectable, lo que significa que puede ser fácilmente dispensada desde un tubo convencional del tipo bien conocido para las formulaciones tópicas u oftálmicas, desde una jeringa sin aguja o desde una jeringa con una aguja de un calibre de 16, tal como un calibre de 16 - 25.

"Secuestro" es el confinamiento o la retención de un agente activo en los espacios internos de una matriz de polioortoéster. El secuestro de un agente activo en la matriz puede limitar el efecto tóxico del agente, prolongar el tiempo de acción del agente de una forma controlada, permitir la liberación del agente en una ubicación definida de forma precisa en un organismo o proteger a los agentes inestables frente a la acción del entorno.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad que, cuando se administra a un animal para el tratamiento de una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento de esa enfermedad.

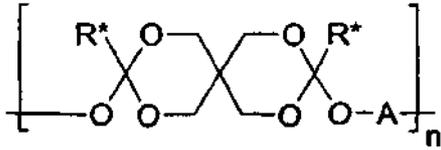
"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye prevenir que la enfermedad se produzca en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que todavía no ha experimentado ni muestra los síntomas de la enfermedad (tratamiento profiláctico), inhibir la enfermedad (ralentizar o detener su desarrollo), proporcionar alivio de los síntomas o los efectos secundarios de la enfermedad (incluyendo un tratamiento paliativo), y aliviar la enfermedad (causar la regresión de la enfermedad). Para los propósitos de esta invención, una "enfermedad" incluye el dolor.

Una "unidad" representa un segmento individual de una cadena del polioortoéster, que consiste en el residuo de una molécula de un acetal de diceteno y el residuo de un polioliol.

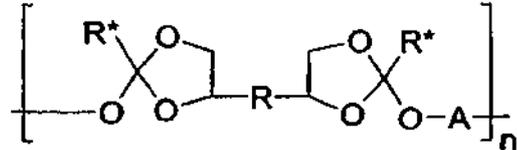
Una unidad "que contiene un  $\alpha$ -hidroxiácido" representa una unidad en la que A es R<sup>1</sup>, es decir en la que el polioliol se ha preparado a partir de un  $\alpha$ -hidroxiácido o de un diéster cíclico de la misma y un diol de la fórmula HO-R<sup>5</sup>-OH. La fracción del polioortoéster que son las unidades que contienen el  $\alpha$ -hidroxiácido afecta a la velocidad de hidrólisis (o de bioerosionabilidad) del polioortoéster, y a su vez, a la velocidad de liberación del agente activo.

Poliortoésteres

Los polioortoésteres son de fórmula I o de fórmula II



(I)



(II)

5

donde:

10 R es un enlace,  $-(CH_2)_a-$  o  $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ ; en la que a es un número entero entre 1 y 10, y b y c son independientemente números enteros entre 1 y 5;

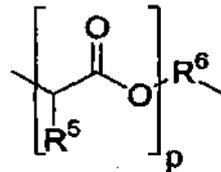
R\* es un alquilo C<sub>1-4</sub>;

n es un número entero de al menos 5; y

A es R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup>, en la que

R<sup>1</sup> es:

15



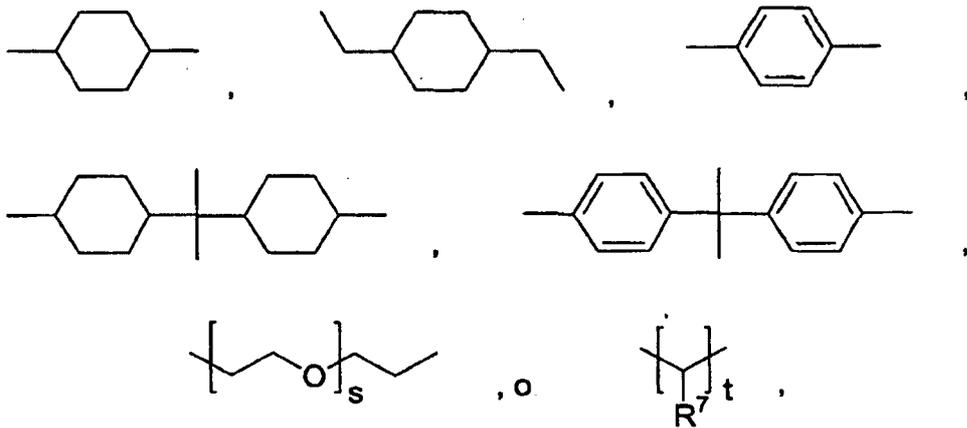
donde:

20 p es un número entero entre 1 y 20;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>6</sup> es:

20



25

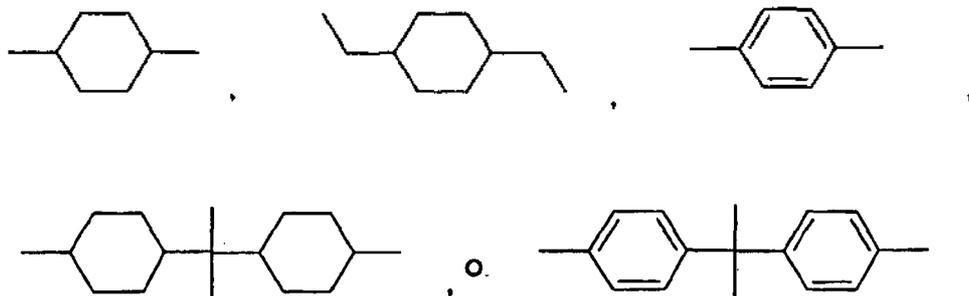
donde:

s es un número entero entre 0 y 30;

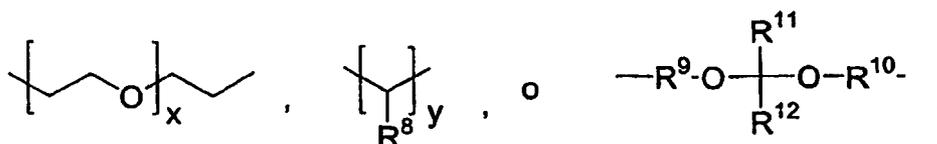
t es un número entero entre 2 y 200; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es:



5  $R^3$  es:



donde:

10 x es un número entero entre 0 y 30;

y es un número entero entre 2 y 200;

$R^8$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente alquilenos  $C_{1-12}$ ;

$R^{11}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  y  $R^{12}$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son conjuntamente alquilenos  $C_{3-10}$ ; y

15  $R^4$  es el residuo de un diol que contiene al menos un grupo funcional independientemente elegido de entre grupos amida, imida, urea y uretano;

en las que al menos 0,01 % en moles de las unidades A son de la fórmula  $R^1$ .

20 La estructura del polioortoéster útil para la presente invención, según se muestra en la fórmula I y en la fórmula II, es aquella con residuos alternos de un acetal de diceteno y un diol, estando cada par adyacente de residuos del acetal de diceteno separados por el residuo de un polioli, preferiblemente de un diol.

25 En presencia de agua, las unidades que contienen el  $\alpha$ -hidroxiácido se hidrolizan fácilmente a la temperatura corporal de 37 °C y al pH fisiológico para producir los correspondientes hidroxiácidos. Estos hidroxiácidos actúan entonces como catalizadores ácidos para controlar la velocidad de hidrólisis del polioortoéster sin la adición de ningún ácido exógeno. Cuando el polioortoéster se usa como vehículo de administración o matriz de atrapamiento de un agente activo, la hidrólisis del polioortoéster causa la liberación del agente activo.

30 Los polioortoésteres con un mayor porcentaje molar de las unidades "que contienen el  $\alpha$ -hidroxiácido" tendrán una mayor velocidad de bioerosionabilidad. Los polioortoésteres preferidos son aquellos en los que el porcentaje molar de las unidades "que contienen el  $\alpha$ -hidroxiácido" es de al menos 0,01 por ciento en moles, en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 por ciento en moles, más preferiblemente de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 30 por ciento en moles, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 25 por ciento en moles, especialmente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 por ciento en moles. El porcentaje en moles de las unidades "que contienen el  $\alpha$ -hidroxiácido" apropiado para conseguir la composición deseada variará entre una formulación y otra.

