

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 960**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61K 47/14** (2007.01)

**A61K 47/18** (2007.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61P 1/08** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.07.2012 PCT/JP2012/067052**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13005760**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2012 E 12808108 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2730290**

54 Título: **Parque cutáneo adhesivo que contiene fármaco antagonista receptor de serotonina**

30 Prioridad:

**07.07.2011 JP 2011150778**

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

**30.04.2020**

73 Titular/es:

**TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)  
567 Sanbonmatsu  
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP**

72 Inventor/es:

**KAMAKURA, TAKASHI y  
TAKANO, DAIKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones:**

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

ES 2 757 960 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**

Parche cutáneo adhesivo que contiene fármaco antagonista receptor de serotonina

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un parche de tipo absorción transdérmica que permite una absorción eficiente y continua de un antagonista de receptor de serotonina utilizado como fármaco terapéutico contra las náuseas y el vómito desde la piel como principio activo, que se utiliza para la prevención y tratamiento de náusea y vómito durante quimioterapia contra el cáncer y que se puede administrar una vez al día.

**Técnica antecedente**

Se considera que síntomas como las náuseas y el vómito aparecen durante la quimioterapia contra el cáncer con una probabilidad de 70-80 %. Dado que las náuseas y el vómito persistentes causan deshidratación, anormalidad electrolítica o desnutrición, un paciente siente un fuerte malestar fisiológico y psicológico que desemboca en un gran sufrimiento para el paciente. Por lo tanto, es una prioridad principal en la práctica clínica reducir al mínimo las náuseas y los vómitos.

Como fármaco terapéutico que suprime estos síntomas, tales como náusea y vómitos, generalmente y de forma extendida se utiliza en la práctica clínica un antagonista de receptor de serotonina, como clorhidrato de granisetron, clorhidrato de ramosetron o clorhidrato de ondansetron.

Como método de administración de dicho antagonista de receptor de serotonina, generalmente, se lleva a cabo la administración oral o la administración intravenosa. Sin embargo, dado que no es fácil administrar un fármaco por vía oral a un paciente que padece de náuseas y vómitos o que tiene dificultad para tragar, o incluso aunque se administre existe la posibilidad de que el paciente escupa el fármaco, no es preferente una administración oral a la luz de la QOL (calidad de vida) del paciente.

Asimismo, en lo que respecta a la inyección intravenosa, causa dolor en el paciente y tiene limitaciones tales como la imposibilidad de aplicarla a un paciente que recibe atención médica a domicilio ya que requiere el tratamiento por parte del facultativo o una enfermera. Por lo tanto, la inyección intravenosa tampoco es preferente a la luz de la QOL (calidad de vida) del paciente.

Por lo tanto, se ha lanzado una serie de tentativas para desarrollar un parche de tipo absorción transdérmica que se pueda administrar fácilmente al paciente, que no cause dolor en el paciente y que, por tanto, pueda mejorar la QOL (calidad de vida) del paciente.

Como parche de dicho tipo absorción transdérmica, se han desarrollado un parche adhesivo que comprende un adhesivo acrílico que contiene una fracción hidroxilo no ácida y está cargado con una cantidad fisiológicamente eficaz de granisetron (Documento de Patente 1) y un parche que comprende un adhesivo que contiene un antagonista de receptor de serotonina, en una cantidad eficaz para actividad antiemética, y un potenciador de la absorción, y que se puede aplicar en la piel durante 24 horas o más (Documento de Patente 2).

Sin embargo, en lo que respecta a la formulación en el Documento de Patente 1, dado que se prepara utilizando un grupo hidroxilo como grupo funcional en el adhesivo acrílico para que se pueda aplicar la formulación a la piel durante un periodo prolongado (24 horas o más), existen problemas tales como un poder adhesivo y una potencia de retención fuertes, con el resultado del desprendimiento de una capa córnea simultáneamente al desprendimiento de la formulación, lo cual causa una fuerte irritación cutánea. Asimismo, dada la presencia de un grupo funcional en el adhesivo, la capacidad de absorción transdérmica también es insuficiente.

Asimismo, el Documento de patente 3 divulga una cinta de absorción transdérmica que contiene granisetron en una base adhesiva que consiste en un polímero de acrilato de 2-etilhexilo y vinilpirrolidona, miristato de isopropilo y dietanolamida de ácido láurico. Si bien dicha formulación se caracteriza por que puede liberar continuamente un fármaco, sigue quedando un campo para la mejora a la vista del rápido inicio de la eficacia del fármaco que se requiere para una formulación para su administración diaria. Asimismo, dado que dicha formulación contiene dietanolamida de ácido láurico, que es un tensioactivo no iónico, causa una fuerte irritación de la piel.

El Documento de patente 4, publicado el 28 de diciembre de 2011, describe un parche de absorción percutánea que contiene un componente antiemético, que se utiliza para prevenir y tratar náuseas y vómitos causados por medicamentos quimioterapéuticos antitumor y náuseas y vómitos post-operatorios. Una capa de almacenamiento adhesiva sensible a la presión del parche de absorción percutánea comprende un medicamento antiemético, un agente de aceleración, un polímero viscoso, un estabilizador de medicamento y un regulador del pH, donde el polímero viscoso es una mezcla que consiste en un polímero viscoso lipófilo y un polímero viscoso hidrófilo, y la capa de almacenamiento adhesiva sensible a la presión se puede recubrir con una sola capa o con capas superior e inferior.

