



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105817** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 31/4178** (2006.01)**A61K 31/473** (2006.01)**A61K 31/496** (2006.01)**A61K 31/573** (2006.01)**A61K 45/06** (2006.01)**A61P 1/08** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2012 07337**

(22) Дата подання заявки: **18.11.2010**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.06.2014**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/262,470, 61/382,709**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **18.11.2009, 14.09.2010**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **US, US**

(41) Публікація відомостей про заяву: **25.09.2012, Бюл.№ 18**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.06.2014, Бюл.№ 12**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ **PCT/IB2010/003106, 18.11.2010**

(72) Винахідник(и):
Тренто Фабіо (ІТ), Кантореджи Серджо (СН), Россі Джорджия (ІТ), Каннелла Роберта (ІТ), Бонадео Даніелє (ІТ), Бралья Ріккардо (СН)

(73) Власник(и):
ХЕЛСІНН ХЕЛТКЕА СА, Via Pian Scairollo 9, 6912 Lugano-Pazzallo, Switzerland (CH)

(74) Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
REDDY G KESAVA ET AL: "Novel neurokinin-1 antagonists as antiemetics for the treatment of chemotherapy-induced emesis.", SUPPORTIVE CANCER THERAPY 1 APR 2006 LNKD-PUBMED:18632487, vol. 3, no. 3, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 140-142.
DIEMUNSCH P ET AL: "Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting.", BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA JUL 2009 LNKD-PUBMED:19454547, vol. 103, no. 1, July 2009 (2009-07), pages 7-13.
DE WIT R: "Current position of 5HT3 antagonists and the additional value of NK1 antagonists; a new class of antiemetics.", BRITISH JOURNAL OF CANCER 16 JUN 2003 LNKD-PUBMED:12799621, vol. 88, no. 12, 16 June 2003 (2003-06-16), pages 1823-1827.
GRUNBERG STEVEN M ET AL: "Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy.", SUPPORTIVE CARE IN CANCER : OFFICIAL JOURNAL OF THE MULTINATIONAL ASSOCIATION OF SUPPORTIVE CARE IN CANCER MAY 2009 LNKD-PUBMED:19037667, vol. 17, no. 5, May 2009 (2009-05), pages 589-594.
DIEMUNSCH PIERRE ET AL: "Potential of substance P antagonists as antiemetics", 1 January 2003 (2003-01-01), ANTIEMETIC THERAPY, BASEL [U.A.] : KARGER, CH, PAGE(S) 78 - 97.
RUHLMANN CHRISTINA ET AL: "Casopitant: a novel NK(1)-receptor antagonist in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.", THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT APR 2009, vol. 5, no. 2, April 2009 (2009-04), pages 375-384.
WO 2008049552 A1, 02.05.2008.

UA 105817 C2

(54) КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НУДОТИ І БЛЮВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до способу лікування нудоти і блювання у пацієнта, що потребує цього, який включає: оральне введення вказаному пацієнту від приблизно 0,25 до приблизно 0,75 мг палоносетрону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 200 до приблизно 400 мг нетупітанту або його фармацевтично прийнятної солі. Також винахід належить до перорального лікарського засобу, який включає від приблизно 0,25 до приблизно 0,75 мг палоносетрону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 200 до приблизно 400 мг нетупітанту або його фармацевтично прийнятної солі та лікарської форми, яка вводиться перорально, у вигляді капсули, що містить: а) зовнішню оболонку; б) одну або декілька таблеток, що знаходяться всередині вказаної зовнішньої оболонки, кожна з яких містить нетупітант або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів; і с) одну або декілька м'яких капсул, що знаходяться всередині зовнішньої оболонки, кожна з яких містить палоносетрон або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів, де лікарська форма включає (3S)-3-[(3aS)-1-оксо-2,3,3a,4,5,6-гексагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан-1-олат в кількості, що не перевищує 3 % мас.

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

За даною заявкою вимагається пріоритет за попередньою заявкою США № 61/262470, поданою 18 листопада 2009 року, і попередньою заявкою США № 61/382709, поданою 14 вересня 2010 року. Таким чином, заявки №№ 61/262470 і 61/382709 включені в цей документ як

5 посилання в повному об'ємі.

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується застосування антагоністів NK_1 центральної дії для лікування нудоти і блювання, зокрема, нудоти і блювання, що викликаються вискоєметогенною хіміотерапією, і для лікування таких нудоти і блювання протягом багатьох послідовних днів.

10 Даний винахід також стосується комбінованих пероральних лікарських форм палоносетрону і нетупітанту.

ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

З розробкою антагоністів $5-HT_3$ на початку 1990-х рр. в медицині з'явилися нові стратегії для кращого контролю нудоти і блювання, що викликаються різними медичними процедурами, включаючи хіміотерапію (CINV), хірургічне лікування (PONV) і променеву терапію (RINV). При

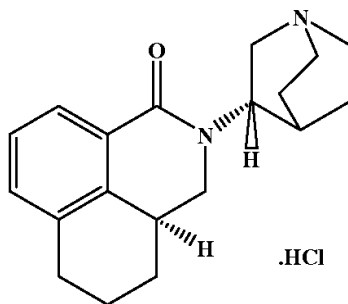
15 додаванні стероїдів, таких як дексаметазон, деякі антагоністи $5-HT_3$ демонструють істотне поліпшення рівня життя пацієнтів, яких піддавали еметогенним медичним процедурам. Приклади антагоністів $5-HT_3$ включають ондансетрон, що поставляється GlaxoSmithKline, і палоносетрон, розроблений Helsinn Healthcare.

20 Останнім часом гідрохлорид палоносетрону проявив себе як вискоєфективний протинудотний і протиблювотний засіб. Дивись публікації PCT WO 2004/045615 і 2004/073714 Helsinn Healthcare. Гідрохлорид палоносетрону продають в США як стерильну рідину для ін'єкцій під торговою маркою ALOXI® в стерильних посудинах з однократною дозою, що містить 0,075 або 0,25 мг гідрохлориду палоносетрону. Гідрохлорид палоносетрону також продають як

25 пероральну лікарську форму, що вводиться з желатиною капсулою, що містить 0,5 мг гідрохлориду палоносетрону.

Загальноприйнятою хімічною назвою гідрохлориду палоносетрону є (3aS)-2-[(S)-1-азабікло[2,2,2]окт-3-ил]-2,3,3а, 4,5,6-гексагідро-1-оксо-1H-бенз[de]ізохінолін гідрохлорид (CAS № 119904-90-4); його емпіричною формулою є $C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$, і його молекулярна маса становить 332,87. Сполука представлена наступною хімічною структурою:

30



Способи синтезу палоносетрону описують в патентах США №№ 5202333 і 5510486. Фармацевтично прийнятні лікарські форми описують в публікаціях PCT WO 2004/067005 і WO 2008/049552 Helsinn Healthcare.

35

Останнім часом антагоністи NK_1 проявили себе як інструмент в боротьбі проти нудоти і блювання, що виникають при еметогенних медичних процедурах. Недавно апрепітант був схвалений Управлінням по контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів ("FDA") для застосування в поєднанні з іншими протиблювотними засобами для запобігання нудоті і блюванню при помірно- і вискоєметогенній хіміотерапії. Однак, незабаром стало зрозуміло, що ефект апрепітанта принципово обмежений блюванням, але не нудотою, і що апрепітант не забезпечує також сприятливий ефект протягом гострої фази CINV. При тестуванні проти нудоти на людях апрепітант був нездатним індукувати істотне зниження частоти виникнення або

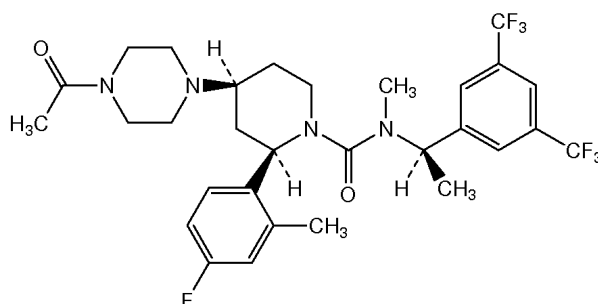
40

45

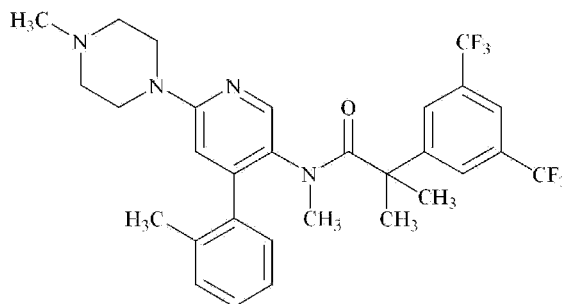
50

(2009) 17:589-594 результати комбінованого лікування апрепітантом і палонсетроном були далекі від тих, що подають надію.