Algunos polioortoésteres preferidos son aquellos en los que:

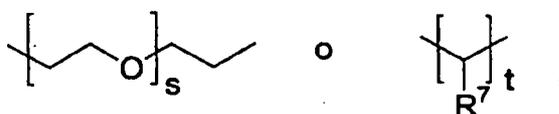
40 n es un número entero entre 5 y 1.000;

el polioortoéster tiene un peso molecular de entre 1000 y 20.000, preferiblemente de entre 1.000 y 10.000, más preferiblemente de entre 1.000 y 8.000;

$R^5$  es hidrógeno o metilo;

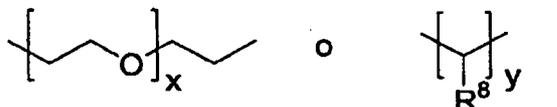
$R^6$  es

45



en las que s es un número entero entre 0 y 10, especialmente 1 y 4; t es un número entero entre 2 y 30, especialmente 2 y 10; y  
 $R^7$  es hidrógeno o metilo;  
 $R^3$  es:

5



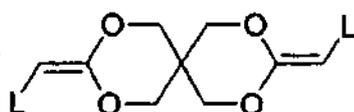
en las que x es un número entero entre 0 y 10, especialmente 1 y 4; y es un número entero entre 2 y 30, especialmente entre 2 y 10; y  $R^8$  es hidrógeno o metilo;

10  $R^4$  se elige de entre el residuo de un diol alifático con entre 2 y 20 átomos de carbono, preferiblemente con entre 2 y 10 átomos de carbono, interrumpido por uno o dos grupos amida, imida, urea o uretano;  
 la proporción de unidades en las que A es  $R^1$  es de aproximadamente 0,01 - 50 % en moles, preferiblemente de 0,05 - 30 % en moles, más preferiblemente de 0,1 - 25 % en moles;  
 15 la proporción de unidades en las que A es  $R^2$  es menor del 20 %, preferiblemente menor del 10 %, especialmente menor del 5 %, y  
 la proporción de unidades en las que A es  $R^4$  es menor del 20 %, preferiblemente menor del 10 %, especialmente menor del 5 %.

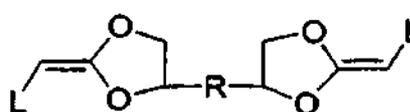
20 Aunque la presencia de cualquiera de estas preferencias dé como resultado un polioortoéster que sea más preferido que el mismo polioortoéster en el que la preferencia no se cumple, las preferencias son generalmente independientes, y los polioortoésteres en los que se cumple un mayor número de preferencias darán generalmente como resultado un polioortoéster que es más preferido que aquel en el que se cumple un número menor de preferencias.

25 Preparación de los polioortoésteres

Los polioortoésteres se preparan de acuerdo con los métodos descritos en las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 4.549.010 y 5.968.543. Específicamente, los polioortoésteres se preparan mediante la reacción de un acetal de diceteno de fórmula III o de fórmula IV:



(III)



(IV)

30

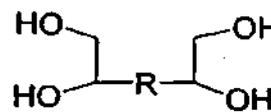
en las que L es hidrógeno o un alquilo  $C_{1-3}$ , con un diol de la fórmula  $HO-R^1-OH$  y al menos un diol de las fórmulas  $HO-R^2-OH$ ,  $HO-R^3-OH$  o  $HO-R^4-OH$ .

35 Para formar el polioortoéster mediante el uso de una mezcla de los dos tipos de dioles, la mezcla se forma eligiendo las proporciones según las características deseadas del polioortoéster. El uso de cantidades crecientes de dioles en los que A es  $R^1$  aumenta la bioerosionabilidad del polioortoéster, y el uso de los dioles en los que  $R^6$  es una fracción de óxido de polietileno o un alcano aumenta la blandura del polímero; el uso de cantidades crecientes de dioles en los que A es  $R^2$  aumenta la dureza del polioortoéster (y por lo tanto no es generalmente deseable, aunque puede ser  
 40 útil en unas circunstancias especiales); y el uso de dioles en los que A es  $R^3$  aumenta la blandura del polioortoéster, especialmente cuando estos dioles son polietilenglicoles o dioles alifáticos de bajo peso molecular. El uso de dioles en los que A es  $R^4$  también aumenta generalmente la dureza del polioortoéster debido al enlace de hidrógeno entre cadenas adyacentes del polioortoéster, y puede ser o no deseable dependiendo de los otros dioles usados.

45 La preparación de los acetales de diceteno de los tipos de la fórmula III y de la fórmula IV se divulga en las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 4.304.767, 4.532.335 y 5.968.543; y será conocida por una persona experta habitual en la técnica. Un método típico es la condensación de un bis(diolo) de fórmula V (es decir, pentaeritritol) o de fórmula VI:



(V)



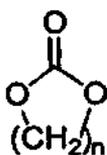
(VI)

con dos equivalentes de un dialquilacetal de 2-halocarboxaldehído, tal como dietilacetal de 2-bromoacetaldehído, seguido de una deshidrohalogenación, para dar el acetal de diceteno. La condensación de un glicol con dietilbromoacetales se describe en Roberts y col., J. Am. Chem. Soc., 80, 1247 - 1254 (1958), y la deshidrohalogenación se describe en Beyerstedt y col., J. Am. Chem. Soc., 58, 529 - 553 (1936).

Los acetales de diceteno también pueden prepararse mediante la isomerización de acetales de divinilo. Por lo tanto, por ejemplo, puede prepararse 3,9-di(etiliden)-2,4,8,10-tetraoxaesp[5.5]undecano (DETOSU) mediante la isomerización de 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaesp[5.5]undecano, mediante el uso de n-butillitio en etilenodiamina. La isomerización del doble enlace se describe en Corey y col., J. Org. Chem., 38, 3224 (1973). Los acetales de divinilo pueden prepararse mediante la condensación del bis(diol) de fórmula V o de fórmula VI con dos equivalentes de un aldehído vinílico, tal como acroleína o crotonaldehído, o sus acetales de dialquilo, tales como acetal de dimetilacroleína, y dichas reacciones de condensación son bien conocidas.

El bis(diol) de fórmula VI en la que R es un enlace es eritritol. El bis(diol) de fórmula VI en la que R es  $-(CH_2)_a-$  puede prepararse mediante la oxidación de un  $\alpha,\omega$ -dieno, tal como 1,3-butadieno o 1,5-hexadieno, con un agente oxidante tal como tetraóxido de osmio / peróxido de hidrógeno, o mediante otros métodos conocidos en la técnica, para dar el bis(diol). El bis(diol) de fórmula VI en la que R es  $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$  puede prepararse mediante la reacción de un  $\omega$ -hidroxi- $\alpha$ -olefina, tal como alcohol alílico, con un  $\omega$ -haloalquiloóxirano, tal como epiclorhidrina, para formar una  $\omega$ -epoxi- $\alpha$ -olefina con el esqueleto interrumpido por un átomo de oxígeno, tal como 2-aliloximetiloxirano, que después es oxidado con un reactivo oxidante tal como tetraóxido de osmio / peróxido de hidrógeno, o mediante otros métodos conocidos en la técnica, para dar el bis(diol).