**Documentos relacionados****Documentos de patente**

- 5 Documento de patente 1: JP 2006-516601 A  
 Documento de patente 2: JP 2008-540662 A  
 Documento de patente 3: JP 2009-137925 A  
 Documento de patente 4: CN 102 293 761 A (publicado 28-12-2011)

**10 Sumario de la invención****Problemas que se resuelven con la invención**

15 Tal como se ha señalado, si bien se han realizado tentativas hasta ahora para desarrollar un parche de tipo absorción transdérmica que contiene un antagonista de receptor de serotonina que se pueda administrar fácilmente a un paciente, que no cause dolor en el paciente y que, por tanto, pueda mejorar su QOL (calidad de vida) del paciente, hasta la fecha no se ha desarrollado un parche de tipo absorción transdérmica que tenga las propiedades requeridas para una formulación para administración diaria, es decir, un inicio rápido de la eficacia del fármaco, una capacidad de absorción transdérmica suficiente del fármaco y una rápida eliminación del fármaco desde la sangre circulante.

20 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un parche de tipo absorción transdérmica que contiene un antagonista de receptor de serotonina que tiene un tiempo de demora (tiempo de retraso) de absorción transdérmica y en el que se pueda alcanzar la velocidad de permeación transdérmica máxima del fármaco (flujo máximo:  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) en un breve período de tiempo, es decir, el inicio de la eficacia máxima del fármaco se consigue rápidamente.

25 Asimismo, otro objeto de la presente invención es proporcionar un parche de tipo absorción transdérmica que contiene un antagonista receptor de serotonina en el que el fármaco desaparece desde la sangre circulante rápidamente, lo cual es adecuado para una aplicación diaria.

**Medios para resolver los problemas**

35 Los autores de la presente invención han estudiado intensamente y han descubierto que un nuevo parche que contiene antagonista de receptor de serotonina que tiene un tiempo de demora (tiempo de retraso) de absorción transdérmica significativamente más corto en comparación con los parches convencionales para absorción transdérmica que contienen antagonista de receptor de serotonina, consigue una velocidad de permeación transdérmica máxima del fármaco en un corto período de tiempo, presenta un rápido inicio de la eficacia del fármaco, presenta una capacidad de absorción transdérmica suficiente y presenta una eliminación del fármaco rápida desde la sangre circulante, puede proporcionarse preparando un parche que contiene una capa adhesiva que comprende un adhesivo acrílico no funcional, una amina orgánica hidrosoluble, un éster de ácido graso un antagonista de receptor de serotonina y, finalmente, han completado la presente invención.

40 Las presentes invenciones se presentan según los siguientes aspectos.

- 45
1. Un parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina, donde el parche contiene una capa adhesiva que comprende 50-95 % en peso de un adhesivo acrílico no funcional, 1-10 % en peso de una amina orgánica hidrosoluble, 2-20 % en peso de un éster de ácido graso y 1-20 % en peso de un antagonista de receptor de serotonina como principio activo; y el antagonista de receptor de serotonina es ramosetrón, granisetron, palonosetrón, ondansetrón, azasetrón, tropisetron, alosetron o itasetron o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.
  2. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con el punto 1 anterior, donde el antagonista de receptor de serotonina se selecciona del grupo que consiste en granisetron, ramosetrón, palonosetrón y ondansetrón.
  3. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 o 2 anteriores, donde el antagonista de receptor de serotonina es granisetron y el tiempo de demora (tiempo de retraso) de absorción transdérmica es 5 horas o menos.
  4. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 o 2 anteriores, donde el antagonista de receptor de serotonina es ramosetrón y el tiempo de demora (tiempo de retraso) de absorción transdérmica es 6 horas o menos.
  5. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 o 2 anteriores, donde el antagonista de receptor de serotonina es palonosetrón y el tiempo de demora (tiempo de retraso) de absorción transdérmica es 5 horas o menos.
  6. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1-3 anteriores, donde el antagonista de receptor de serotonina es granisetron y el periodo de tiempo para la velocidad de permeación transdérmica máxima es 12 horas o menos.
- 65

7. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1, 2 o 4 anteriores, donde el antagonista de receptor de serotonina es ramosetrón y el periodo de tiempo para la velocidad de permeación transdérmica máxima es 15 horas o menos.

5 8. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1, 2 o 5 anteriores, donde el antagonista de receptor de serotonina es palonosetrón y el periodo de tiempo para la velocidad de permeación transdérmica máxima es 10 horas o menos.

9. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con los puntos 3 o 6 anteriores, donde la velocidad de permeación transdérmica at 24 horas tras la aplicación ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )/velocidad de permeación transdérmica máxima ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) es 0.6 o menos.

10 10. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con el punto anterior 5 o 8, donde la velocidad de permeación transdérmica at 24 horas tras la aplicación ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )/velocidad de permeación transdérmica máxima ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) es 0,5 o menos.

### 15 Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, al preparar un parche de tipo absorción transdérmica que contiene una capa adhesiva que comprende 50-95 % en peso de un adhesivo acrílico no funcional, 1-10 % en peso de una amina orgánica hidrosoluble, 2-20 % en peso de un éster de ácido graso y 1-20 % en peso de un antagonista de receptor de serotonina, donde el antagonista de receptor de serotonina es ramosetrón, granisetron, palonosetrón, ondansetrón, azasetrón, tropisetron, alosetron o itasetron o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos, se puede proporcionar un parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina que se puede administrar diariamente y repetidamente. Dicho parche de tipo absorción transdérmica permite una absorción transdérmica más eficiente de un antagonista de receptor de serotonina, acorta el tiempo de demora (tiempo de retraso) de absorción transdérmica y consigue una velocidad de permeación transdérmica máxima del fármaco dentro de un breve periodo de tiempo, con lo cual consigue un rápido inicio de la eficacia del fármaco y una rápida eliminación del fármaco desde la sangre circulante. Por lo tanto, dicha formulación permite una fácil administración del fármaco sin causar dolor y puede mejorar la QOL de un paciente.

### 20 Breve descripción de los dibujos

30 Figura 1 muestra los resultados de la prueba de permeación transdérmica en ratas *in vitro* del Ejemplo de ensayo 1.  
Figura 2 muestra los resultados de la prueba de permeación transdérmica en seres humanos *in vitro* del Ejemplo de ensayo 2.