Merck & Co. продають апрепітант в США як EMEND®. Препарат схвалений в капсульній лікарській формі, і його продають для запобігання CINV (гострої і відстроченої) в поєднанні з іншими протиблювотними засобами, такими як ондансетрон і метоклопрамід. Як повідомляють, препарат має кінцевий час напіввиведення від 9 до 13 годин. У той час як апрепітант демонструє деякі ефекти проти нудоти, його ефекти суперечливі. Касопітант є іншим антагоністом NK₁, що тестується проти нудоти і блювання у людей. Клінічне дослідження касопітанту описують в Therapeutics and Clinical Risk Management 2009:5 pp.375-384, Ruhlmann et al. і Drug Metabolism and Disposition, vol.37, No. 8, 2009, pp.1635-1645, Pellegatti et al. Як повідомляють Ruhlmann et al. в THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT, 2009:5 375-384, касопітант не має статистично значущого ефекту проти нудоти при введенні у відповідь на помірноюметогенну хіміотерапію і навіть викликає нудоту як побічний ефект. Касопітант має формулу (2R, 4S)-4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-N-((1R)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етил)-2-(4-фтор-2-метилфеніл)-N-метилпіперидин-1-карбоксамід і наведену нижче хімічну структуру:



Нетупітант є іншим селективним антагоністом рецепторів NK₁, що розробляється Helsinn Healthcare, що має формулу 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N, 2-диметил-N-[4-(2-метилфеніл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]пропанамід, або бензолацетамід, N, α,α-триметил-N-[4-(2-метилфеніл)-6-(4-метил-1-піперазиніл)-3-піридиніл]-3,5-біс(трифторметил)-, і наведену нижче хімічну формулу:



Способи синтезу і складання нетупітанту і його проліків описують в патентах США №№ 6297375, 6719996 і 6593472 Hoffmann La Roche.

Інші типові антагоністи NK₁ включають ZD4974 (розроблений AstraZeneca), CGP49823 (розроблений Ciba-Geigy), ланепітант і LY686017 (розроблені Eli Lilly), FK888 (розроблений Fujisawa), вофопітант, вестипітант і орвепітант (розроблені GlaxoSmithKline), бефетупітант (розроблений Hoffmann-La Roche), R116031 (розроблений Janssen), L-733060 і L-736281 (розроблені Merck), TKA731, NKP608 і DNK333 (розроблені Novartis), CP-96345, CP-99994, CP-122721, CJ-17493, CJ-11974 і CJ-11972 (розроблені Pfizer), RP67580 і данітант (розроблені Rhone-Poulenc Rorer), холпітантіум і SSR240600 (розроблені Sanofi-Aventis), SCH388714 і ролапітант (розроблені Schering-Plough), TAK637 (розроблений Takeda), HSP117 (розроблений Hisamitsu), KRP103 (розроблений Kyorin Pharm) і SLV317 (розроблений Solvay).

Хімічні структури вказаних вище антагоністів NK₁ представлені нижче, і опис цих сполук, а також інших антагоністів NK₁ представлені в Expert Opin. Ther. Patents (2010) 20(8), pp. 1019-1045, Huang et al.

У рівні техніки патенту США № 6297375 передбачає, що антагоністи NK₁ застосовні для лікування безлічі станів, при яких субстанція Р (природний ліганд рецептора NK₁) є активною. Дані стани включають депресію, біль (особливо біль, що виникає при запальних станах, таких як мігрень, ревматоїдний артрит, астма і запальне захворювання кишечника), порушення

5 центральної нервової системи (ЦНС), такі як хвороба Паркінсона і хвороба Альцгеймера, головний біль, тривожність, розсіяний склероз, зняття абстинентного синдрому, пов'язаного з прийомом морфію, серцево-судинні зміни, едему, хронічні запальні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, астма/гіперреактивність бронхів і інші респіраторні захворювання, включаючи алергічний риніт, запальні захворювання кишечника, включаючи виразковий коліт і

10 хворобу Крона, травми ока і запальні захворювання ока. У рівні техніки навіть згадують кінетоз і блювання, але не повідомляють про нудоту, зокрема.

Таким чином, в даній галузі існує потреба в більш ефективних способах лікування нудоти і блювання, зокрема, нудоти і блювання, що виникає при хіміотерапії, променевій терапії і хірургічному лікуванні. Крім того, у разі виникнення нудоти і блювання, що викликається даними еметогенними подіями, протягом тривалого періоду часу існує необхідність лікування таких нудоти і блювання протягом тривалого періоду часу. Крім того, існує необхідність розробки лікарських форм для зниження взаємодії між лікарськими засобами, поліпшення стабільності і посилення ефектів кожного компонента комбінованих лікарських форм.

ЦІЛІ ВИНАХОДУ

Таким чином, метою винаходу є надання способів лікування або запобігання нудоті і блюванню із застосуванням антагоніста NK₁, зокрема, нетупітанту.

Іншою метою винаходу є надання способів лікування або запобігання нудоті і блюванню у пацієнтів, що піддаються хіміотерапії, променевій терапії або хірургічному лікуванню.

Іншою метою винаходу доповнення існуючих способів лікування CINV, RINV або PONV стероїдами і антагоністами 5-HT₃ і, таким чином, надання додаткового захисту від нудоти і блювання, особливо протягом гострої і відстроченої фаз.

Іншою метою винаходу є надання однократної комбінованої дози нетупітанту і антагоніста 5-HT₃ для застосування такої однократної дози без додаткових доз для лікування нудоти і блювання протягом гострої і відстроченої фаз CINV, RINV або PONV.

Іншою метою є надання нових способів для лікування нудоти, блювання і інших небажаних ефектів помірноеметогенної і вискоєметогенної хіміотерапії ("МЕС і НЕС"), особливо НЕС, протягом гострої і відстроченої фаз після таких способів лікування.

Іншою метою є надання нових лікарських форм для зниження взаємодії між лікарськими засобами, поліпшення стабільності, підвищення біодоступності і посилення терапевтичного ефекту кожного компонента комбінованих лікарських форм, що містять нетупітант, і/або антагоніст 5-HT₃ і/або дексаметазон, при лікуванні або запобіганні нудоті і блюванню.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Після широкого тестування клінічних ефектів нетупітанту несподівано виявляли, що нетупітант активний проти нудоти, і що однократна доза нетупітанту здатна лікувати нудоту і блювання у відповідь на високо- і помірноеметогенну хіміотерапію протягом п'яти послідовних днів. Також несподівано виявляли, що нетупітант виявляє унікальні зв'язувальні властивості відносно рецепторів NK₁ в головному мозку. Зокрема, виявляли, що нетупітант зв'язується з рецепторами NK₁ в смугастому тілі протягом тривалого періоду часу, і що менше ніж 20 або 30 % нетупітанту вивільняється з рецепторів NK₁ смугастого тіла навіть через дев'яносто шість

40 годин після введення. Це різко контрастує з апітітантом, у якого зв'язування з рецептором швидко знижується з плином часу, і дозу необхідно вводити повторно, якщо бажаний контроль нудоти протягом всієї відстроченої фази; і який не демонструє значущого ефекту проти нудоти.

Дані результати приводили до розробки унікальної схеми дозування для лікування нудоти протягом першого дня після події, що викликала нудоту, в доповнення до другого, третього, четвертого і п'ятого днів після такої індукції. Таким чином, в одному з варіантів здійснення винахід стосується способу лікування нудоти і блювання у пацієнта, що потребує цього, протягом періоду п'яти послідовних днів, що включає введення вказаному пацієнту нетупітанту або його фармацевтично прийнятної солі в кількості, терапевтично ефективній проти нудоти і блювання протягом гострої і відстроченої фаз і ефективній для надходження в кровотік, подолання гематоенцефалічного бар'єра і заповнення щонайменше 70 % рецепторів NK₁ в смугастому тілі через сімдесят дві години після вказаного введення.

В іншому варіанті здійснення нетупітант комбінують з іншими протиблювотними засобами, включаючи антагоніст 5-HT₃, такий як палонсетрон, і кортикостероїд, такий як дексаметазон, способом, що приводить навіть до більшої ефективності проти нудоти. Виявляли, що палонсетрон є набагато ефективнішим в поєднаннях з нетупітантом, ніж в поєднанні з

апрепітантом, як повідомляють Grunberg et al., Support Cancer Care (2009) 17:589-594. Крім того, палоносетрон демонструє поліпшений фармакокінетичний профіль (наприклад, кращу біодоступність) у разі поєднання палоносетрону з нетупітантом в порівнянні з палоносетроном при введенні однократної дози. На основі даних результатів розробляли тверді пероральні

лікарські форми з поєднанням нетупітанту або іншого антагоніста NK₁ і палоносетрону для лікування гострої і відстроченої нудоти.