Los dioles de las fórmulas  $HO-R^1-OH$ ,  $HO-R^2-OH$ ,  $HO-R^3-OH$  y  $HO-R^4-OH$  se preparan de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, y según se describe, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 4.549.010 y 5.968.543. Algunos de los dioles están disponibles en el mercado. El diol de la fórmula  $HO-R^1-OH$  que comprende una fracción de poliéster puede prepararse mediante la reacción de un diol de la fórmula  $HO-R^6-OH$  con entre 0,5 y 10 equivalentes molares de un diéster cíclico de un  $\alpha$ -hidroxiácido, tal como lactida o glicólido, y dejando proceder la reacción a 100 - 200 °C durante entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 48 horas. Aunque no se requieren disolventes en particular para esta reacción, pueden usarse algunos disolventes orgánicos tales como dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, pirrolidona, tetrahidrofurano y metil butil éter. La preparación de dioles, en particular del diol de la fórmula  $HO-R^3-OH$ , se divulga de forma general en Heller y col., J. Polymer Sci., Polymer Letters Ed. 18: 293 - 297 (1980), mediante la reacción de un divinil éter apropiado con un exceso de un diol apropiado. Los dioles de la fórmula  $HO-R^4-OH$  incluyen dioles en los que  $R^4$  es  $R^1CONR^2R^3$  (amida),  $R^1CONR^2COR^3$  (imida),  $RNR^2CONR^3R^4$  (urea) y  $R^1OCONR^2R^3$  (uretano), en los que cada  $R^i$  es independientemente un hidrocarbilo alifático, aromático o aromático / alifático de cadena lineal o ramificada, especialmente un alquilo de cadena lineal o ramificada de entre 2 y 22 átomos de carbono, especialmente de entre 2 y 10 átomos de carbono, y más especialmente de entre 2 y 5 átomos de carbono, y  $R^i$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , especialmente hidrógeno o metilo, más especialmente hidrógeno. Algunos dioles representativos de la fórmula  $HO-R^4-OH$  incluyen *N,N*-bis-(2-hidroxietyl) tereftalamida, diimida *N,N'*-bis-(2-hidroxietyl) piromelítica, 1,1'-metilendi(p-fenilen)bis-[3-(2-hidroxietyl)urea], *N,N*-bis-(2-hidroxietyl) oxamida, 1,3-bis(2-hidroxietyl) urea, 3-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl) propionamida, 4-hidroxi-*N*-(3-hidroxietyl) butiramida y dicarbamato de bis(2-hidroxietyl) etileno. Estos dioles son conocidos en la técnica en síntesis publicadas y pueden estar disponibles en el mercado. Algunos dioles representativos de la fórmula  $HO-(CH_2)_n-NHCO-(CH_2)_m-OH$  en la que n es un número entero entre 2 y 6, y m es un número entero entre 2 y 5, se elaboran mediante la reacción de 2-aminoetanol, 3-aminopropanol, 4-aminobutanol, 5-aminopentanol o 6-aminohexanol con  $\beta$ -propiolactona  $\gamma$ -butirolactona,  $\delta$ -valerolactona o  $\epsilon$ -caprolactona. Algunos dioles representativos de la fórmula  $HO-(CH_2)_n-NHCOO-(CH_2)_m-OH$  en la que n y m son cada uno números enteros entre 2 y 6 se elaboran mediante la reacción de los mismos aminoalcoholes recién mencionados con carbonatos cíclicos carbonatos de la fórmula



tales como carbonato de etileno. Los dioles de bis-amida de la fórmula  $HO-A-NHCO-B-CONH-A-OH$  se preparan mediante la reacción de un diácido, opcionalmente en forma activada, tal como un dihaluro de diacilo, con dos

equivalentes de una hidroxiamina. Otros métodos de preparación de los dioles de la fórmula HO-R<sup>4</sup>-OH son conocidos en la técnica.

5 Una vez elaborado, se mezcla el diol de la fórmula HO-R<sup>1</sup>-OH y el (los) diol(es) de las fórmulas HO-R<sup>2</sup>-OH, HO-R<sup>3</sup>-OH y HO-R<sup>4</sup>-OH en las proporciones deseadas con el acetal de diceteno de fórmula III o de fórmula IV, en una proporción ligeramente menor a 1:1 (por ejemplo, de 0,5:1 - 0,9:1) entre el número total de moles de acetal de diceteno y el número total de moles de dioles, en un disolvente adecuado a la temperatura ambiente. La reacción de condensación entre el acetal de diceteno y los dioles se realiza en las condiciones que se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 4.304.767, 4.549.010 y 5.968.543, y que son bien conocidas por los expertos en la técnica; y también se apreciará fácilmente a partir de las estructuras de los propios reactivos. Los disolventes adecuados son disolventes apróticos, tales como dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, pirrolidona, tetrahidrofurano y metil butil éter, y similares. No se requieren catalizadores para esta reacción, pero cuando se usan, algunos catalizadores adecuados son yodo en piridina, ácido p-toluensulfónico; ácido salicílico, ácidos de Lewis (tales como tricloruro de boro, trifluoruro de boro, tricloruro de boro, trifluoroeterato de boro, trifluoroeterato de boro, oxiclورو de estaño, oxiclورو de fósforo, cloruro de cinc, pentacloruro de fósforo, pentafluoruro de antimonio, octoato de estaño, cloruro de estaño, dietil cinc, y mezclas de los mismos); y catalizadores de Brønsted (tales como ácido polifosforico, ácido sulfónico reticulado con poliestireno, gel ácido de sílice, y mezclas de los mismos). Una cantidad de catalizador típica usada es de aproximadamente el 0,2 % en peso con respecto al acetal de diceteno. También pueden usarse cantidades menores o mayores, tales como desde el 0,005 % hasta aproximadamente el 2,0 % en peso con respecto al acetal de diceteno. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se deja enfriar y se concentra mediante rotaevaporación a vacío. La mezcla concentrada puede secarse adicionalmente a vacío a una temperatura elevada.

25 Los poliortoésteres también pueden prepararse mediante la reacción del acetal de diceteno con el (los) diol(es) elegido(s) en unas condiciones de reacción similares, pero en presencia de un "terminador de cadena" (un reactivo que termina la formación de la cadena del poliortoéster). Algunos terminadores de cadena adecuados son alcoholes C<sub>5-20</sub>, especialmente alcoholes C<sub>10-20</sub>. El terminador de cadena está presente preferiblemente en entre 1 - 20 % en moles basados en el acetal de diceteno. Los poliortoésteres así preparados tienen unos pesos moleculares bajos con una menor dispersión del peso molecular que los preparados mediante la reacción de los acetales de diceteno únicamente con dioles, y por lo tanto son especialmente adecuados para esta invención.

Los excipientes

35 Los excipientes adecuados para la presente invención son materiales farmacéuticamente aceptables y compatibles con el poliortoéster. Son líquidos a la temperatura ambiente, y son fácilmente miscibles con los poliortoésteres.

40 Algunos excipientes adecuados incluyen derivados de polietilenglicol éter con un peso molecular de entre 200 y 4.000, tales como mono o dialquil éteres de polietilenglicol, preferiblemente polietilenglicol monometil éter 550 o polietilenglicol dimetil éter 250; copolímeros de polietilenglicol con un peso molecular de entre 400 y 4.000 tales como poli(etilenglicol-co-polipropilenglicol); mono o diésteres de propilenglicol de un ácido carboxílico alifático C<sub>2-19</sub> o una mezcla de dichos ácidos, tales como dicaprilato o dicaprato de propilenglicol; mono, di o triglicéridos de un ácido carboxílico alifático C<sub>2-19</sub> o una mezcla de dichos ácidos, tales como caprilato de glicerilo, caprato de glicerilo, caprilato / caprato de glicerilo, caprilato / caprato / laurato de glicerilo, glicofurol y alcoholes tetrahidrofurfurílicos etoxilados similares y sus éteres de alquilo C<sub>1-4</sub> y ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos C<sub>2-19</sub>; y aceites biocompatibles tales como aceite de girasol, aceite de sésamo y otros aceites vegetales parcialmente o no hidrogenados.

50 La mayoría de estos materiales están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Aldrich Chemical Company (Milwaukee, MI) y en Abitec Corporation (Columbus, OH), LIPO Chemicals Inc. (Paterson, NJ) y Jarchem Industries, Inc. (Newark, NJ).

El vehículo de administración

55 El vehículo de administración comprende un poliortoéster y un excipiente elegido de entre los descritos en las secciones precedentes.

60 Las concentraciones del poliortoéster y del excipiente en el vehículo de administración pueden variar. Por ejemplo, la concentración del excipiente en el vehículo puede estar el intervalo del 1 - 99 % en peso, preferiblemente del 5 - 80 % en peso, especialmente del 20 - 60 % en peso del vehículo.

Aunque en esta solicitud se usa la forma singular para describir el poliortoéster y el excipiente, se entiende que en el vehículo de administración puede usarse más de un poliortoéster y de un excipiente, elegidos de entre los grupos descritos anteriormente.