### 35 Modo de realización de la invención

Una de las características de la presente invención es que se mezcla un adhesivo acrílico no funcional con una combinación de una amina orgánica hidrosoluble y un éster de ácido graso como potenciadores de la absorción.

40 Como adhesivo acrílico contenido en una capa adhesiva de un parche de la presente invención, se utiliza un adhesivo no funcional que no tiene un grupo funcional, tal como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino o un grupo epoxi. Si está presente en un adhesivo un grupo funcional, tal como un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo, pueden tener lugar problemas como una disminución de la liberación de fármaco. Asimismo, dado que dicha capa adhesiva utiliza una amina orgánica hidrosoluble como potenciador de la absorción, la presencia de un grupo funcional como el descrito en el adhesivo provoca cambios con el tiempo, tales como deterioro de las propiedades físicas del parche, lo cual no es preferente.

50 Un adhesivo acrílico contenido en una capa adhesiva de un parche de la presente invención puede ser por ejemplo un copolímero de éster de ácido (met)acrílico que contiene acrilato de etilo, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de n-hexilo o acrilato de dodecilo, etc. como monómero principal y, en particular, un copolímero que contiene acrilato de 2-etilhexilo es preferente.

55 Asimismo, se pueden utilizar otros distintos al monómero principal, un copolímero de éster de ácido acrílico que contiene acetato de vinilo, N-vinilpirrolidona, acrilonitrilo o estireno etc.

60 Concretamente, un adhesivo acrílico adecuado para un parche de la presente invención puede ser por ejemplo, un adhesivo acrílico como copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/vinilpirrolidona., copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo o copolímero de acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo. Especialmente, el copolímero de acrilato de 2-etilhexilo /vinil pirrolidona, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo y copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo son preferentes. La cantidad de adhesivo acrílico es 50 % en peso a 95 % en peso y, preferentemente, 60 % en peso a 90 % en peso.

65 Una amina orgánica hidrosoluble contenida en una capa adhesiva de un parche of la presente invención funciona como potenciador de la absorción de un fármaco. Una amina orgánica hidrosoluble puede ser por ejemplo

monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina y diisopropanolamina y, en particular, diisopropanolamina es preferente. La cantidad de una amina orgánica hidrosoluble es 1 % en peso a 10 % en peso y, preferentemente, 1,5 % en peso a 7 % en peso. Cuando la cantidad de una amina orgánica hidrosoluble es más de 10 % en peso, tiene lugar un deterioro de las propiedades físicas de un adhesivo y, cuando la cantidad es inferior a 1 % en peso, no se puede conseguir un alto efecto de potenciación de la absorción.

Se combina un éster de ácido graso contenido en una capa adhesiva de un parche de la presente invención con la amina orgánica hidrosoluble para potenciar la capacidad de absorción transdérmica de un fármaco. Un éster de ácido graso puede ser por ejemplo miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, 2-etilhexanoato de cetilo, sebacato de diisopropilo, oleato de etilo, isoestearato de 2-hexildecilo, miristato de miristilo, palmitato de cetilo o linoleato de isopropilo y miristato de isopropilo es preferente en vista de la compatibilidad de un adhesivo y la irritación cutánea. La cantidad de un éster de ácido graso es 2 % en peso a 20 % en peso y, preferentemente, 4 % en peso a 16 % en peso. Cuando la cantidad de un éster de ácido graso es más de 20 % en peso, tiene lugar un deterioro de las propiedades físicas de la base adhesiva y cuando la cantidad es menos de 2 % en peso, no se puede conseguir un alto efecto de potenciación de la absorción.

Asimismo, además del potenciador de la absorción mencionado, se puede incluir un ácido graso superior en una capa adhesiva. Un ácido graso superior puede ser por ejemplo ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido láurico, ácido linoleico o ácido linolénico y ácido oleico es preferente. La cantidad de un ácido graso superior es de 1 % en peso a 10 % en peso y, preferentemente, de 3 % en peso a 7 % en peso.

Un antagonista de receptor de serotonina como principio activo contenido en una capa adhesiva de un parche de la presente invención es ramosetrón, granisetrón, palonosetrón, ondansetrón, azasetrón, tropisetrón, alosetrón o itasetrón, que puede estar en su forma de base libre o como una forma de sal o una mezcla de los mismos. Los fármacos preferentes son ondansetrón, granisetrón, palonosetrón y ramosetrón y son especialmente preferentes granisetrón, palonosetrón y ramosetrón. La cantidad de un antagonista de receptor de serotonina en un parche de tipo absorción transdérmica de la presente invención es de 1 % en peso a 20 % en peso y, preferentemente, de 1 % en peso a 10 % en peso. Cuando la cantidad del fármaco es inferior a 1 % en peso, no se puede conseguir la eficacia deseable del fármaco y cuando la cantidad es más de 20 % en peso, no se puede conseguir una mejora adicional de la capacidad de absorción transdérmica, sino que más bien disminuirá la disponibilidad del fármaco.

Asimismo, puede estar contenido apropiadamente un ingrediente, tal como otro potenciador de absorción, un antioxidante, un plastificante o un tensioactivo, en una capa adhesiva en una cantidad apropiada, si es necesario.

Como potenciador de la absorción distinto a los ingredientes antes mencionados, se puede incluir un alcohol, como propileno glicol, polietileno glicol, 1,3-butanodiol, alcohol oleílico, alcohol laurílico o alcohol mirístico, un derivado de pirrolidona como 1-pirrolidona o N-metil-2-pirrolidona, un aceite vegetal como aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de menta o aceite de sésamo, crotamitón, dietilsulfóxido o L-mentol, etc.,

Como antioxidante, se puede incluir un tocoferol o un derivado del mismo, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, dibutilhidroxitolueno o butihidroxianisol, etc.