Також виявляли, що нетупітант посилює ефект дексаметазону таким чином, що дексаметазон ефективний навіть при введенні в субтерапевтичних дозах (тобто дозах, в яких дексаметазон був би неефективним при введенні окремо). Таким чином, в іншому варіанті здійснення винахід стосується комбінованої терапії для лікування нудоти і блювання у пацієнта, що потребує цього, протягом п'яти послідовних днів, що по суті включає:

- День 1, нетупітант - введення вказаному пацієнту в перший день нетупітанту або його фармацевтично прийнятної солі в кількості, терапевтично ефективній проти нудоти і блювання протягом гострої і відстроченої фаз і ефективній для надходження в кровотік, подолання гематоенцефалічного бар'єру і заповнення щонайменше 70 % рецепторів NK₁ в смугастому тілі через сімдесят дві години після вказаного введення;

- День 1, палоносетрон - введення вказаному пацієнту в перший день терапевтично ефективної кількості антагоніста 5-HT₃ (переважно, палоносетрону), ефективної для лікування вказаної нудоти і блювання протягом гострої і відстроченої фаз;

- День 1, дексаметазон - введення вказаному пацієнту в перший день першої дози дексаметазону, неефективної проти нудоти і блювання при введенні окремо, але ефективної проти нудоти і блювання при введенні в поєднанні зі вказаними нетупітантом і палоносетроном, де вказана перша доза містить від 50 до 70 % мінімальної ефективної дози при введенні окремо; і

- Дні 2-5, дексаметазон - коли пацієнта піддають високоеметогенній хіміотерапії, введення вказаному пацієнту на другий, третій і четвертий дні другої дози дексаметазону, неефективної проти нудоти і блювання при введенні окремо, але ефективної проти нудоти і блювання при введенні в поєднанні зі вказаним нетупітантом, де вказана друга доза містить від 40 до 60 % мінімальної ефективної дози при введенні окремо на другий, третій і четвертий дні.

Лікарські форми є надто різноманітними і стабільними внаслідок їх унікального дизайну і складу. Даної різноманітності і стабільності досягають складанням антагоніста NK₁ і палоносетрону в окремих лікарських формах і поєднанням лікарських форм в одній капсулі. Таким чином, наприклад, палоносетрон можна складати в невеликій желатиновій капсулі в дозі приблизно 0,5 мг, і нетупітант або інший антагоніст NK₁ складають в таблетці в дозі приблизно від 100 до 150 мг. Потім капсулу можна наповнювати однією або декількома желатиновими капсулами палоносетрону і однією або декількома таблетками нетупітанту (або іншого антагоніста NK₁) залежно від терапевтичного призначення препарату. Так як палоносетрон і антагоніст NK₁ знаходяться в окремих одиницях дозування, їх можна складати, не враховуючи стабільність іншого, і без деградації на побічні продукти, наприклад, (3S)-3-[(3aS)-1-оксо-2,3,3a, 4,5,6-гексагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан-1-олат, побічний продукт деградації палоносетрону. У результаті лікарські форми, що виявляються в цей час, представляють переваги, такі як, зниження взаємодії між лікарськими засобами, поліпшення стабільності і посилення ефектів кожного компонента лікарських форм для лікування або запобігання нудоті.

Таким чином, в одному з варіантів здійснення винахід стосується лікарської форми, що вводиться перорально, що містить поєднання палоносетрону і антагоніста NK₁ (переважно, нетупітанту) або його фармацевтично прийнятну сіль або проліків.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується капсульної лікарської форми, що вводиться перорально, що містить (а) зовнішню оболонку; (b) одну або декілька таблеток, що знаходяться всередині вказаної зовнішньої оболонки, кожна з яких містить антагоніст NK₁ (переважно, нетупітант), або його фармацевтично прийнятну сіль або проліки і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів; і (c) одну або декілька желатинових капсул, що знаходяться всередині зовнішньої оболонки, кожна з яких містить палоносетрон, або його фармацевтично прийнятний складний ефір або проліки і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів; де вказана лікарська форма містить (3S)-3-[(3aS)-1-оксо-2,3,3a, 4,5,6-гексагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан-1-олат в кількості, що не перевищує 3 % мас.

В інших варіантах здійснення винахід стосується способів лікування гострої і відстроченої нудоти за допомогою введення лікарських форм за даним винаходом людині, що цього потребує, переважно, незадовго події, що викликає нудоту.

Додаткові варіанти здійснення і переваги винаходу будуть викладені частково в наступному описі і частково будуть очевидні з опису, або їх можна дізнатися з практики по винаходу. Варіанти здійснення і переваги по винаходу будуть зрозумілі і досягнуті за допомогою елементів і поєднань, зокрема, вказаних в формулі винаходу. Потрібно розуміти, що попередній загальний опис і подальший докладний опис є виключно прикладами і поясненнями і не призначені для обмеження винаходу, як заявлено.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Супутніми кресленнями, включеними в даний опис і що становлять його частину, ілюструють деякі варіанти здійснення винаходу, і разом з описом вони служать для пояснення принципів винаходу.

На фіг. 1 зображена капсула, що містить одну желатинову капсулу палоносетрону і три таблетки нетупітанту.

Фіг. 2 являє собою двовірний графік фармакокінетичного профілю нетупітанту у людей після перорального введення нетупітанту окремо і нетупітанту спільно з палоносетроном.

Фіг. 3 являє собою двовірний графік фармакокінетичного профілю палоносетрону у людей після перорального введення палоносетрону окремо і палоносетрону спільно з нетупітантом.

Фіг. 4 являє собою двовірний графік середніх концентрацій дексаметазону в плазмі з плином часу після введення з нетупітантом і без нього.

Фіг. 5 містить дві гістограми, на яких зображене середнє заповнення рецептора NK_1 через 6, 24, 48, 72 і 96 годин після введення однократної пероральної дози 100, 300 і 450 мг нетупітанту ($N=2$ для кожної дози) в смугастому тілі і потиличній корі, що вимірюється із застосуванням позитронно-емісійної томографії.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід може бути більш зрозумілим з урахуванням наступних визначень і докладного опису переважних варіантів здійснення винаходу і включених в нього необмежувальних прикладів.

Визначення і застосування термінів

Коли в цьому документі застосовують форми однини, потрібно розуміти, що вони включають об'єкти у множині, якщо контекст очевидно не вказує на інше. Таким чином, наприклад, посилання на "фармацевтичний носій" включає суміші двох або більш таких носіїв і т. п. Як застосовують в цьому документі, слово "або" або подібні терміни означають будь-якого одного члена конкретного списку і також включають будь-яке поєднання членів цього списку.

При застосуванні в цьому документі термін "приблизно" або "са." компенсує мінливість, що передбачається в фармацевтичній промисловості і властиву фармацевтичним препаратам, таку як відмінності в силі і біодоступності препарату через варіанти виробництва і деградацію препарату з часом. Термін передбачає будь-який варіант, який в практичному здійсненні лікарських засобів буде робити можливим оцінку препарату для того, щоб його вважали фармацевтично еквівалентним або біоеквівалентним, або тим і іншим, якщо вимагає контекст, по вказаній силі заявленого продукту.

Протягом всьому опису і формули винаходу по даному опису слово "містять" і варіанти слова, такі як "такий, що містить" і "містить", означають "включаючи, як необмежувальні приклади" і не призначені для виключення, наприклад, інших добавок, компонентів, елементів або етапів.

Як застосовують в цьому документі, термін "фармацевтично прийнятний" означає застосовність для отримання фармацевтичної композиції, як правило, безпечної, нетоксичної і ні біологічно, ні інакше небажаної, і включає застосовність для ветеринарного застосування, а також для фармацевтичного застосування людиною. Крім того, термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі сполуки, призначеної для введення, що отримується з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот. Прикладами прийнятних неорганічних кислот є соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, сірчана і фосфорна. Прийнятні органічні кислоти можна вибирати з аліфатичних, ароматичних, карбоксильних і сульфонових класів органічних кислот, прикладами яких є мурашина кислота, оцтова, пропіонова, янтарна, камфорсульфонова, лимонна, фумарова, глюконова, ізетинова, молочна, яблучна, муцинова, винна кислота, пара-толуолсульфонова, гліколева, глюкуронова, малеїнова, фуранкарбонова, глутамінова, бензойна, амінобензойна, саліцилова, фенілоцтова, мигдалева, памова (embonic) (памова (patoic)), метансульфонова, етансульфонова, пантотенова, бензолсульфонова (безилат), стеаринова, сульфанілова, альгінова, галактуронова і т. п.

Фармацевтично прийнятні солі палоносетрону включають гідрохлорид палоносетрону. Фармацевтично прийнятні проліки нетупітанту включають такі, що описуються в патентах США №№ 6593472, 6747026 і 6806370, включаючи N-оксид нетупітанту. Зміст даних публікацій

включений в цей документ як посилання. Коли молекулу згадують в цьому документі в формі її основи або солі, потрібно також розуміти, що включають інші форми фармацевтично прийнятних солей молекули.

5 Як застосовують в цьому документі, "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості, достатньої, щоб викликати бажану біологічну відповідь. Терапевтично ефективна кількість або доза буде залежати від віку, статі і маси пацієнта і поточного медичного стану пацієнта. Фахівці в даній галузі здатні визначати відповідне дозування залежно від даних і інших чинників в доповнення до даного опису.

10 Показано, що при застосуванні для лікування CINV, що викликається високоеметогенною хіміотерапією, мінімальна ефективна доза дексаметазону становить 20 мг, що вводяться перорально або за допомогою ін'єкції в перший день, і шістнадцять мг, що вводяться перорально або за допомогою ін'єкції на другий, третій, четвертий дні. Jordan et al, THE ONCOLOGIST, Vol. 12, No. 9, 1143-1150, September 2007. При застосуванні для лікування CINV, що викликається помірноеметогенною хіміотерапією, мінімальна ефективна доза
15 дексаметазону становить 20 мг, що вводяться перорально або за допомогою ін'єкції в перший день, і нуль мг на другий, третій, четвертий дні.