65 El vehículo de administración se prepara mezclando entre sí el poliortoéster y el excipiente. La mezcla puede realizarse mediante cualquier método a una temperatura menor de aproximadamente 50 °C, por ejemplo, a la

temperatura ambiente, en ausencia de disolventes, mediante el uso de cualquier dispositivo adecuado para conseguir una mezcla semisólida homogénea, fluida y no pegajosa a la temperatura ambiente. En otro aspecto de la invención, la mezcla puede realizarse mediante cualquier método a una temperatura de aproximadamente entre 5 y 200 °C, más preferiblemente de aproximadamente entre 20 y 150 °C, y más preferiblemente de aproximadamente entre 25 y 100 °C, dependiendo de la naturaleza del material de partida elegido, según se ha mencionado anteriormente, para conseguir una mezcla semisólida homogénea, fluida y no pegajosa a la temperatura ambiente.

#### Composiciones farmacéuticas semisólidas

Es deseable que tamaño de partícula del granisetrón sea lo suficientemente pequeño (por ejemplo, de 1 - 100 µm, especialmente de 5 - 50 µm) como para que la composición resultante sea lisa. Por lo tanto, salvo que el granisetrón ya esté en forma de un polvo micronizado, generalmente se muele en primer lugar en partículas finas preferiblemente menores de 100 µm y se tamiza antes de mezclarlo con los demás ingredientes. El proceso de mezcla mecánica se realiza a la temperatura ambiente, preferiblemente a vacío, con objeto de evitar las burbujas de aire. En otro aspecto del proceso, el proceso de mezcla mecánica puede realizarse a la temperatura ambiente o por encima de la temperatura ambiente sin el uso de vacío. Si se desea, puede realizarse una reducción de tamaño adicional del tamaño de las partículas del granisetrón haciendo pasar la mezcla semisólida a través de un molino de bolas o un molino de rodillos para conseguir una composición farmacéutica homogénea y uniforme.

El granisetrón puede mezclarse con el vehículo de administración ya formado, o mezclarse directamente junto con el polioctoéster y el excipiente. En otro aspecto de la invención, el granisetrón, el vehículo de administración, el polioctoéster y excipiente pueden mezclarse entre sí en cualquier orden adecuado para obtener el producto, que es homogéneo y con las características deseadas.

El granisetrón está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para proporcionar un efecto biológico o terapéutico deseado. Debido a la naturaleza de liberación sostenida de las composiciones, el granisetrón está presente habitualmente en una cantidad que es mayor que la dosis unitaria convencional. La concentración del granisetrón en la composición semisólida del polioctoéster puede variar en un amplio intervalo (por ejemplo, del 0,1 - 80 % en peso, preferiblemente del 0,3 - 60 % en peso, más preferiblemente del 0,5 - 40 % en peso, tal como del 1 - 30 % en peso, basado en la composición como un todo) dependiendo de diversos factores tales como el perfil de liberación de la composición, la dosis terapéuticamente eficaz de granisetrón y la duración deseada del periodo de tiempo durante el cual se libera el granisetrón. En un aspecto de la invención, la concentración de granisetrón en la composición semisólida del polioctoéster es de aproximadamente el 1 - 5 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 2 - 3 % en peso.

La concentración del polioctoéster puede ser del 1 - 99 % en peso, preferiblemente del 5 - 40 % en peso, de la composición. La concentración total del excipiente es del 1 - 90 % en peso, preferiblemente del 5 - 60 % en peso, más preferiblemente del 10 - 50 % en peso, de la composición.

También se entiende que aunque no es necesario, en la composición también pueden incorporarse otros agentes inertes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes colorantes y conservantes.

La composición farmacéutica semisólida de la presente invención tiene una textura mejorada que es fluida y no es pegajosa. En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica semisólida de la presente invención tiene una textura mejorada que es pegajosa y también fluida. Según se usa en este documento, el término "pegajosa" se refiere a una propiedad física de la composición en la que la composición es pegajosa cuando se toca levemente. Por lo tanto, la composición puede aplicarse convenientemente sobre la piel o las membranas mucosas de una forma convencional como crema o gel. Preferiblemente, la formulación es fácilmente jeringable o inyectable, lo que significa que puede ser dispensada fácilmente desde un tubo convencional del tipo bien conocido para las formulaciones tópicas u oftálmicas, desde una jeringa sin aguja o desde una jeringa con una aguja de calibre 16 o menor (tal como de calibre 16 - 25), e inyectarse subcutáneamente, intradérmicamente o intramuscularmente. La formulación puede aplicarse mediante el uso de diversos métodos conocidos en la técnica, incluyendo mediante una jeringa, un inyectable o un tubo dispensador, por ejemplo, directa o indirectamente sobre la piel o una herida.

Después de la aplicación tópica, la administración mediante inyección o cualquier otra vía de administración, incluyendo la aplicación superficial o subcutánea en heridas abiertas, el granisetrón es liberado desde la composición de una forma sostenida y controlada. La velocidad de liberación puede ser regulada o controlada de varias formas para acomodar el efecto terapéutico deseado. La velocidad puede aumentarse o disminuirse mediante la alteración del porcentaje molar de las unidades que contienen el  $\alpha$ -hidroxiácido en el polioctoéster, o mediante la selección de un excipiente en particular, o mediante la alteración de la cantidad del excipiente seleccionado, o la combinación de los mismos.

Las composiciones también son estables. Las velocidades de liberación del granisetrón no se ven afectadas por la irradiación para esterilización.

65

Composiciones en particular y sus usos

Algunas composiciones ejemplares de esta invención, y sus usos, incluyen:

- 5 (1) composiciones que contienen granisetron; y  
 (2) composiciones que comprenden una combinación de granisetron y uno o más agentes antieméticos para aplicaciones terapéuticas concurrentes.

Administración de agentes antieméticos de liberación controlada

10 La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la emesis en un paciente que comprende la administración de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, en el que el granisetron minimiza los efectos secundarios de las náuseas y/o los vómitos asociados con otros agentes farmacológicos.

15 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la emesis que comprende granisetron junto con al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Según se usa en este documento, el término "emesis" incluye náuseas y vómitos. El granisetron en la forma inyectable semisólida de la presente invención es beneficioso en la terapia de emesis agudas, retardadas o anticipadas, incluyendo las emesis inducidas por quimioterapia, radiación, toxinas, infecciones víricas o bacterianas, embarazo, trastornos vestibulares (por ejemplo, cinetosis, vértigo, mareos y enfermedad de Menière), cirugía, migrañas y variaciones en la presión intracraneal. El granisetron de uso en la invención es de particular beneficio en  
 25 la terapia de la emesis inducida por radiación y/o por quimioterapia, por ejemplo, durante el tratamiento de cáncer, o de mareos por radiación; y en el tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios. El granisetron en la forma inyectable semisólida de la invención es beneficioso en la terapia de la emesis inducida por agentes antineoplásicos (citotóxicos) incluyendo los usados habitualmente en la quimioterapia antineoplásica, y en la emesis inducida por otros agentes farmacológicos, por ejemplo, antagonistas del adrenoceptor alfa-2, tales como yohimbina, MK-912 y MK-467, e inhibidores de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos de tipo IV (PDE4), tales como RS14203, CT-2450 y rolipram.

30 Algunos ejemplos particulares de agentes quimioterapéuticos se describen, por ejemplo, en D. J. Stewart en Nausea and Vomiting: Recent Research y Clinical Advances, ed. J. Kucharczyk y col., CRC Press Inc., Boca Raton, Fla., Estados Unidos, 1991, páginas 177 - 203, véase la página 188. Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos usados habitualmente incluyen cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina (mostaza nitrogenada), estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BC-NU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, procarbazona, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, vincristina, bleomicina y clorambucilo (véase R. J. Gralle y col. en Cancer Treatment Reports, 1984, 68, 163 - 172).

35 Muchos de los agentes antieméticos se usan convencionalmente en forma de sus sales de adición ácida, ya que esto proporciona solubilidad en los medios de inyección acuosos. Sin embargo, debido a la presencia de la gran cantidad de ácido en dicha sal de adición ácida antiemética local, lo que dará como resultado una degradación más rápida de los poliorioésteres y una rápida liberación del agente antiemético, es generalmente deseable el uso del  
 40 agente antiemético en forma de la base libre. Alternativamente, el antiemético puede usarse únicamente con una pequeña proporción presente de la sal de adición ácida (si se desea, la adición de pequeñas cantidades de la sal de adición ácida puede proporcionar una mejora en la liberación).