Como plastificante, se puede incluir parafina líquida, escualano, esqualeno, aceite de silicona, aceite de oliva, aceite de ricino, propileno glicol, polietileno glicol, crotamitón, dimetilsulfóxido, adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo, citrato de trietilo, ácido isoesteárico o éster de alcohol polihidroxílico de ácido graso, etc.

Como tensioactivo, se puede incluir un tensioactivo utilizado generalmente en un parche de tipo absorción transdérmica como éster de ácido graso de sorbitano, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de poliglicerina, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitano, éster de ácido graso de polietileno glicol, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno o éter polioxietileno alquílico, etc.

Un soporte de un parche de la presente invención no está especialmente limitado, siempre y cuando no afecte a la liberación de un fármaco y sea adecuado para soportar una capa adhesiva y se puede utilizar un material elástico o no elástico. Por ejemplo, se puede utilizar una película, una tela tejida o una tela no tejida compuesta de una resina sintética, como un poliuretano, poliéster, como politereftalato de etileno, poliacetato de vinilo, policloruro de vinilo, polietileno o polipropileno, etc., o un material de algodón o un material compuesto de los mismos.

Como lámina protectora que cubre el parche de la presente invención, se puede utilizar una película plástica utilizada en un parche convencional y, por ejemplo, se puede utilizar una película que tiene un espesor de 20-100  $\mu\text{m}$  compuesta de polietileno, polipropileno, poliéster o policloruro de vinilo, etc. Asimismo, para mejorar las propiedades de desprendimiento, se puede utilizar una película plástica que está revestida con una resina de silicona o una resina de flúor, etc., en la superficie que entra en contacto con una capa adhesiva.

## Ejemplos

A continuación, se explicará la presente invención más específicamente por medio de Ejemplos, si bien la presente invención no queda limitada con dichos Ejemplos

5

### [Ejemplo 1]

Se disolvieron diisopropanolamina y butilhidroxitolueno en metanol, a continuación, se añadieron miristato de isopropilo y clorhidrato de granisetron y se agitó la mezcla hasta que quedó homogénea. Además, se añadió a la mezcla un adhesivo acrílico y solución de acetato de etilo y se agitó hasta que quedó homogéneo. A continuación, se extendió la mezcla sobre una superficie tratada con silicona de una lámina protectora de película de poliéster que tenía un espesor de 75 µm de manera que el espesor llegara a ser homogéneo. Se secó la película extendida a 80°C durante aproximadamente 10 minutos para eliminar el disolvente y se formó una capa adhesiva que tenía un espesor de 75 µm. A continuación, se unió el soporte de politereftalato de etileno a la capa adhesiva para obtener un parche de la presente invención. La cantidad de cada ingrediente se muestra en la Tabla 1.

10

15

### [Ejemplos 2-13 y 1-7 y Ejemplos comparativos 11-12]

De acuerdo con cada cantidad de ingredientes en una base que se muestra en la Tabla 1 y la Tabla 2, se prepararon parches de cada Ejemplo y cada Ejemplo comparativo del mismo modo que en el Ejemplo 1. Asimismo, entre los ingredientes en una base, los adhesivos utilizados se muestran en detalle en la Tabla 3. La cantidad de cada ingrediente en las Tablas se muestra en % en peso.

20

#### [Ejemplo comparativo 8]

25

Haciendo referencia a la formulación del Ejemplo 1 en el Documento de patente 1 [JP 2006-516601 A], se preparó la formulación del Ejemplo comparativo 8 de acuerdo con cada cantidad de ingredientes en la base que se muestra en la Tabla 2.

30

#### [Ejemplo comparativo 9]

Haciendo referencia al Ejemplo 1 (Formulación A) en el Documento de patente 2 [JP 2008-540662 A], se preparó la formulación del Ejemplo comparativo 9 de acuerdo con cada cantidad de ingredientes en la base que se muestra en la Tabla 2.

35

#### [Ejemplo comparativo 10]

Haciendo referencia a la formulación del Ejemplo 1 en el Documento de patente 3 [JP 2009-137925 A], se preparó la formulación del Ejemplo comparativo 10 de acuerdo con cada cantidad de ingredientes en la base que se muestra en la Tabla 2.

40

[Tabla 1]