Як застосовують в цьому документі, термін "лікування" стосується тактики лікування пацієнта з метоювилікувати, пом'якшити, стабілізувати або запобігти захворюванню, патологічному стану або порушенню. Даний термін включає активне лікування, тобто лікування,
20 спеціально спрямоване на поліпшення захворювання, патологічного стану або порушення, і також включає етіологічне лікування, тобто лікування, спрямоване на усунення причини відповідного захворювання, патологічного стану або порушення. Крім того, даний термін включає паліативне лікування, тобто лікування, призначене більше для полегшення симптомів, ніж для лікування захворювання, патологічного стану або порушення; профілактичне лікування,
25 тобто лікування, спрямоване на мінімізацію або часткове або повне інгібування розвитку відповідного захворювання, патологічного стану або порушення; і підтримуюче лікування, тобто лікування, що застосовується для доповнення іншої конкретної терапії, спрямованої на поліпшення відповідного захворювання, патологічного стану або порушення.

Як застосовують в цьому документі, термін "істотно" стосується рівня статистичної значущості. Рівень статистичної значущості може складати, наприклад, щонайменше $p < 0,05$, щонайменше, $p < 0,01$, щонайменше $p < 0,005$, або, щонайменше $p < 0,001$. Якщо не указано інакше, рівень статистичної значущості становить $p < 0,05$. Коли в цьому документі виражають або визначають результат або ефект, що вимірюється, потрібно розуміти, що результат або ефект оцінюють залежно від його статистичної значущості відносно вихідного рівня. Аналогічно,
35 коли в цьому документі описують лікування, потрібно розуміти, що лікування демонструє ефективність в ступені статистичної значущості.

Антагоністи 5-HT₃ включають різні сетрони, такі як, наприклад, палоносетрон, ондансетрон, доласетрон, тропісетрон і гранісетрон, і їх фармацевтично прийнятні солі. Переважним антагоністом 5-HT₃ є палоносетрон, особливо, його гідрохлорид.

40 "Високоеметогенна хіміотерапія" стосується хіміотерапії, що має високий ступінь еметогенного потенціалу, і включає хіміотерапію на основі кармустину, цисплатину, циклофосфаміду $> 1500 \text{ мг/м}^2$, дакарбазину, дактиномицину, мехлоретаміну і стрептозотоцину.

"Помірноеметогенна хіміотерапія" стосується хіміотерапії, що має помірний ступінь еметогенного потенціалу, і включає хіміотерапію на основі карбоплатину, циклофосфаміду
45 $< 1500 \text{ мг/м}^2$, цитарабіну $> 1 \text{ мг/м}^2$, даунорубіцину, доксорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину, ізофосфаміду, іринотекану і оксаліплатину.

Гостра нудота стосується періоду перших двадцяти чотирьох годин після події, що викликає нудоту. Відстрочена нудота стосується другого, третього, четвертого і п'ятого двадцяти чотиригодинних періодів після події, що викликає нудоту. Якщо вказують, що лікування повинно
50 бути ефективним протягом відстроченої фази, потрібно розуміти, що мають на увазі, що ефективність лікування статистично значуща протягом цілої відстроченої фази, незалежно від того, чи є лікування ефективним протягом будь-якого конкретного двадцяти чотиригодинного періоду відстроченої фази. Також потрібно розуміти, що спосіб можна визначати залежно від його ефективності протягом будь-якого з двадцяти чотиригодинних періодів відстроченої фази.
55 Таким чином, якщо не вказано інакше, для лікування нудоти і/або блювання протягом другого, третього, четвертого або п'ятого двадцяти чотиригодинного періоду після події, що викликає нудоту, як описано в цьому документі, також можна здійснювати будь-які способи лікування нудоти і/або блювання протягом відстроченої фази або їх поєднання.

Коли вказують діапазон з визначенням нижньої межі діапазону окремо від верхньої межі діапазону, потрібно розуміти, що діапазон можна визначати вибіркоким поєднанням будь-якого з показників нижньої межі з будь-яким з показників верхньої межі, що є математично можливим.

Способи лікування

5 Як указано вище, винахід заснований на декількох унікальних результатах і стосується наступних незалежних способів, які можна здійснювати за даним винаходом, включаючи:

У першому основному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування нудоти і блювання у пацієнта, що потребує цього, протягом періоду п'яти послідовних днів, що включає введення вказаному пацієнту нетупітанту або його фармацевтично прийнятної солі в кількості, терапевтично ефективній для лікування нудоти і блювання протягом гострої і відстроченої фаз, що проникає в кровотік, долає гематоенцефалічний бар'єр і що заповнює щонайменше 70 % рецепторів NK₁ в смугастому тілі через сімдесят дві години після вказаного введення.

У другому основному варіанті здійснення винахід стосується комбінованої терапії для лікування нудоти і блювання у пацієнта, що потребує цього, протягом п'яти послідовних днів, що включає:

15 (i) введення вказаному пацієнту в перший день нетупітанту або його фармацевтично прийнятної солі в кількості, терапевтично ефективній для лікування нудоти і блювання протягом гострої і відстроченої фаз, який проникає в кровотік, долає гематоенцефалічний бар'єр і заповнює щонайменше 70 % рецепторів NK₁ в смугастому тілі через сімдесят дві години після вказаного введення;

20 (ii) введення вказаному пацієнту в перший день терапевтично ефективної кількості антагоніста 5-HT₃ (переважно, палоносетрону, більш переважно - 0,5 мг перорального палоносетрону у вигляді гідрохлориду палоносетрону), ефективної для лікування вказаних нудоти і блювання протягом гострої і відстроченої фаз;

25 (iii) введення вказаному пацієнту в перший день першої дози дексаметазону, неефективної проти нудоти і блювання при введенні окремо, але ефективної проти нудоти і блювання при введенні в поєднанні зі вказаними нетупітантом і палоносетроном, де вказана перша доза містить від 50 до 70 % мінімальної ефективної дози при введенні окремо; і

30 (iv) якщо пацієнта піддають високоеметогенній хіміотерапії, введення вказаному пацієнту на другий, третій і четвертий другої дози дексаметазону, неефективної проти нудоти і блювання при введенні окремо, але ефективної проти нудоти і блювання при введенні в поєднанні зі вказаним нетупітантом, де вказана друга доза містить від 40 до 60 % мінімальної ефективної дози при введенні окремо на другий, третій і четвертий день.

Для даних основних варіантів здійснення передбачають різні підваріанти здійснення. Наприклад, нетупітант можна вводити у вигляді вільної основи або її фармацевтично прийнятної солі, але переважно вводити у вигляді вільної основи. Крім того, нетупітант переважно вводити в кількості в діапазоні від приблизно 50 до приблизно 500 мг, від приблизно 200 до приблизно 400 мг, і переважно приблизно 300 мг на основі маси вільної основи. Переважним шляхом введення нетупітанту є пероральний. Відносно зв'язування з рецепторами NK₁ нетупітант, переважно, зв'язується щонайменше з 80 або навіть 85 % рецепторів NK₁ в смугастому тілі через сімдесят дві години після введення. Через дев'яносто шість годин після введення нетупітант, переважно, зв'язується з менше ніж 70, 60, 50 або навіть 40 % вказаних рецепторів NK₁.

45 Всі способи за даним винаходом ефективні при лікуванні або запобіганні нудоті і блюванню, що викликається різними подіями, включаючи викликані хіміотерапією нудоту і блювання ("CINV") при помірно- або високоеметогенній хіміотерапії, викликані променевою терапією нудоту і блювання ("RINV") і післяопераційну нудоту і блювання ("PONV"). Переважно спосіб здійснюють незадовго до події, що викликає нудоту (тобто не більше ніж за 1 або 2 години до події). Способи можна застосовувати для лікування нудоти і блювання протягом гострої фази нудоти або протягом відстроченої фази.

Лікарські засоби, що визначаються окремими варіантами здійснення можна вводити по будь-якій прийнятній схемі дозування, як добре відомо в даній галузі, але в переважному варіанті здійснення нетупітант, антагоніст 5-HT₃ і стероїд вводять перорально. Переважна пероральна доза палоносетрону знаходиться в діапазоні від приблизно 0,075 до приблизно 1,0 мг або від приблизно 0,25 до приблизно 0,75 мг, але, переважно, становить приблизно 0,5 мг. Переважна пероральна доза нетупітанту знаходиться в діапазоні від приблизно 50 до 500 мг або від приблизно 200 до приблизно 400 мг, але, переважно, становить приблизно 300 мг. Переважна доза кортикостероїду, переважно, дексаметазону, становить 12 мг, що вводиться перорально або за допомогою ін'єкції в перший день лікування, і 8 мг, що вводиться перорально або за допомогою ін'єкції на другий, третій і четвертий день після вказаного лікування.

Крім того, потрібно розуміти, що нетупітант можна вводити в формі проліків, у разі чого винахід буде стосуватися способу лікування за допомогою індукції рівнів нетупітанту в плазмі, і в кожному випадку рівень нетупітанту в плазмі, що індукується введенням проліків, буде відповідати рівню, що досягається введенням нетупітанту або його фармацевтично прийнятної солі в дозах і шляхами введення, що описуються в цьому документі.