45 La forma inyectable semisólida de granisetron de la presente invención se prepara mediante la incorporación del granisetron en el vehículo de administración de la forma que se ha descrito anteriormente. La concentración del granisetron puede variar entre aproximadamente el 0,1 - 80 % en peso, preferiblemente entre aproximadamente el 0,2 - 60 % en peso, más preferiblemente entre aproximadamente el 0,5 - 40 % en peso, lo más preferiblemente entre aproximadamente el 1 - 5 % en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 2 - 3 % en peso. Entonces la composición semisólida se introduce en una jeringa con una aguja de calibre 16 - 25, y se inyecta en los sitios que  
 50 se ha determinado que son los más eficaces. La composición inyectable semisólida de la presente invención puede usarse para la administración controlada de agentes antieméticos tanto poco solubles como solubles.

El agente antiemético empleado en la presente invención es granisetron.

60 El granisetron empleado en la presente invención también es útil para el tratamiento o la prevención de la emesis junto con el uso de otros agentes antieméticos conocidos en la técnica.

65 En un aspecto en particular, algunas clases adecuadas de otros agentes antieméticos para su uso junto con la presente invención incluyen, por ejemplo, agonistas del adrenoceptor alfa-2 incluyendo, por ejemplo, clonidina, apraclonidina, para-amino-clonidina, brimonidina, nafazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina, tramazolina, detomidina, medetomidina, dexmedetomidina, B-HT 920, B-HIT 933, xilacina, rilmenidina, guanabenz, guanfacina, labetalol,

fenilefrina, mephentermina, metaraminol, metoxamina y xilacina.

Como se ha indicado, los compuestos o agentes empleados en la presente invención también son útiles para el tratamiento o la prevención de la emesis junto con otros agentes antieméticos conocidos en la técnica, tales como un antagonista de la 5-HT<sub>3</sub>, un antagonista de la dopamina, un agente anticolinérgico, un agonista del receptor del GABA<sub>B</sub>, un antagonista del receptor NK<sub>1</sub> y un agonista del receptor del GABA<sub>A</sub>α<sub>2</sub> y/o α<sub>3</sub>. En otro aspecto de la invención, puede usarse el granisetron como un agente único o como una combinación con otros agentes antieméticos independientemente en forma de una sal o sales, o mezclas del agente y de la sal del agente. Algunas sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de uso en la presente invención incluyen sales de adición ácida que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido yódico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares. Las sales de grupos amina también pueden comprender las sales de amonio cuaternario en las que el átomo de nitrógeno del amino porta un grupo alquilo, alqueno, alquino o aralquilo. Cuando el compuesto porta un grupo ácido, por ejemplo, un grupo ácido carboxílico, la presente invención también contempla sales de los mismos, preferiblemente sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como las sales de sodio, de potasio y de calcio de los mismos.

Se apreciará que cuando se usa una combinación de la presente invención, el granisetron y el otro agente antiemético se administran a un paciente conjuntamente en la forma inyectable semisólida de la invención. En un aspecto de la invención, los compuestos pueden estar en el mismo portador farmacéuticamente aceptable, y por lo tanto administrarse simultáneamente.

Cuando se administran en combinación, tanto como un único producto en la forma inyectable semisólida, como en forma de composiciones farmacéuticas individuales, el granisetron y el otro agente antiemético estarán presentados en una proporción que sea coherente con la manifestación del efecto deseado. En particular, la proporción en peso entre el granisetron y el otro agente antiemético estará adecuadamente entre 0,001 y 1 y 1.000 y 1, y especialmente entre 0,01 y 1 y 100 y 1.

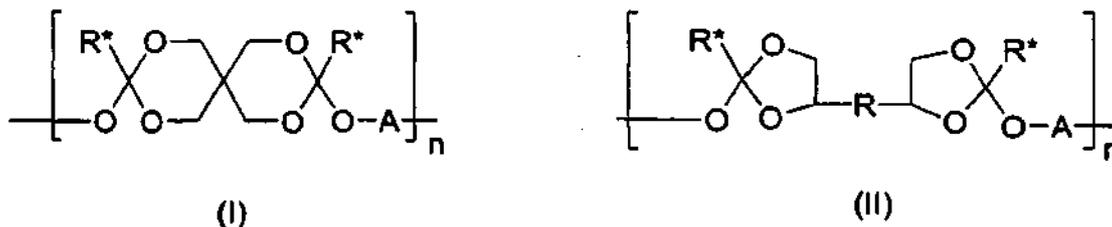
La presente invención también se refiere a un método para mejorar los síntomas que provocan la emesis en un paciente que comprende la administración al paciente de granisetron. De acuerdo con la presente invención, el granisetron se administra al paciente en una cantidad suficiente para tratar o prevenir los síntomas y/o la etiología subyacente asociada con la emesis en el paciente.

### ASPECTOS DE LA INVENCION:

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(A) un vehículo de administración semisólido, que comprende:

(i) un poliorioéster de fórmula I o de fórmula II



donde:

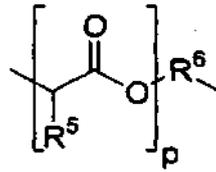
R es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>; en el que a es un número entero entre 1 y 10, y b y c son independientemente números enteros entre 1 y 5;

R\* es un alquilo C<sub>1-4</sub>;

n es un número entero de al menos 5; y

A es R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup>, en las que

R<sup>1</sup> es:



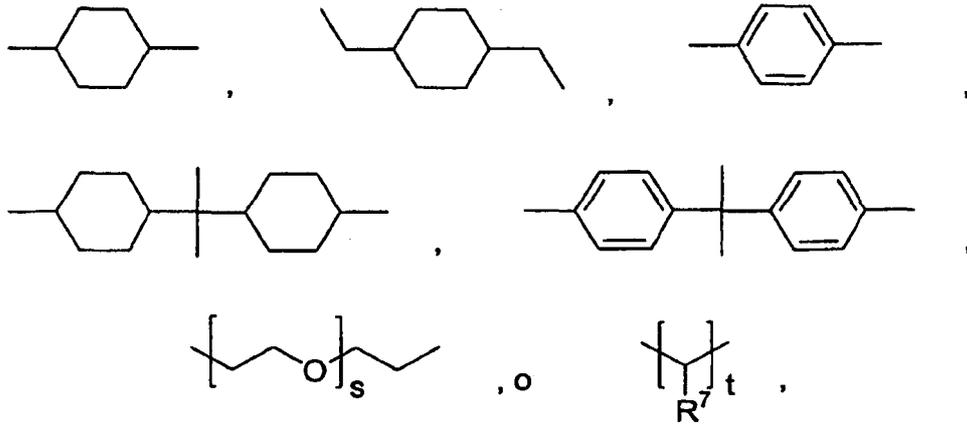
donde:

p es un número entero entre 1 y 20;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>6</sup> es:

5



donde:

s es un número entero entre 0 y 30;

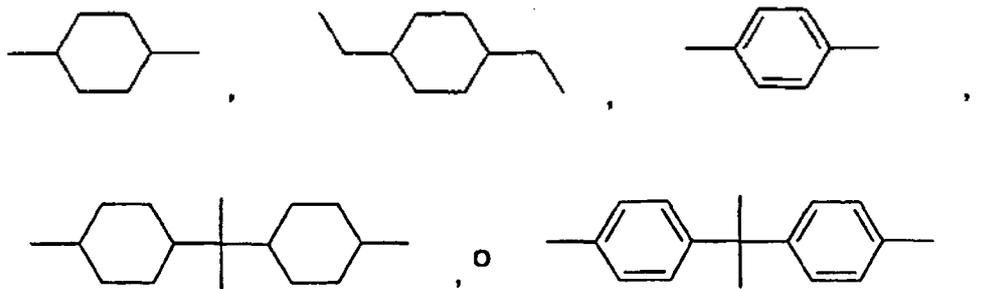
t es un número entero entre 2 y 200;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es:

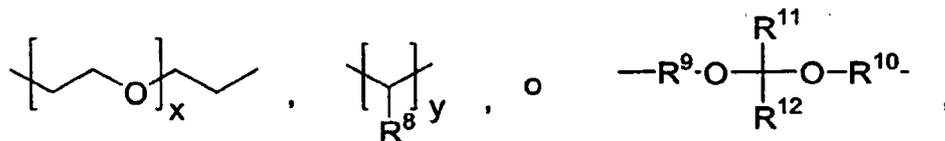
10

15



R<sup>3</sup> es:

20



donde:

x es un número entero entre 0 y 30;

y es un número entero entre 2 y 200;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente alquilenos C<sub>1-12</sub>;

R<sup>11</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son conjuntamente alquilenos C<sub>3-10</sub>; y

R<sup>4</sup> es el residuo de un diol que contiene al menos un grupo funcional elegido independientemente de

25

30

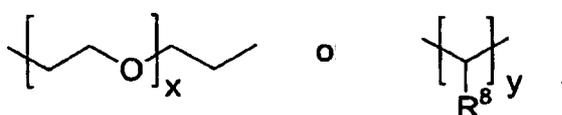
entre grupos amida, imida, urea y uretano;  
 en las al menos un 0,01 por ciento en moles de las unidades A son de la fórmula R<sup>1</sup>; y

5 (ii) un excipiente líquido farmacéuticamente aceptable compatible con el polioctoéster elegido de entre derivados de éter de polietilenglicol con un peso molecular de entre 200 y 4.000, copolímeros de polietilenglicol con un peso molecular de entre 400 y 4.000, mono, di o triglicéridos de un ácido carboxílico alifático C<sub>2-19</sub> o una mezcla de de dichos ácidos, alcoholes tetrahidrofurfurílicos alcoxilados y sus éteres de alquilo C<sub>1-4</sub> y ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos C<sub>2-19</sub>, y aceites biocompatibles; y

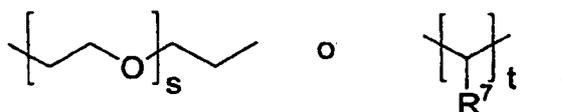
10 (B) granisetron

En otro aspecto de la invención, se proporciona el vehículo de administración semisólido anterior en el que la concentración del polioctoéster varía entre el 1 % y el 99 % en peso. En una variación, el polioctoéster tiene un peso molecular de entre 1.000 y 20.000. En otro aspecto, la fracción de las unidades A que son de la fórmula R<sup>1</sup> es de entre 1 y 90 por ciento en moles.

15 En un aspecto de la invención, el polioctoéster es de fórmula I, en la que ninguna de las unidades tienen un A igual a R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> es:



en las que x es un número entero entre 0 y 10; y es un número entero entre 2 y 30; y R<sup>6</sup> es:



en las que s es un número entero entre 0 y 10, t es un número entero entre 2 y 30, y R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o metilo. En una variación, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son ambos-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, R<sup>5</sup> es metilo y p es 1 o 2. En otra variación, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son ambos-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>9</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, R<sup>5</sup> es metilo, y p es 1 o 2.

30 En una variación, la fracción de granisetron es desde el 0,1 % hasta el 80 % en peso de la composición. En otra variación, la fracción de granisetron es desde el 1 % hasta el 5 % en peso de la composición.

En otro aspecto de la invención, la composición está en forma tópica, jeringable o inyectable.

35 En otro aspecto más, se proporciona la composición farmacéutica anterior que comprende adicionalmente un segundo agente antiemético para formar una composición de combinación. En una variación, el segundo agente antiemético se elige de entre el grupo que consiste en agonistas del adrenoceptor alfa-2, un antagonista de la dopamina, un agente anticolinérgico, un agonista del receptor del GABA<sub>B</sub>, un antagonista del receptor NK<sub>1</sub> y un agonista del receptor del GABA<sub>A</sub>α<sub>2</sub> y/o α<sub>3</sub>. En otra variación, el agonista del adrenoceptor alfa-2 se elige de entre el grupo que consiste en clonidina, apraclonidina, para-aminoclonidina, brimonidina, nafazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina, tramazolina, detomidina, medetomidina, dexmedetomidina, B-HT 920, B-HIT 933, xilacina, rilmenidina, guanabenz, guanfacina, labetalol, fenilefrina, mefentermina, metaraminol, metoxamina y xilacina.

45 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para el tratamiento de la emesis inducida por un agente quimioterapéutico, de las náuseas y los vómitos inducidos por radiación y/o de las náuseas y los vómitos inducidos tras una operación, en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración al paciente de la composición anterior que comprende el granisetron.

50 En otra variación del método anterior, el paciente es un ser humano. En otra variación más del método, la administración comprende la deposición del granisetron en un sitio quirúrgico.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para la prevención de la emesis inducida por un agente quimioterapéutico en un paciente en necesidad del mismo que comprende la administración al paciente de la composición anterior que comprende el granisetron. En otra variación del método anterior, el paciente es un ser humano.

55 Otro aspecto se refiere a un método para mejorar los síntomas que provocan la emesis inducida por un agente quimioterapéutico, las náuseas y los vómitos inducidos por radiación y/o las náuseas y los vómitos inducidos tras una operación en un paciente, que comprende la administración al paciente en necesidad del mismo de una

composición de la invención que comprende granisetron. En una variación del método anterior, el paciente es un ser humano.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para la prevención de la emesis inducida por un agente quimioterapéutico, de las náuseas y los vómitos inducidos por radiación y/o de las náuseas y los vómitos inducidos tras una operación en un paciente en necesidad del mismo que comprende la administración al paciente de una composición de la invención que comprende granisetron y un segundo agente antiemético. En una variación, el segundo agente antiemético es un compuesto elegido de entre el grupo que consiste en agonistas del adrenergico alfa-2, un antagonista de la dopamina, un agente anticolinérgico, un agonista del receptor del GABA<sub>B</sub>, un antagonista del receptor NK<sub>1</sub> y un agonista del receptor del GABA<sub>A</sub>α<sub>2</sub> y/o α<sub>3</sub>.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, que comprende mezclar los componentes (A) y (B) en ausencia de un disolvente, a una temperatura de entre aproximadamente 20 y 150 °C.

En otro aspecto más, se proporciona un proceso para la preparación de la composición farmacéutica anterior en el que el granisetron está en forma sólida, que comprende: (1) opcionalmente moler el granisetron para reducir el tamaño de partícula del granisetron; (2) mezclar el granisetron y el vehículo de administración; y (3) opcionalmente moler la composición para reducir el tamaño de partícula del granisetron.

En otro aspecto más, se proporciona un proceso para la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención en el que el granisetron está en forma sólida, que comprende: (1) calentar el polioctoéster a 70 °C; (2) disolver el granisetron en el excipiente a 120 - 150 °C; y (3) mezclar el polioctoéster a 70 °C en la solución a 120 °C del granisetron en el excipiente con un agitador en las siguientes condiciones para obtener una distribución homogénea de los componentes: (a) en una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de argón o de nitrógeno (b) opcionalmente calentando el recipiente de mezcla a 70 °C; o (c) opcionalmente dejando equilibrar la temperatura de la mezcla en las condiciones ambientales durante el proceso de mezcla.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Preparación de polioctoésteres

La siguiente síntesis ilustra la preparación de polioctoésteres representativos. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden ser preparados según se describe a las secciones precedentes y en las Patentes de EE.UU. N<sup>os</sup> 4.549.010 y 5.968.543.

1((a) El polioctoéster de este ejemplo se preparó a partir de 3,9-di(etiliden)-2,4,8,10-tetraoxaesp[ro]undecano (DETOSU), trietilenglicol (TEG) y monoglicólido de trietilenglicol (TEG-mGL). La proporción molar de los tres componentes (DETOSU:TEG:TEG-mGL) era de 65:95:5.