| Fórmulas de los Ejemplos (Ej.) y Ejemplos comparativos (Com.)   |  | Ej. 1 | Ej. 2 | Ej. 3 | Ej. 4 | Ej. 5 | Ej. 6 | Ej. 7 | Ej. 8 | Com. 1 | Com. 2 | Com. 3 | Com. 4 | Com. 5 | Com. 6 | Com. 7 |
|---|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Clorhidrato de granisetron  |  | 3,5   | 4     | 4     | 3     | 4     | 4     | 4     | 5     | 4      | 4      | 5      | 5      | 5      | 4      | 4      |
| Diisopropanolamina  |  | 3     |       |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |
| Monocetanolamina  |  |       |       |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |
| Miristato de Isopropilo   |  | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5     |        | 5      | 5      | 5      | 5      |        | 5      |
| Propilen glicol   |  |       |       |       |       |       |       |       |       | 0,5    |        |        |        |        |        |        |
| Adhesivo acrílico A   |  | 88    | 88,5  |       | 88,5  |       |       | 89,0  | 85    |        | 90,5   |        |        |        |        |        |
| Adhesivo acrílico B   |  |       |       |       |       | 87    | 88    |       |       |        |        |        |        |        | 96     | 91     |
| Adhesivo acrílico C   |  |       |       |       |       |       |       |       |       | 95,5   |        | 85     |        |        |        |        |
| Adhesivo acrílico D   |  |       |       |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |
| Adhesivo acrílico E   |  |       |       |       |       |       |       |       |       |        |        |        | 85     |        |        |        |
| Adhesivo acrílico F   |  | 0,5   | 0,5   |       | 0,5   |       |       | 0,5   |       |        | 0,5    |        |        | 85     |        |        |
| Total   |  | 100   | 100   | 100   | 100   | 100   | 100   | 100   | 100   | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    |
| Tiempo demora (rata, h)   |  | 0,6   | 1,8   | 3,6   | 3,5   | 3,5   | 3,5   | 4,0   | 1,0   | 10<    | 4,6    | 2      | 2,2    | 2,2    | 5,8    | 5,3    |
| Velocidad de permeación transdérmica máxima (rata, µg/cm <sup>2</sup> /h)   |  | 22,6  | 21,5  | 11,6  | 13,9  | 10,2  | 9,9   | 7,6   | 35,1  | 0,1    | 0,4    | 20,1   | 15,8   | 1,1    | 7,3    | 8,8    |
| Tiempo para velocidad de permeación transdérmica máxima (rata, h)   |  | 4,3   | 5,8   | 7,3   | 7,3   | 7,3   | 8,8   | 10,3  | 4,3   | 10,3   | 20,8   | 5,8    | 5,8    | 23,8   | 19,3   | 11,8   |
| Velocidad de permeación transdérmica a las 24 horas (rata, mg/cm <sup>2</sup> /h)   |  | 1,3   | 4,5   | 8,4   | 4,5   | 6,4   | 6,2   | 2,9   | 11,1  | 0,03   | 0,4    | 10,5   | 8,7    | 1,1    | 6,4    | 8,7    |
| Velocidad de permeación transdérmica a las 24 horas (rata, µg/cm <sup>2</sup> /h) / Velocidad de permeación transdérmica máxima (rata, µg/cm <sup>2</sup> /h) |  | 0,06  | 0,21  | 0,72  | 0,32  | 0,63  | 0,63  | 0,38  | 0,32  | 0,30   | 1,00   | 0,52   | 0,55   | 1,00   | 0,88   | 0,99   |
| Tiempo de demora (humano, h)  |  | 4,3   | 4,3   |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |
| Velocidad de permeación transdérmica máxima (humano, µg/cm <sup>2</sup> /h)   |  | 10,8  | 9,7   |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |
| Tiempo para velocidad de permeación transdérmica máxima (humano, h)   |  | 4,3   | 11,8  |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |

[Tabla 2]

| Fórmulas de los Ejemplos (Ej.) y Ejemplos comparativos (Com.)  |       |       |       |       |        |       |        |       |       |        |
|--|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|--------|
|  | Ej. 9 | Ej.10 | Com.8 | Com.9 | Com.10 | Ej.11 | Com.11 | Ej.12 | Ej.13 | Com.12 |
| Granisetrón  | 4     | 4     | 3     | 3,5   |        |       |        |       |       |        |
| Clorhidrato de granisetrón   |       |       |       |       | 5      |       |        |       |       |        |
| Clorhidrato de ramosetrón  |       |       |       |       |        | 6     | 6      |       |       |        |
| Clorhidrato de Palonosetrón  |       |       |       |       |        |       |        | 1     | 5     | 1      |
| Diisopropanolamina   | 2     | 5     |       |       |        | 6     |        | 5     | 5     | 5      |
| Hidróxido sódico   |       |       |       |       | 1      |       |        |       |       |        |
| Miristato de isopropilo  | 5     | 5     |       | 7,5   | 14     | 15    |        | 5     | 5     | 5      |
| Dietanolamida de ácido láurico   |       |       |       |       | 6,4    |       |        |       |       |        |
| Ácido oleico   |       |       |       |       |        | 6     |        |       |       |        |
| Adhesivo acrílico A  |       | 85,5  |       |       |        |       |        | 89    | 85    |        |
| Adhesivo acrílico B  |       |       |       |       | 73,6   | 66    | 93     |       |       |        |
| Adhesivo acrílico C  | 89    |       |       |       |        |       |        |       |       |        |
| Adhesivo acrílico D  |       |       |       |       |        |       |        |       |       |        |
| Adhesivo acrílico E  |       |       |       |       |        |       |        |       |       |        |
| Adhesivo acrílico F  |       |       |       |       |        |       |        |       |       | 89     |
| Adhesivo acrílico (DUROTAK 87-2287)  |       |       | 97    |       |        |       |        |       |       |        |
| Adhesivo acrílico (DUROTAK 87-6173)  |       |       |       | 89    |        |       |        |       |       |        |
| Butilhidroxitolueno  |       | 0,5   |       |       |        |       |        |       |       |        |
| Total  | 100   | 100   | 100   | 100   | 100    | 100   | 100    | 100   | 100   | 100    |
| Tiempo de demora (rata, h)   | 4,4   | 3,6   | 4,2   | 3,7   | 4,3    | 5,5   | 10<    | 3,0   | 2,7   | 2,4    |
| Velocidad de permeación transdérmica máxima (rata, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )  | 11,4  | 16,1  | 4,8   | 6,9   | 14,8   | 4,1   | 1,4    | 5,3   | 27,6  | 0,06   |
| Tiempo para velocidad de permeación transdérmica máxima (rata, h)  | 10,3  | 8,8   | 23,8  | 20,8  | 11,8   | 12,8  | 24,8   | 7,3   | 5,8   | 19,3   |
| Velocidad de permeación transdérmica a las 24 horas (rata, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )  | 10,1  | 6,3   | 4,8   | 6,8   | 11,2   | 4,1   | 1,4    | 0,9   | 11,9  | 0,03   |
| Velocidad de permeación transdérmica a las 24 horas (rata, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )/ Velocidad de permeación transdérmica máxima (rata, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) | 0,89  | 0,39  | 1,00  | 0,99  | 0,76   | 1,00  | 1,00   | 0,17  | 0,43  | 0,50   |

5 En la Tabla 3, a continuación, se muestran los componentes de los adhesivos acrílicos A-F de las Tablas anteriores que muestran la lista de fórmulas y su grupo funcional.