Фармацевтичні композиції

Можна розробляти різні фармацевтичні композиції, що застосовуються для поєднань, що описуються в цьому документі. Композицію можна вводити прийнятним шляхом, наприклад, перорально, парентерально або внутрішньовенно, в рідкій або твердій формі.

Переважними способами введення активних сполук є ін'єкційний і/або пероральний. Дані композиції, як правило, будуть включати інертний розріджувач або істивний носій. Їх можна брати в желатинові капсули (для перорального застосування), або пресувати в таблетки (для перорального або букального застосування) або складати в пастилки (для букального застосування). У даних цілях активну сполуку можна включати в ексципієнти і застосовувати в формі таблеток, пастилок або капсул. Як частину композиції можна включати фармацевтично сумісні зв'язувальні засоби і/або допоміжні засоби.

Таблетки, пілюлі, капсули, пастилки і т. п. можуть містити будь-який з наступних інгредієнтів або сполуки схожої природи: зв'язувальний засіб, такий як мікрокристалічна целюлоза, трагакантова камедь або желатин; ексципієнт, такий як крохмаль або лактоза, засіб для поліпшення розкладання, такий як альгінова кислота, примогель або кукурудзяний крохмаль; мастильний засіб, такий як стеарат магнію або Sterotes; глідант, такий як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, такий як сахароза або сахарин; або ароматизатор, такий як перцева м'ята, метилсаліцилат або ароматизатор апельсина. Якщо стандартна лікарська форма є капсулою, в доповнення до матеріалу вказаного вище типу вона може містити рідкий носій, такий як жирне масло. Крім того, стандартні лікарські форми можуть містити різні інші матеріали, що модифікують фізичну форму одиниці дозування, наприклад, покриття цукром, шелаком або іншими ентеральними засобами.

Сполуку можна вводити як компонент еліксиру, суспензії, сиропу, пластинки, пероральної плівки, що розпадається, пероральної таблетки, що розпадається, жувальної гумки або т. п. В доповнення до активних сполук сироп може містити сахарозу як підсолоджувач і конкретні консерванти, барвники (dyes), і барвники (colorings) і ароматизатори.

Розчини або суспензії, що застосовуються для ін'єкції, можуть включати наступні компоненти: стерильний розріджувач, такий як вода для ін'єкцій, фізіологічний розчин, жирні масла, поліетиленгліколі, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники; антибактерійні засоби, такі як бензиловий спирт або метилпарабени; антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота або бісульфіт натрію; хелатуючі засоби, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота; буфери, такі як ацетати, цитрати або фосфати, і засоби для регуляції тонічності, такі як хлорид натрію, маніт і декстроза. Препарат для ін'єкцій можна брати в ампули, заздалегідь наповнені шприци або посудини для багаторазового введення, зроблені зі скла або пластику.

Комбіновані пероральні лікарські форми

Як вказано вище, винахід стосується різноманітних комбінованих пероральних лікарських форм палонсетрону і антагоніста NK_1 , які легко можна модифікувати залежно від терапевтичного призначення і вони не представляють проблем зі стабільністю і деградацією. У переважному варіанті здійснення винахід стосується капсули для перорального введення, зробленої з твердої зовнішньої оболонки, в якій знаходяться одна або декілька таблеток антагоніста NK_1 і одна або декілька желатинових капсул палонсетрону. Кінцеву капсулу, і таблетку (таблетки) і желатинову капсулу (капсули), капсули, що знаходяться всередині оболонки, переважно, всі складають як лікарські форми з негайним вивільненням. Нетупітант, і касопітант і їх фармацевтично прийнятні солі є особливо переважними антагоністами NK_1 для комбінованих пероральних лікарських форм по даному винаходу.

У той час як переважно складати антагоніста NK_1 в твердій таблетці, потрібно розуміти, що його можна складати в будь-якій твердій формі, що підходить для перорального введення, включаючи, наприклад, таблетку або капсулу (тверду або желатинову). У переважному варіанті здійснення антагоніста NK_1 складають в таблетці. Кількість одиниць антагоніста NK_1 , що містяться всередині комбінованої лікарської форми, може складати, наприклад, від 1 до 10, від 1 до 5 або від 1 до 3. Одиниці нетупітанту всередині комбінованої лікарської форми можуть містити приблизно від 50 до 500 мг нетупітанту в сукупності, переважно, від 100 до 350 мг. Переважно, кожна одиниця нетупітанту містить від 50 до 200 мг нетупітанту, більш переважно - 100 до 150 мг нетупітанту, і найбільш переважно - 100 або 150 мг нетупітанту.

Палоносетрон також можна складати в будь-якій твердій формі, що підходить для перорального введення, хоч переважно складати його як желатинову капсулу. Необмежувальні приклади прийнятих желатинових капсул палоносетрону надають в публікації PCT WO 2008/049552, зміст якої, таким чином, включений як посилання. Кількість одиниць палоносетрону всередині комбінованої лікарської форми може складати, наприклад, від 1 до 5, від 1 до 3 або тільки 1. Кожна з одиниць палоносетрону всередині комбінованої лікарської форми може містити приблизно від 0,01 до 5,0 мг палоносетрону, переважно, від 0,1 до 1,0 мг палоносетрону в сукупності. Переважно, кожна одиниця палоносетрону буде містити від 0,1 до 1,0 мг палоносетрону, найбільш переважно - приблизно 0,25, 0,5, 0,75 або 1,0 мг палоносетрону.

На фіг. 1 представлений приклад варіанту здійснення комбінованої пероральної лікарської форми палоносетрону і нетупітанту. Лікарська форма 10 містить тверду зовнішню оболонку з двох частин, що включає корпус 20 і кришку 22. Лікарська форма 10 містить одну желатинову капсулу палоносетрону 30 (що, переважно, містить 0,5 мг палоносетрону) і три таблетки нетупітанту 40 (переважно, кожна з яких містить 100 мг нетупітанту).

Тверда зовнішня оболонка

Тверду зовнішню оболонку за даним винаходом можна отримувати з будь-якого фармацевтично прийнятого матеріалу, що розчиняється в рідині шлунка. Переважні матеріали для твердої зовнішньої оболонки включають, наприклад, желатин, целюлозу, крохмаль або гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC). У конкретному варіанті здійснення винаходу тверда зовнішня оболонка має максимальну кисневу проникність. Переважно, киснева проникність складає менше ніж приблизно $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$, $5,0 \times 10^{-5}$ або навіть $2,0 \times 10^{-5}$ мл·см/(см²·24 години атм.).

Тверда зовнішня оболонка може бути суцільною конструкцією. Альтернативно, тверда зовнішня оболонка може бути твердою капсулою з двох частин.

Желатинова капсула

Желатинова капсула, що застосовується для палоносетрону, переважно, містить м'яку зовнішню оболонку і рідку внутрішню композицію наповнювача, що містить гідрохлорид палоносетрону. Необмежувальні приклади прийнятих желатинових капсул палоносетрону надають в публікації PCT WO 2008/049552, зміст якої, таким чином, включений як посилання.

М'яка зовнішня оболонка желатинової капсули може містити будь-який тип матеріалу, що розчиняється в рідині шлунка. Переважні матеріали для м'якої зовнішньої оболонки включають, наприклад, желатин, целюлозу, крохмаль або гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC). Желатинова капсула може додатково містити ексципієнти для оболонки, такі як гліцерин, сорбіт і барвники/замутнювачі, такий як діоксид титану. Желатинова капсула може додатково містити розчинники, такі як очищена вода. У конкретних варіантах здійснення винаходу зовнішня оболонка має максимальну кисневу проникність, переважно, не більше ніж $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$, $5,0 \times 10^{-5}$ або навіть $2,0 \times 10^{-5}$ мл·см/(см²·24 год. атм). Прийнятні желатинові капсули включають овальну желатинову оболонку капсули 1,5, що виробляється Catalent Pharma Solutions.

Рідкий наповнювач, переважно, складається, переважно, з одного або декількох ліпофільних компонентів в кількості від 50 % мас. до 99 % мас., переважно - від 75 % мас. до 98 % мас. Переважні ліпофільні компоненти включають, наприклад, моно- і дигліцериди жирних кислот, особливо, включаючи моно- і дигліцериди каприлової/капринової кислоти. Рідкий наповнювач також може містити гліцерин, переважно, в кількості від 1 до 15 % мас., більш переважно - від 2 до 10 % мас. В одному з переважних варіантів здійснення і оболонка, і композиція внутрішнього наповнювача містять гліцерин. В іншому переважному варіанті здійснення рідкий наповнювач містить приблизно 0,25, 0,50, 0,75 мг або більше палоносетрону як гідрохлориду палоносетрону.

Композиція наповнювача може містити різні засоби для полегшення переходу палоносетрону з лікарської форми в рідині шлунково-кишкового тракту таким чином, що палоносетрон може швидше вратися в кровотік. Наприклад, рідка композиція наповнювача може містити поверхнево-активну речовину, оптимально, в кількості від 0,1 % мас. до 6 % мас., від 0,5 % мас. до 5 % мас. або від 1,0 % мас. до 3,0 % мас. Переважно, рідка композиція наповнювача містить більше ніж 0,1, 0,5, або 1,0 % мас. поверхнево-активної речовини і менше ніж 10, 8, 5, 4 або навіть 4 % мас. поверхнево-активної речовини. Особливо переважною поверхнево-активною речовиною є полігліцерилолеат.