En unas condiciones rigurosamente anhidras, se pesaron el DETOSU (6,898 g, 32,5 mmol), el TEG (7,133 g, 47,5 mmol) y el TEG-mGL (0,521 g, 2,5 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, y la mezcla se disolvió en acetato de etilo anhidro (16 ml). A esta solución se añadió una solución de ácido salicílico en acetato de etilo (12 gotas, 10 mg/ml) para iniciar la polimerización. La solución entró en ebullición en pocos minutos. La solución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después se concentró mediante rotaevaporación a 40 - 50 °C. El matraz se transfirió a un horno de vacío y se secó a 40 °C durante 2 horas, seguido de un secado a 70 °C durante 3 horas adicionales. El material era un semisólido con un peso molecular de aproximadamente 4.000.

1 ((b) El polioctoéster de este ejemplo se preparó a partir de DETOSU, TEG y diglicólido de trietilenglicol (TEG-diGL). La proporción molar de los tres componentes (DETOSU:TEG:TEG-diGL) era de 65:80:20. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(a), se dejaron reaccionar el DETOSU (6,898 g, 32,5 mmol), el TEG (6,007 g, 40 mmol) y el TEG-diGL (2,662 g, 10 mmol). La reacción produjo un material semisólido con un peso molecular de aproximadamente 2.000.

1((c) El polioctoéster de este ejemplo se preparó a partir de DETOSU, TEG y TEG-diGL. La proporción molar de los tres componentes (DETOSU:TEG:TEG-diGL) era de 60:70:30. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(a), se dejaron reaccionar el DETOSU (25,470 g, 120 mmol), el TEG (21,024 g, 140 mmol) y el TEG-diGL (15,973 g, 60 mmol). La reacción produjo un material semisólido con un peso molecular de aproximadamente 2.000.

Otros polioctoésteres, por ejemplo, aquellos que contienen acetales de diceteno de fórmula IV y/o aquellos que contienen otros dioles de fórmulas HO-R<sup>1</sup>-OH, HO-R<sup>2</sup>-OH, HO-R<sup>3</sup>-OH y HO-R<sup>4</sup>-OH, se prepararon mediante métodos similares.

1((d) El polioctoéster de este ejemplo se preparó a partir de DETOSU, TEG y TEG-diGL. La proporción molar de los tres componentes (DETOSU:TEG:TEG-diGL) era de 90:80:20. En unas condiciones rigurosamente anhidras, se disolvió el DETOSU (114,61 g, 540 mmol) en un matraz de 2 l en 450 ml de THF anhidro y se pesaron el TEG (72,08 g, 480 mmol) y el TEG-diGL (31,95 g, 120 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml, y se disolvieron en THF anhidro (50 ml). Se añadió la solución de TEG-diGL a la solución de DETOSU y TEG para iniciar la polimerización. La solución entró en ebullición en pocos minutos. La solución se dejó enfriar hasta la

temperatura ambiente, después se concentró mediante una evaporación rotatoria a 50 °C, seguido de una evaporación rotatoria a 80 °C. El material era un semisólido con un peso molecular de aproximadamente 6.500.

## Ejemplo 2

5

### Preparación de composiciones farmacéuticas

10 2((a) Las composiciones farmacéuticas semisólidas con granisetrón como agente activo se prepararon mediante la solución del granisetrón en el excipiente éter 550 a una temperatura de entre 120 °C y 150 °C en un recipiente y mezclando en la cantidad especificada del poliortoéster que se había calentado previamente a 70 °C para hacerlo fluido en un recipiente por separado. La formulación se transfirió adicionalmente una vez entre los dos recipientes para asegurar una transferencia completa de todos los componentes a un único recipiente, y se mezcló adicionalmente en un entorno de argón o de nitrógeno. Esta mezcla puede realizarse con o sin el calentamiento del recipiente a 70 °C con objeto de mantener las características de fluidez necesarias para una distribución homogénea de todos los componentes por toda la formulación. A continuación se muestra un ejemplo de una composición de dicha formulación:

15

78,4 % en peso de poliortoéster (proporción molar de DETOSU:TEG:TEG-diGL / 90:80:20)  
19,6 % en peso de polietilenglicol monometil éter 550  
20 2,0 % en peso de granisetrón.

20

25 2((b) Se preparó un vehículo de administración semisólido de una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2(a) con la omisión de la etapa de disolver el ingrediente farmacéutico activo en el excipiente. A continuación se muestra un ejemplo de una composición de un vehículo de administración semisólido:

25

80 % en peso de poliortoéster (proporción molar de DETOSU:TEG:TEG-diGL / 90:80:20)  
20 % en peso de polietilenglicol monometil éter 550.

30

Otras composiciones que contienen otros poliortoésteres, por ejemplo, aquellos que contienen acetales de diceteno de fórmula IV y aquellos que contienen otros dioles de fórmulas HO-R<sup>1</sup>-OH, HO-R<sup>2</sup>-OH, HO-R<sup>3</sup>-OH y HO-R<sup>4</sup>-OH y diferentes agentes activos, y/o en diferentes proporciones, se preparan de una manera similar.

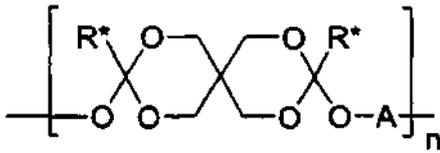
30

REIVINDICACIONES

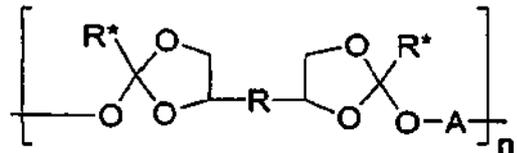
1. Una composición farmacéutica que comprende:

5 (A) un vehículo de administración semisólido, que comprende:

(i) un polioctoéster de fórmula I o de fórmula II



(I)



(II)

10

donde:

R es un enlace,  $-(CH_2)_a-$  o  $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ ; en la que a es un número entero entre 1 y 10, y b y c son independientemente números enteros entre 1 y 5;

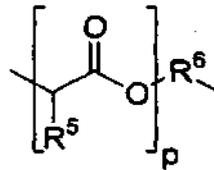
15

R\* es un alquilo C<sub>1-4</sub>;

n es un número entero de al menos 5; y

A es R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup>, donde

R<sup>1</sup> es:



20

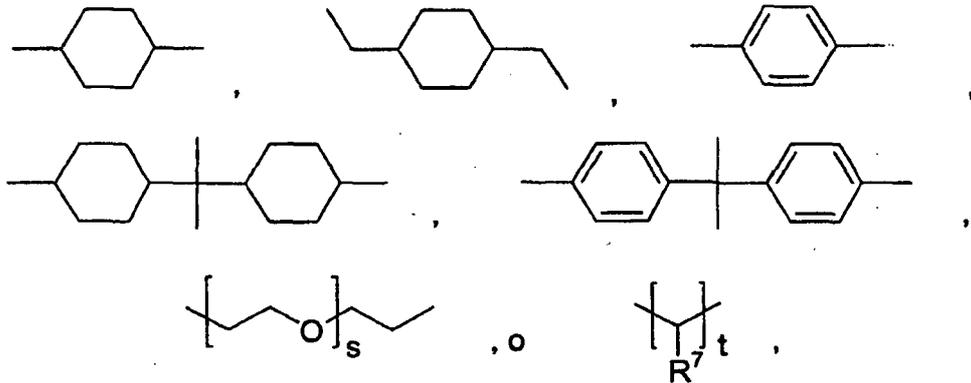
donde:

p es un número entero entre 1 y 20;

25

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>6</sup> es:



30

donde:

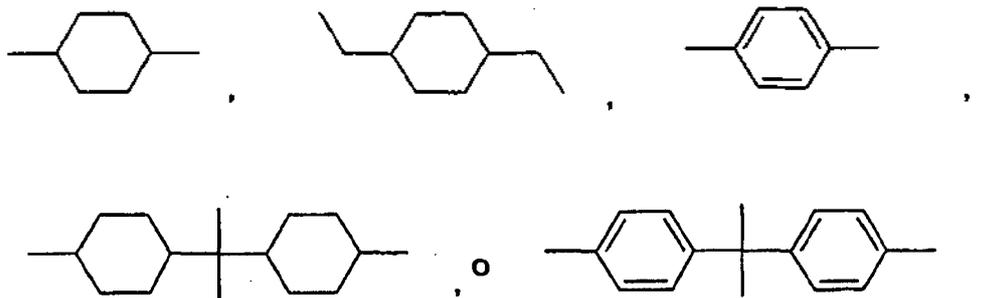
s es un número entero entre 0 y 30;

t es un número entero entre 2 y 200; y

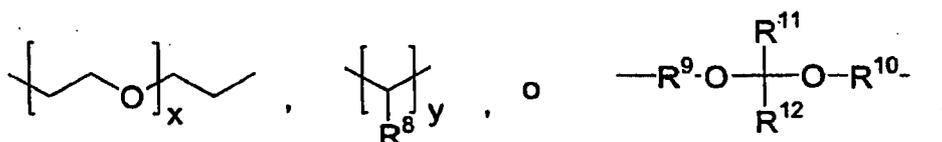
R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