[Tabla 3]

|                     | Grupo funcional | Componente   |
|---------------------|-----------------|--|
| Adhesivo acrílico A | no              | solución de polímero de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo |
| Adhesivo acrílico B | no              | solución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/vinilpirrolidona                                  |
| Adhesivo acrílico C | no              | solución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo                                 |



(continuación)

|                     | Grupo funcional | Componente   |
|---------------------|-----------------|--|
| Adhesivo acrílico D | OH              | solución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/acrilato de 2-hidroxietilo  |
| Adhesivo acrílico E | OH              | solución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo /acrilato de 2-hidroxietilo |
| Adhesivo acrílico F | COOH            | solución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo /ácido acrílico             |

[Ejemplo de ensayo 1] Prueba de permeación transdérmica en ratas

5 Para estudiar la liberación de un principio activo de cada formulación de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, se llevó a cabo una prueba de permeación transdérmica en ratas *in vitro* utilizando una rata desnuda.

Se desprendió la piel abdominal de una rata desnuda de 8-10 semanas de vida (peso corporal: 200-300 g) y se colocó en una célula de difusión Franz (área de apertura: 1,77 cm<sup>2</sup>) con la cara dérmica enfrentada al lado de capa receptora y se hizo circular agua caliente a 37 °C en el perímetro de la célula. A continuación, se aplicó cada uno de los parches al lado de la capa córnea de la piel. Se utilizó una solución de PBS (pH 7,4) como solución receptora de la que se extrajeron muestras cada 90 minutos a una velocidad de 3 ml/h y se midió la concentración del fármaco por método de cromatografía de líquidos de alto rendimiento. También sobre la base de los resultados obtenidos, se calcularon parámetros como el tiempo de demora (h), la velocidad de permeación transdérmica (flujo: µg/cm<sup>2</sup>/h) y velocidad de permeación transdérmica máxima. Por otra parte, sobre la base de la velocidad de permeación transdérmica a las 24 horas tras la aplicación, se calculó el parámetro "velocidad de permeación transdérmica a las 24 horas tras la aplicación (µg/cm<sup>2</sup>/h)/velocidad de permeación transdérmica máxima (µg/cm<sup>2</sup>/h)". Dicho parámetro es indicador de la velocidad de eliminación del fármaco desde la sangre circulante. Cuanto menor es dicho parámetro en la formulación, más rápidamente desaparece un fármaco de la formulación desde la sangre circulante, lo cual es preferente como formulación de la presente invención.

En la Tabla 1 y en la Tabla 2 se muestra cada uno de los parámetros calculados a partir de los resultados de la prueba. Asimismo, en la Figura 1 se muestra un gráfico de la velocidad de permeación transdérmica (µg/cm<sup>2</sup>/h) de las formulaciones de los Ejemplos 9-10 y los Ejemplos comparativos 6-7.

25 [Ejemplo de ensayo 2] Prueba de permeación transdérmica en seres humanos

Con respecto a cada una de las formulaciones del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, se llevó a cabo una prueba de permeación transdérmica en ser humano *in vitro*.

Se descongeló piel crio-conservada humana, se cortó en aproximadamente 750 µm de dermatoma y después se colocó en una célula de difusión Franz (área de apertura: 1,77 cm<sup>2</sup>) con el lado dérmico enfrentado a l lado de la capa receptora y se hizo circular agua a 37 °C por el perímetro de la célula. A continuación, se aplicó cada uno de los parches sobre el lado de la capa córnea de la piel. Se utilizó una solución de PBS (pH 7,4) como solución receptora de la que se extrajeron muestras cada 90 minutos a una velocidad de 3 ml/h y se midió la concentración de fármaco en la muestra según el método de cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Asimismo, sobre la base de los resultados obtenidos, se calculó la velocidad de permeación transdérmica por unidad de tiempo y unidad de área (ug/cm<sup>2</sup>/h) etc. En la Tabla 1 y la Figura 2 se muestran los resultados.

40 [Ejemplo de ensayo 3] Prueba de estabilidad (observación de propiedades y deposición cristalina).

En lo que se refiere a la muestra de cada formulación en el Ejemplo 8 y los Ejemplos comparativos 3-5, se investigó la estabilidad de la formulación conservada durante 1 año a temperatura ambiente. Se observaron a simple vista las propiedades (color) y deposición cristalina de cada formulación antes y después de la conservación. En la Tabla 4 se muestran los resultados.

[Tabla 4]

| Artículo de ensayo/Muestra |                            | Ejemplo 8               | Ejemplo comparativo 3      | Ejemplo comparativo 4 | Ejemplo comparativo 5      |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Propiedad (color)          | Antes de la conservación   | transparente e incoloro | transparente e incoloro    | ligeramente pardo     | ligeramente blanco lechoso |
|                            | después de la conservación | transparente e incoloro | ligeramente blanco lechoso | pardo oscuro          | blanco lechoso             |
| Deposición cristalina      | Antes de la conservación   | no                      | no                         | no                    | sí                         |
|                            | después de la conservación | no                      | sí                         | sí                    | sí                         |

## [Conclusión]

Parche con contenido en (clorhidrato) de granisetron

5 Los resultados de las pruebas de permeación transdérmica en ratas *in vitro* que se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2 demuestran que cada una de las formulaciones de los Ejemplos 1-10 de la presente invención que contenía granisetron (clorhidrato) como fármaco presentaron un tiempo de demora corto (5 horas o menos), un tiempo corto para la velocidad de permeación transdérmica máxima (12 horas o menos) y una alta velocidad de permeación transdérmica máxima. Por lo tanto, se demostró que dicho parche de la presente invención pudo liberar el fármaco y por tanto pudo presentar una liberación de fármaco suficiente para el tratamiento. Por otra parte, se demostró que cada formulación de los Ejemplos comparativos 1-10 tenía una velocidad de permeación transdérmica máxima significativamente más baja en comparación con cada una de las formulaciones de los Ejemplos que tenían la misma concentración de fármaco. Asimismo, por lo que respecta a cada una de las formulaciones de los Ejemplos comparativos 1 y 6-7, el tiempo de demora fue más de 5 horas, lo cual fue más que el tiempo de demora para cada una de las formulaciones de los Ejemplos. Además, por lo que respecta a cada una de las formulaciones de los Ejemplos comparativos 2, 5-6 y 8-9, el periodo de tiempo para la velocidad de permeación transdérmica máxima fue bastante más de 12 horas, lo cual fue significativamente más que cada una de las formulaciones de los Ejemplos. Por tanto, se demostró que estas formulaciones de los Ejemplos comparativos eran inferiores a cada una de las formulaciones de los ejemplos en liberación rápida del fármaco. Por otra parte, tal como se muestra en la Tabla 4, cada una de las formulaciones del Ejemplo comparativo 3 y el Ejemplo comparativo 4 tuvo una posibilidad de cristalización de un fármaco durante la conservación a largo plazo y por tanto se demostró que era bastante inferior a cada una de las formulaciones de los ejemplos en cuanto a la estabilidad.