Альтернативно або додатково, засоби перенесення для наповненої рідиною капсули можуть включати воду, що утворює єдину фазу або мікроемульсію з іншими рідкими інгредієнтами на основі ексципієнтів. Переважно, рідка композиція наповнювача містить від 0,05 % мас. до 30 %

мас. води, від 1 % мас. до 20 % мас. води або від 2 % мас. до 10 % мас. води. Переважно рідкий наповнювач містить більше ніж 0,1, 0,5 або 1,0 % мас. води і менше ніж 20, 15, 10, 8 або 5 % мас. води.

5 Активний засіб, що переважно є гідрохлоридом палоносетрону, переважно присутній в композиції наповнювача в кількості в діапазоні від 0,01 до 10,0 % мас., від 0,05 до 5,0 % мас. або від 0,1 % мас. до 2,0 % мас. Альтернативно, зокрема, виявляли стабільні складі, де концентрація палоносетрону перевищує 0,3 %, переважно, в концентрації не більше ніж 1 % мас.

Таблетка

10 Таблетки за даним винаходом можуть включати від 20 до 95 % мас. антагоніста NK₁ (переважно, нетупітанту) і, переважно, містять від 60 до 80 % мас. нетупітанту. Крім того, таблетки можуть містити розріджувачі, розпушувачі, поверхнево-активні речовини, зв'язувальні засоби, гліданти і/або мастильні засоби. У конкретному варіанті здійснення таблетка містить від 5 до 25 % мас. мікрокристалічної целюлози. Мікрокристалічна целюлоза може функціонувати як розріджувач і розпушувач і переважно, становить 15 % мас. таблетки. Іншим прийнятним розпушувачем є кроскармеллоза натрію, яка може бути присутньою в таблетці в кількості від 1 до 15 5 % мас., переважно - 2 % мас. Прийнятним зв'язувальним засобом для застосування в таблетці є полівінілпіролідон, який може бути присутнім в таблетці в кількості від 1 до 10 % мас. таблетки, і переважно 5 % мас. Прийнятним глідантом для застосування в таблетці є колоїдний діоксид кремнію, який може бути присутнім в таблетці в кількості 2 % мас. Прийнятні мастильні засоби для застосування в таблетці включають стеарилфумарат натрію і стеарат магнію, які можуть бути присутніми в таблетці в кількості 0,7 % мас. і 0,35 % мас., відповідно.

Застосування комбінованих пероральних лікарських форм

25 Винахід додатково стосується способу лікування нудоти, який включає пероральне введення пацієнту, що страждає нудотою, або схильному до ризику нудоти, лікарської форми за даним винаходом. У додаткових варіантах здійснення винахід стосується способів лікування нудоти введенням однієї або декількох лікарських форм, що описуються в цьому документі. Переважно, лікарську форму вводять незадовго до події, що викликала нудоту (тобто не більше ніж за 2 години до події). Нудота може бути нудотою гострої фази (тобто нудотою, що відчувається протягом приблизно 24 годин після події, що викликає нудоту) або відстроченою нудотою (тобто нудотою, що відчувається після гострої фази, але протягом семи, шести, п'яти або чотирьох днів після події, що викликає нудоту). Нудота може бути нудотою і блюванням, що викликається хіміотерапією ("CINV") при помірно- або високоеметогенній хіміотерапії, нудотою і блюванням, що викликаються променевою терапією ("RINV") або післяопераційною нудотою і блюванням ("PONV").

ПРИКЛАДИ

40 Наступні приклади застосовують для надання фахівцям в даній галузі повного опису і опису отримання і оцінок сполук, заявленого в цьому документі, і призначені виключно для прикладу винаходу і не призначені для обмеження об'єму того, що автори винаходу розглядають як свій винахід. Робили спроби забезпечення точності відносно чисел (наприклад, кількостей, температури і т.д.), але необхідно пояснювати деякі помилки і відхилення. Якщо не указано інакше, частини є масовими частинами, температуру виражають в °C або як кімнатну температуру, і тиск є атмосферним або близьким до нього.

ПРИКЛАД 1 - ОТРИМАННЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

45 У переважному варіанті здійснення поєднання вводять в капсульній пероральній лікарській формі, де в капсулі знаходяться одна або декілька желатинових капсул палоносетрону і одна або декілька твердих таблеток нетупітанту. У наведеній нижче таблиці 1 описують типовий склад желатинової капсули, що містить 0,5 мг палоносетрону, що підходить для включення в таку тверду зовнішню оболонку.

50

Таблиця 1

Типовий склад желатинової капсули

Інгредієнт	Приблизна кількість (мг/капсулу)	Функція
Повний склад		
Палоносетрон HCl	0,56 ¹	Активна сполука
Моно- і дигліцериди каприлової/капринової кислоти (Camrul MCM)	62,19	Розчинник
Гліцерин, безводний, USP/Ph Eur	3,37	Пластифікатор
Полігліцерилолеат, USP/Ph Eur	0,87	Поверхнево-активна речовина
Очищена вода, USP/Ph Eur	2,94	Допоміжний розчинник
Бутильований оксіанізол (BHA), NF/Ph Eur	0,07	Антиоксидант
Азот	-	
Теоретична маса наповнювача	70,00 мг	
Оболонка желатинової капсули, овальна 1,5 (Catalent Pharma Solutions) ²		
Желатин (тип 195), NF/Ph Eur	-	Оболонка
Суміш 50/50 sorbitol special і гліцерину	-	Пластифікатор
Діоксид титану, USP/Ph Eur	-	Барвник/замутнювач
Очищена вода, USP/Ph Eur	-	Розчинник
¹ Відповідає 0,50 мг вільної основи ² Кількісна композиція оболонки капсули є власністю Catalent Pharma Solutions		

У наведеній нижче таблиці 2 описують типовий склад таблетки, що містить 100 мг нетупітанту, що підходить для включення в тверду оболонку.

5

Таблиця 2

Типовий склад таблетки

Інгредієнт	Приблизна кількість (мг/таблетка)	Функція
Нетупітант, подрібнений	100	Активна сполука
Мікрокристалічна целюлоза рН 101	20,5	Розріджувач і розпушувач
Складний ефір сахарози і лауринової кислоти	10,0	Поверхнево-активна речовина
Полівінілпіролідон К 30	7,0	Зв'язувальна речовина
Кроскармелоза натрію	3,0	Розпушувач
Колоїдний діоксид кремнію	3,0	Глідант
стеарилфумарат натрію	1,0	Мастильний засіб
стеарат магнію	0,5	Мастильний засіб
Загальна маса	145 мг	

ПРИКЛАД 2 - ФАРМАКОКІНЕТИКА КОМБІНОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Мета

10 Ефекти палоносетрону на фармакокінетику (РК) нетупітанту і ефекти нетупітанту на РК палоносетрону оцінювали на здорових добровольцях.

Способи

15 Проводили рандомізоване, відкрите, тристороннє перехресне дослідження. Кожний індивідуум брав участь в 3 періодах лікування, кожний з яких продовжувався приблизно 12 днів (з дня 1 по день 11). Періоди лікування розділяли періодами вимивання не менш, ніж 14 днів (між днями 1 будь-яких 2 послідовних періодів лікування).

Досліджували наступні способи лікування:

Спосіб лікування А: пероральний нетупітант 450 мг, що вводиться в однократній дозі трьох капсул по 150 мг.

5 Спосіб лікування В: пероральний палоносетрон 0,75 мг і пероральний нетупітант 450 мг, що вводиться одночасно як три капсули по 150 мг нетупітанту з подальшою 1 капсулою 0,75 мг палоносетрону.

Спосіб лікування С: пероральний палоносетрон 0,75 мг, що вводиться в однократній дозі як одна капсула 0,75 мг.

10 Дози вводили натщесерце. Індивідууми голодували протягом ночі приблизно 10 годин. Однак дозволяли воду за 1 годину до введення дози. Споживання їжі дозволяли через 4 години після введення дози і воду дозволяли за бажанням через 1 годину після введення дози.

15 Дози вводили індивідууму у вертикальному положенні. Індивідуум залишався у вертикальному положенні протягом 4 годин після введення дози. Капсули проковтували цілком з 250 мл водопровідної води кімнатної температури. Здійснювали повторні забори крові для аналізу РК (для нетупітанту і/або палоносетрону).

Результати

20 Первинними показниками РК, що оцінюються для нетупітанту і палоносетрону, були максимальна концентрація, що спостерігається в плазмі (C_{max}), площа під кривою концентрації в плазмі відносно часу від часу нуля до часової точки останнього забору (t), що визначається кількісно (AUC_{0-t}), і площа під кривою концентрації в плазмі відносно часу від часу нуля до нескінченності (AUC_{0-inf}). Повторними оцінюваними показниками РК були кінцевий час напіввиведення ($t_{1/2,z}$) і час, коли спостерігали максимальну концентрацію в плазмі (t_{max}). Результати наведені нижче в таблицях 3 і 4, а також на фіг. 2 і 3.