35

R<sup>2</sup> es:



5  $R^3$  es:



donde:

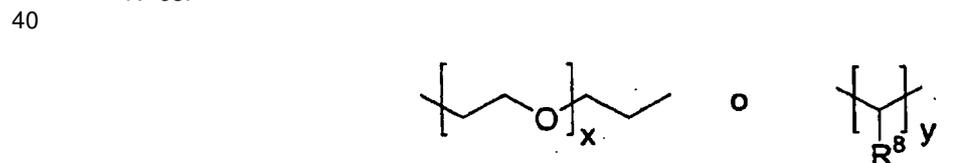
- 10 x es un número entero entre 0 y 30;  
 y es un número entero entre 2 y 200;  
 $R^8$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente alquilenos  $C_{1-12}$ ;  
 15  $R^{11}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  y  $R^{12}$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son conjuntamente alquilenos  $C_{3-10}$ ; y  
 $R^4$  es el residuo de un diol que contiene al menos un grupo funcional elegido independientemente de  
 entre grupos amida, imida, urea y uretano;  
 en las al menos un 0,01 por ciento en moles de las unidades A son de la fórmula  $R^1$ ; y

20 (ii) un excipiente líquido farmacéuticamente aceptable compatible con el polioctoéster elegido de entre  
 derivados de éter de polietilenglicol con un peso molecular de entre 200 y 4.000, copolímeros de  
 polietilenglicol con un peso molecular de entre 400 y 4.000, mono, di- o triglicéridos de un ácido carboxílico  
 alifático  $C_{2-19}$  o una mezcla de de dichos ácidos, alcoholes tetrahidrofurfurílicos alcoxilados y sus éteres de  
 alquilo  $C_{1-4}$  y ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos  $C_{2-19}$  y aceites biocompatibles; y

25 (B) granisetrón

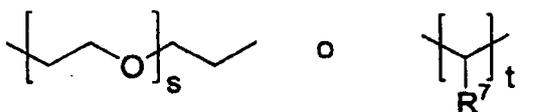
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la concentración del polioctoéster varía entre el 1 % y  
 el 99 % en peso.  
 30 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el polioctoéster tiene un peso molecular de entre  
 1.000 y 20.000.  
 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la fracción de las unidades de A que son de la  
 fórmula  $R^1$  es de entre el 1 y el 90 por ciento en moles.  
 35 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el polioctoéster es de fórmula I, donde:

ninguna de las unidades tiene un A igual a  $R^2$ ;  
 $R^3$  es:



donde:

- 45 x es un número entero entre 0 y 10;  
 y es un número entero entre 2 y 30; y  
 $R^6$  es:



donde:

s es un número entero entre 0 y 10;

t es un número entero entre 2 y 30; y

R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o metilo.

5

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 donde:

R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son ambos -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-;

R<sup>5</sup> es metilo; y

p es 1 o 2.

10

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 donde:

R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son ambos -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>9</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-;

R<sup>5</sup> es metilo; y

p es 1 o 2.

15

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la fracción del granisetrón es de entre el 0,1 % y el 80 % en peso de la composición.

20

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 en la que la fracción del granisetrón es de entre el 1 % y el 5 % en peso de la composición.

25

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la composición está en forma tópica, jeringable o inyectable.

30

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un segundo agente antiemético para formar una composición de combinación.

35

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 donde el segundo agente antiemético se elige de entre el grupo que consiste en agonistas del adrenergico alfa-2, un antagonista de la dopamina, un agente anticolinérgico, un agonista del receptor del GABA<sub>B</sub>, un antagonista del receptor NK<sub>1</sub> y un agonista del receptor del GABA<sub>A</sub>α<sub>2</sub> y/o α<sub>3</sub>.

40

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 donde el adrenergico alfa-2 se elige de entre el grupo que consiste en clonidina, apraclonidina, para-aminoclonidina, brimonidina, nafazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina, tramazolina, detomidina, medetomidina, dexmedetomidina, B-HT 920, B-HIT 933, xilacina, rilmenidina, guanabenz, guanfacina, labetalol, fenilefrina, mefentermina, metaraminol, metoxamina y xilacina.

45

14. Uso de una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de emesis inducida por un tratamiento quimioterapéutico, de las náuseas y los vómitos inducidos por radiación y/o de las náuseas y los vómitos inducidos tras una operación en un paciente.

50

15. El uso de la reivindicación 14 en el que el medicamento es para la deposición de la composición en un sitio quirúrgico.

55

16. El uso de la reivindicación 14 en el que el medicamento es para la prevención de la emesis inducida por un tratamiento quimioterapéutico en un paciente.

60

17. Uso de una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para mejorar los síntomas concomitantes a una emesis inducida por un agente quimioterapéutico, las náuseas y los vómitos inducidos por radiación y/o las náuseas y los vómitos inducidos tras una operación en un paciente.

65

18. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 14 - 17 en el que el paciente es un ser humano.

19. Uso de una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la prevención de la emesis inducida por un tratamiento quimioterapéutico, de las náuseas y los vómitos inducidos por radiación y/o de las náuseas y los vómitos inducidos tras una operación en un paciente.

70

20. La composición farmacéutica según se define en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una emesis inducida por un tratamiento quimioterapéutico, de las náuseas y los vómitos inducidos por radiación y/o de las náuseas y los vómitos inducidos tras una operación en un paciente.
- 5 21. La composición para el uso de la reivindicación 20 en la que el uso es la deposición de la composición en un sitio quirúrgico.
22. La composición para el uso de la reivindicación 20, en la que el uso es la prevención de la emesis inducida por un agente quimioterapéutico en un paciente.
- 10 23. La composición farmacéutica según se define en la reivindicación 1 para su uso en la mejora de los síntomas concomitantes a una emesis inducida por un agente quimioterapéutico, de las náuseas y los vómitos inducidos por radiación y/o de las náuseas y los vómitos inducidos tras una operación en un paciente.
- 15 24. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 20 - 23 en la que el paciente es un ser humano.
25. La composición farmacéutica según se define en la reivindicación 1 para su uso en la prevención de la emesis inducida por un agente quimioterapéutico, de las náuseas y los vómitos inducidos por radiación y/o de las náuseas y los vómitos inducidos tras una operación en un paciente.
- 20 26. Un proceso para la preparación del vehículo de administración de la reivindicación 1, que comprende la mezcla de los componentes (A) y (B) en ausencia de un disolvente, a una temperatura de entre aproximadamente 20 y 150 °C.
- 25 27. Un proceso para la preparación de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 donde el granisetrón está en forma sólida, que comprende:
- 30 (1) opcionalmente moler el granisetrón para reducir el tamaño de partícula del granisetrón;  
(2) mezclar el granisetrón y el vehículo de administración; y  
(3) opcionalmente moler la composición para reducir el tamaño de partícula del granisetrón.
28. Un proceso para la preparación de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 donde el granisetrón está en forma sólida, que comprende:
- 35 (1) calentar el polioctoéster a 70 °C;  
(2) disolver el granisetrón en el excipiente a 120 - 150 °C; y  
(3) mezclar el polioctoéster a 70 °C en la solución a 120 °C del granisetrón en el excipiente con un agitador en las siguientes condiciones para obtener una distribución homogénea de los componentes:
- 40 (a) en una atmósfera inerte  
(b) opcionalmente calentando el recipiente de mezcla a 70 °C; o  
(c) opcionalmente dejar equilibrar la temperatura de la mezcla en las condiciones ambientales durante el proceso de mezcla.