25 Además, en lo que respecta al parámetro "velocidad de permeación transdérmica a las 24 horas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )/velocidad de permeación transdérmica máxima ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )" que es un parámetro de la velocidad de eliminación de fármaco desde la sangre circulante, cada formulación de los Ejemplos 1-2, 4, 7-8 and 10 tuvo un valor de 0,6 o menos y por tanto, se confirmó que era una formulación que pudo conseguir una rápida eliminación del fármaco desde la sangre circulante.

30 Por otra parte, por lo que respecta a cada una de las formulaciones de los ejemplos comparativos, excepto para la formulación del Ejemplo comparativo 1, que es significativamente inferior en tiempo de demora y velocidad de permeación transdérmica máxima y las formulaciones del Ejemplo comparativo 3 y el Ejemplo comparativo 4 que son inferiores en cuanto a la estabilidad del fármaco durante la conservación, el parámetro "velocidad de permeación transdérmica a las 24 horas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )/velocidad de permeación transdérmica máxima ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )" fue 0,7 o más y por tanto, se demostró que era más lenta en cuanto a la eliminación del fármaco desde la sangre circulante.

40 Asimismo, en los resultados de la prueba de permeación transdérmica en seres humanos *in vitro* utilizando el parche con contenido en ganisetron (clorhidrato) de la presente invención como Formulación de ensayo, la formulación con contenido en ganisetron de la presente invención presentó un tiempo de demora corto (5 horas o menos) y un tiempo corto para la velocidad de permeación transdérmica máxima (12 horas o menos). Por consiguiente, se demostró que un parche de la presente invención presenta un rápido inicio de la eficacia del fármaco.

• Parche con contenido en clorhidrato de ramosetrón

45 Los resultados de la prueba de permeación transdérmica en ratas *in vitro* presentada en la Tabla 2 demuestra que la formulación del Ejemplo 11 con contenido en clorhidrato de ramosetrón, como fármaco, presentó un tiempo de demora corto (6 horas o menos), un tiempo corto para la velocidad de permeación transdérmica máxima (15 horas o menos) y una alta velocidad de permeación transdérmica máxima. Por tanto, se demostró que dicho parche pudo liberar rápidamente el fármaco y por tanto pudo presentar una liberación de fármaco suficiente para el tratamiento. Por otra parte, en lo que respecta a la formulación del Ejemplo comparativo 11 que contenía la misma cantidad de clorhidrato de ramosetrón que la formulación del Ejemplo 11, el tiempo de demora fue más de 10 horas y la velocidad de permeación transdérmica máxima fue lenta. Por lo tanto, se demostró que la formulación del Ejemplo comparativo 11 era significativamente inferior a la formulación del Ejemplo 11.

• Parche con contenido en clorhidrato de Palonosetrón

60 Los resultados de la prueba de permeación transdérmica en ratas *in vitro* que se muestra en la Tabla 2 demuestra que cada una de las formulaciones de los Ejemplos 12 and 13 con contenido en clorhidrato de palonosetrón es un fármaco que presenta un tiempo de demora corto (5 horas o menos), un tiempo corto para la velocidad de permeación transdérmica máxima (10 horas, o menos) y una alta velocidad de permeación transdérmica máxima alta. Por tanto, se demostró que dicho parche pudo liberar rápidamente el fármaco y por tanto pudo presentar una liberación del fármaco suficiente para el tratamiento.

65 Además, en lo que respecta al parámetro "velocidad de permeación transdérmica a las 24 horas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )/velocidad de permeación transdérmica máxima ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )" que es un parámetro de la velocidad de

eliminación del fármaco desde la sangre circulante, cada formulación presentó un valor de 0,5 o menos y por tanto se confirmó que era una formulación que pudo conseguir una rápida eliminación de fármaco desde la sangre circulante.

- 5 Por otra parte, en lo que respecta a la formulación del Ejemplo comparativo 12, la velocidad de permeación transdérmica máxima fue muy baja y el tiempo para la velocidad de permeación transdérmica máxima fue bastante más de 10 horas. Por tanto, se demostró que la formulación del Ejemplo comparativo 12 era significativamente inferior en comparación con la formulación del Ejemplo 12 que tenía la misma concentración de fármaco.
- 10 En la Tabla 5, a continuación, se presentan ejemplos de formulación específicos adicionales (Form.) de un parche de la presente invención.

La cantidad de cada ingrediente en la Tabla se presenta en % en peso.