Таблиця 3

Коротка характеристика фармакокінетичних параметрів нетупітанту

Параметр	Нетупітант 450 мг	Палоносетрон 0,75 мг + Нетупітант 450 мг
AUC_{0-t} [год.*мкг/л]	22808 (7270)	22775 (10064)
AUC_{0-inf} [год.*мкг/л]	25927 (10156)	26241 (13219)
C_{max} [мкг/л]	650,2 (257,8)	659,7 (325,7)
t_{max} (год.)	4,50 (3,00;24,00)	4,50 (3,00;23,95)
$t_{1/2,z}$ (год.)	71,81 (37,10;261,61)	78,31 (50,17;196,13)

Представлені середнє і SD, крім t_{max} і $t_{1/2}$, для яких представлені медіана і діапазон

25

Як можна бачити з наведеної нижче таблиці 4, палоносетрон демонстрував кращий фармакокінетичний профіль при поєднанні з нетупітантом на відміну від палоносетрону, що вводиться в однократній дозі, наприклад, велика AUC, велика C_{max} , більш короткий t_{max} (медіана t_{max} складала на 0,5 години менше після введення палоносетрону в поєднанні з нетупітантом) і більше $t_{1/2,z}$.

30

Таблиця 4

Коротка характеристика фармакокінетичних параметрів палоносетрону

Параметр	Палоносетрон 0,75 мг	Палоносетрон 0,75 мг + Нетупітант 450 мг
AUC_{0-t} [год.*мкг/л]	67415 (19554)	74230 (24866)
AUC_{0-inf} [год.*мкг/л]	70813 (20415)	77254 (25402)
C_{max} [мкг/л]	1638,4 (415,5)	1863,1 (487,1)
t_{max} (год.)	5,02 (4,00;8,00)	4,50 (3,00; 6,02)
$t_{1/2,z}$ (год.)	34,73 (19,61;70,46)	36,91 (20,23; 56,08)

Представлені середнє і SD, крім t_{max} і $t_{1/2}$, для яких представлені медіана і діапазон

ПРИКЛАД 3: ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НЕТУПІТАНТУ + ДЕКСАМЕТАЗОНУ

У даному дослідженні оцінювали ефект нетупітанту на фармакокінетику дексаметазону, що вводиться перорально. Воно було рандомізованим, відкритим, трьохстороннім перехресним дослідженням із застосуванням дизайну квадрата Юдена, де індивідуумам вводили тільки дексаметазон або пероральний нетупітант 100 мг, 300 мг або 450 мг, кожний з дексаметазоном. Нетупітант вводили перорально тільки в день 1. Схема лікування дексаметазоном при кожному способі лікування являла собою 20 мг перорально в день 1 з подальшими 8 мг перорально кожні 12 годин з дня 2 до дня 4. Дев'ятнадцять індивідуумів (12 чоловіків і 7 жінок) завершили дослідження (тобто всі 3 періоди лікування).

Середні концентрації дексаметазону в плазмі були більш високими, коли дексаметазон вводили спільно з нетупітантом (фігура 4). Мабуть, підвищення залежить від впливу нетупітанту.

AUC_{0-24} (день 1) дексаметазону підвищувалася в 1,5, 1,7 і 1,8 разів при спільному введенні з 100, 300 і 450 мг нетупітанту, відповідно. AUC_{24-36} (день 2) дексаметазону підвищувалася в 2,1, 2,4 і 2,6 разів, і AUC_{84-108} і AUC_{84-inf} (день 4) підвищувалися в 1,7, 2,4 і 2,7 разів при спільному введенні з 100, 300 і 450 мг нетупітанту, відповідно. Спільне введення з нетупітантом лише трохи підвищувало C_{max} дексаметазону в день 1 (підвищення в 1,1 рази при спільному введенні з 100 і 300 мг нетупітанту, відповідно, і підвищення в 1,2 рази при спільному введенні з 450 мг нетупітанту). C_{max} в день 2 і день 4 підвищувалася приблизно в 1,7 у індивідуумів, яким вводили нетупітант. C_{min} дексаметазону в дні 2-4 підвищувалася приблизно в 2,8, 4,3 і 4,6 разів при спільному введенні з 100, 300 і 450 мг нетупітанту, відповідно. Це чітко показує, що спільне введення нетупітанту і дексаметазону підвищує біодоступність дексаметазону і забезпечує краще терапевтичне вікно для дексаметазону.

ПРИКЛАД 4: ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАПОВНЕННЯ РЕЦЕПТОРІВ НЕТУПІТАНТОМ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПЕТ

Воно було рандомізованим дослідженням без контролю плацебо за допомогою позитронно-емісійної томографії (PET) із застосуванням ^{11}C -GR205171 як мітки на 6 здорових добровольцях чоловічої статі (2 на рівень дози), що отримували однократні дози нетупітанту (100, 300 або 450 мг), для дослідження ступеня заповнення рецепторів NK_1 в головному мозку людини і для визначення відношення між концентрацією нетупітанту в плазмі і заповненням рецепторів NK_1 (RO).

Передбачуваного високого NK_1 -RO (90 % або вище), близького до очікуваної C_{max} (6 годин після введення дози), досягали для смугастого тіла, потиличної кори, лобної кори і передньої поясної кори у 3 з 6 індивідуумів, 1 з яких отримував 300 мг, і 2 отримували 450 мг нетупітанту як однократну пероральну дозу.

Всі дози демонстрували відносно тривалу тривалість блокади рецепторів NK_1 , і зниження з плином часу було доза-залежним. У групі з дозою 100 мг 4 з 6 областей все одно мали середнє NK_1 -RO більше ніж 70 % через 96 годин після введення дози. У групі з найвищою дозою (450 мг) 5 з 6 областей мали середнє NK_1 -RO 80 % або вище через 96 годин після введення дози. Порівняння результатів груп з дозами (100 мг, 300 мг і 450 мг) показало послідовне, але невелике підвищення NK_1 -RO з підвищенням дози нетупітанту (фігура 5).

ПРИКЛАД 5: ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

У дослідженні фази 2 оцінювали три однократні дози нетупітанту в поєднанні з палонсетроном і дексаметазоном в порівнянні з палонсетроном окремо і дексаметазоном для отримання інформації про діапазон доз для нетупітанту, що застосовується з пероральним палонсетроном у вибірці пацієнтів з CINV.

Метою дослідження було порівняння ефективності і безпеки трьох однократних пероральних доз нетупітанту в поєднанні з пероральним палонсетроном і що вводяться з дексаметазоном проти перорального палонсетрону окремо, що вводиться з дексаметазоном (без нетупітанту) для запобігання викликаній високоеметогенною хіміотерапією (НЕС) нудоті і блюванню. Схвалену FDA схему лікування пероральним апрепітантом, що вводиться з внутрішньовенним ондансетроном і дексаметазоном, включали в дослідження як активний препарат порівняння в дослідницьких цілях. Схвалену FDA дозу перорального палонсетрону 0,5 мг застосовували в даному дослідженні в кожній відповідній групі лікування.

Воно було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим контрольованим з допомогою двох плацебо, стратифікованим дослідженням в паралельних групах. Випадковим чином відбирали прийнятних пацієнтів (стратифікованих за статтю) в одну з наступних груп лікування:

- Група 1 - 0,5 мг перорального палоносетрону в день 1 (зі стандартною схемою лікування пероральним дексаметазоном: 20 мг в день 1 і 8 мг BID з дня 2 до дня 4)
 - Група 2 - 100 мг перорального нетупітанту і 0,5 мг перорального палоносетрону в день 1 (з коректованою схемою лікування пероральним дексаметазоном*: 12 мг в день 1 і 8 мг щоденно з дня 2 до дня 4)
 - Група 3 - 200 мг перорального нетупітанту і 0,5 мг перорального палоносетрону в день 1 (з коректованою схемою лікування пероральним дексаметазоном*: 12 мг в день 1 і 8 мг щоденно з дня 2 до дня 4)
 - Група 4 - 300 мг перорального нетупітанту і 0,5 мг перорального палоносетрону в день 1 (з коректованою схемою лікування дексаметазоном*: 12 мг в день 1 і 8 мг щоденно з дня 2 до дня 4)
 - Група 5 - 125 мг перорального апрепітанту і внутрішньовенного ондансетрону 32 мг (обидва в день 1), потім 80 мг перорального апрепітанту в день 2 і День 3 (всі з коректованою схемою лікування пероральним дексаметазоном: 12 мг в день 1 і 8 мг щоденно з дня 2 до дня 4)
- Крім того, на основі результатів, представлених в Grunberg et al., Support Cancer Care (2009) 17:589-594 з метою порівняння в аналіз додавали групу 6:
- Група 6 285 мг перорального апрепітанту, і 20 мг перорального дексаметазону і 0,2 мг внутрішньовенного палоносетрону (все в день 1), потім 80 мг перорального апрепітанту.