15

[Tabla 5]

|                            | Form. 1 | Form. 2 | Form. 3 | Form. 4 | Form. 5 | Form. 6 | Form. 7 |
|----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Clorhidrato de Ramosetrón  | 6       | 8       | 10      |         |         |         |         |
| Ondansetrón                |         |         |         | 3       | 6       |         |         |
| Clorhidrato de Ondansetrón |         |         |         |         |         | 3       | 4       |
| Diisopropanolamina         | 3       | 5       | 6       |         |         | 5       |         |
| Monoetanolamina            |         |         |         |         |         |         | 4       |
| Trietanolamina             |         |         |         |         | 3       | 6       |         |
| Miristato de isopropilo    | 15      | 10      | 5       |         |         |         |         |
| Sebacato de dietilo        |         |         |         | 4       | 4       | 4       | 4       |
| Ácido isoesteárico         | 6       |         |         |         |         |         |         |
| Ácido láctico              |         | 2       |         | 1       |         |         | 3       |
| Ácido oleico               |         |         | 6       | 2       | 3       |         |         |
| Propilen glicol            |         |         |         |         |         |         | 3       |
| Polietilen glicol          |         |         |         |         |         | 9       |         |
| N-metil-2-pirrolidona      |         |         |         | 5       |         |         |         |
| Adhesivo acrílico A*       |         |         |         | 82      | 81      | 79      | 82      |
| Adhesivo acrílico B*       | 69      | 74      | 72      |         |         |         |         |
| Butilhidroxitolueno        | 1,0     | 1,0     | 1,0     |         |         |         |         |
| Total                      | 100     | 100     | 100     | 100     | 100     | 100     | 100     |
| *véase Tabla 3             |         |         |         |         |         |         |         |

### Aplicación industrial

- 20 La presente invención puede conseguir una absorción transdérmica eficiente y continua de un antagonista de receptor de serotonina, acortar el tiempo de demora (tiempo de retraso) de absorción transdérmica y el periodo de tiempo para la velocidad de permeación transdérmica máxima con el resultado de un inicio rápido de la eficacia del fármaco y consigue además una rápida eliminación del fármaco desde la sangre circulante y, por tanto, puede proporcionar un nuevo parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina que se puede administrar diariamente y de forma repetitiva.
- 25

**REIVINDICACIONES**

1. Un parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina, donde:

5 el parche contiene una capa adhesiva que comprende 50-95 % en peso de un adhesivo acrílico no funcional, 1-10 % en peso de una amina orgánica hidrosoluble, 2-20 % en peso de un éster de ácido graso y 1-20 % en peso de un antagonista de receptor de serotonina como principio activo; y el antagonista de receptor de serotonina es ramosetrón, granisetrón, palonosetrón, ondansetrón, azasetrón, tropisetrón, alosetrón o itasetrón o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

10 2. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con la reivindicación 1, donde el adhesivo acrílico no funcional es un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/vinilpirrolidona, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo o un copolímero de acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo.

15 3. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con la reivindicación 1, donde el adhesivo acrílico no funcional es un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/vinilpirrolidona, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo o un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo.

20 4. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el antagonista de receptor de serotonina es granisetrón, ramosetrón, palonosetrón u ondansetrón o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

25 5. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el antagonista de receptor de serotonina es granisetrón o una sal del mismo.

30 6. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el antagonista de receptor de serotonina es ramosetrón o una sal del mismo.

35 7. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con uno cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el antagonista de receptor de serotonina es palonosetrón o una sal del mismo.

40 8. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con la reivindicación 5, donde el adhesivo acrílico no funcional es un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo.

9. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con la reivindicación 7, donde el adhesivo acrílico no funcional es un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo.

10. El parche que contiene un antagonista de receptor de serotonina de acuerdo con la reivindicación 6, donde el adhesivo acrílico no funcional es un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/vinilpirrolidona.

Figura 1

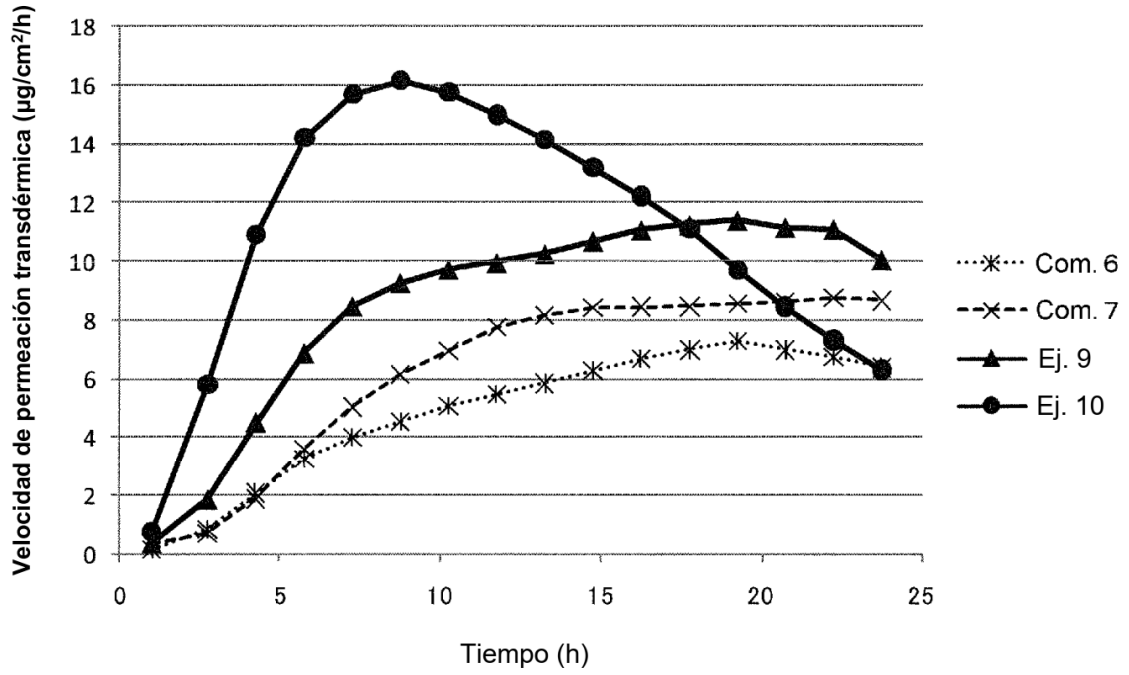


Figura 2