5 Первинним кінцевим показником ефективності була частка повних відповідей (що визначається як відсутність епізодів нудоти, відсутність необхідності резервної терапії) протягом 120 годин після початку застосування високоеметогенної хіміотерапії. Вторинними кінцевими показниками ефективності були:

- Повна відповідь в інтервалі 0-24 годин (гостра фаза); і в інтервалі 25-120 годин (відстрочена фаза);
- 10 - Повний захист (що визначається як відсутність нудоти, відсутність необхідності резервної терапії, відсутність значної нудоти); загальний контроль (що визначається як відсутність нудоти, відсутність необхідності резервної терапії і відсутність нудоти); відсутність нудоти (максимальний VAS <5 мм); відсутність значної нудоти (максимальний VAS <25 мм); відсутність необхідності резервної терапії; відсутність нудоти. Дані кінцеві показники оцінювали в інтервалі
- 15 0-120 годин (загальному), гострій і відстроченій фазі.
- Час до першого епізоду нудоти, час до першого застосування резервної терапії, час до відмови лікування (на основі часу до першого епізоду нудоти або часу до першого застосування резервної терапії, незалежно від того, що настало першим);
- Тяжкість нудоти протягом всього часу, в гострій і відстроченій фазах;
- 20 - Загальне задоволення пацієнта протиблювотною терапією за допомогою вимірювання VAS в кожний 24-годинний інтервал.

25 Частки повних відповідей наведені в таблиці 5. Процент пацієнтів з повною відповіддю через 0-120 годин після початку введення цисплатину становив 76,5 % в групі, де вводили тільки палоносетрон, і 87,4 %, 87,6 % і 89,6 % в групах, де вводили 100 мг, 200 мг і 300 мг нетупітанту, відповідно. Відмінності від палоносетрону окремо складали більше ніж 10 % (від 10,9 % до 13,2 %). Всі дози нетупітанту були статистично краще за палоносетрон окремо (p-value=0,004 для групи в поєднанні з 300 мг нетупітанту).

Таблиця 5

Частка повних відповідей протягом всього часу, гострої і відстроченої фаз: вибірка MFAS

Кінцевий показник ефективності	Палоно-сетрон окремо (n=136)	Палоно-сетрон + Нетупі-тант 100 мг (n=135)	Палоно-сетрон + Нетупі-тант 200 мг (n=137)	Палоно-сетрон + Нетупі-тант 300 мг (n=135)	Схема лікування апрепі-тантом (N=134)
CR, Загальна фаза, 0-120 год.					
Процент пацієнтів	76,5	87,4	87,6	89,6	86,6
Відмінність від палоносетрону окремо (%)		10,9	11,1	13,2	10,1
p-value (*)		0,018	0,017	0,004	0,027
CR, Гостра фаза, 0-24 год.					
Процент пацієнтів	89,7	93,3	92,7	98,5	94,8
Відмінність від палоносетрону окремо (%)		3,6	3,0	8,8	5,1
p-value (*)		0,278	0,383	0,007	0,114
CR, Відстрочена фаза 25-120 год.					
Процент пацієнтів	80,1	90,4	91,2	90,4	88,8
Відмінність від палоносетрону окремо (%)		10,2	11,1	10,2	8,7
p-value (*)		0,018	0,010	0,018	0,043

(*) p-value з логістичного регресійного аналізу, p-value апрепітанту з ретроспективного логістичного регресійного аналізу

У таблиці 6 наведені результати для основних вторинних кінцевих показників. У загальній фазі 76,5 % пацієнтів в групі, де вводили тільки палоносетрон, не відчували нудоту, в той час як в групах, де вводили в поєднанні з 100 мг, 200 мг і 300 мг нетупітанту, не відчували нудоту 87,4, 87,6, і 91,1 % пацієнтів, відповідно (p<0,05 для всіх доз).

Таблиця 6

Коротка характеристика вторинних показників ефективності: процент пацієнтів, вибірка MFAS

Кінцевий показник ефективності	Палоно-сетрон окремо (n=136)	Палоно-сетрон + Нетупі-тант 100 мг (n=135)	Палоно-сетрон + Нетупі-тант 200 мг (n=137)	Палоно-сетрон + Нетупі-тант 300 мг (n=135)	Схема лікування апрепі-тантом (N=134)	Палоно-сетрон + Апрепі-тант 285 мг (N=41)**
Відсутність нудоти						
Загальна фаза	76,5	87,4*	87,6*	91,1*	87,3*	
Гостра фаза	89,7	93,3	92,7	98,5*	94,8	
Відстрочена фаза	80,1	90,4*	91,2*	91,9*	89,6*	
Відсутність необхідності резервної терапії						
Загальна фаза	95,6	97,8	100	98,5	97,8	
Гостра фаза	97,8	99,3	100	100	100	
Відстрочена фаза	97,1	97,8	100	98,5	97,8	
Відсутність нудоти						
Загальна фаза	50,7	54,8	62,0	61,5	58,2	32
Гостра фаза	75,0	72,6	77,4	80,0	77,6	59
Відстрочена фаза	53,7	59,3	65,0	68,1*	60,4	41

Продовження таблиці 6

Відсутність значної нудоти						
Загальна фаза	79,4	80,0	86,1	89,6*	85,8	56
Гостра фаза	93,4	94,1	94,2	98,5*	94,0	79
Відстрочена фаза	80,9	81,5	89,8*	90,4*	88,1	59
Загальний контроль						
Загальна фаза	50,0	54,8	61,3	59,3	56,0	
Гостра фаза	71,3	71,9	76,6	80,0	74,6	
Відстрочена фаза	52,2	59,3	65,0*	65,9*	58,2	
Повний захист						
Загальна фаза	69,9	76,3	80,3*	83,0*	78,4	51
Гостра фаза	87,5	89,6	88,3	97,0*	89,6	76
Відстрочена фаза	73,5	80,0	87,6*	84,4*	82,1	66

* p-value <0,05 в порівнянні з палонсетроном окремо; p-value порівняння з апрепітантом обчислювали ретроспективним логістичним регресійним аналізом

** Як повідомляють в Grunberg et al., Support Cancer Care (2009) 17:589-594

ПРИКЛАД 7:

ПОРІВНЯЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ СХЕМИ ДОЗУВАННЯ АПРЕПІТАНТУ

- 5 У наступній таблиці 8 наведені результати, що спостерігаються для схеми дозування апрепітанту, як описано в схваленій FDA інструкції по застосуванню апрепітанту, що показують, зокрема, що апрепітант не чинить значного ефекту на нудоту. У таблиці 7 наведена схема дозування:

Таблиця 7

Режим лікування	День 1	Дні з 2 по 4
Апрепітант	125 мг апрепітанту PO 12 мг дексаметазону PO 32 мг ондансетрону I.V.	80 мг апрепітанту PO щоденно (тільки в дні 2 і 3) 8 мг дексаметазону PO щоденно (вранці)

10

Таблиця 8

Процент пацієнтів, що отримували високоеметогенну хіміотерапію, що відповідають на лікування. Група і фаза для дослідження 1 цикл 1

Кінцеві показники	Схема лікування апрепітантом (N=260) [†] %	Стандартна терапія (N=261) [†] %	p-Value
Первинний кінцевий показник			
Повна відповідь			
Загальна фаза [‡]	73	52	<0,001
Інші попередньо задані кінцеві показники			
Повна відповідь			
Гостра фаза [†]	89	78	<0,001
Відстрочена фаза	75	56	<0,001
Повний захист			
Загальна фаза	63	49	0,001
Гостра фаза	85	75	NS*
Відстрочена фаза	66	52	<0,001
Відсутність нудоти			
Загальна фаза	78	55	<0,001
Гостра фаза	90	79	0,001
Відстрочена фаза	81	59	<0,001

Відсутність нудоти			
Загальна фаза	48	44	NS**
Відстрочена фаза	51	48	NS**
Відсутність значної нудоти			
Загальна фаза	73	66	NS**
Відстрочена фаза	75	69	NS**

[†] N: кількість пацієнтів (старше за 18 років), що отримували цисплатин, досліджуваний лікарський засіб і проводили щонайменше одну оцінку ефективності після лікування

[‡] Загальна фаза: від 0 до 120 годин після лікування цисплатином

I Гостра фаза: від 0 до 24 годин після лікування цисплатином

II Відстрочена фаза: від 25 до 120 годин після лікування цисплатином

* Не було статистично значущим при порівнянні на множинні порівняння

Протягом всієї даної заявки посилаються на різні публікації. Таким чином, описи даних публікацій в повному об'ємі включені в дану заявку як посилання для більш повного опису рівня техніки, до якого належить даний винахід. Фахівцям в даній галузі буде очевидно, що можна здійснювати різні модифікації і варіанти даного винаходу без відступу від об'єму або суті винаходу. З урахуванням опису і практики по винаходу, що описується в цьому документі, фахівцям в даній галузі будуть очевидні інші варіанти здійснення винаходу. Потрібно розуміти, що описи і приклади вважають виключно прикладами з точним об'ємом і суттю винаходу, вказаним в формулі винаходу, що йде далі.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Спосіб лікування нудоти і блювання у пацієнта, що потребує цього, який включає:
 - оральне введення вказаному пацієнту від приблизно 0,25 до приблизно 0,75 мг палоносетрону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 200 до приблизно 400 мг нетупітанту або його фармацевтично прийнятної солі.
- Спосіб за п. 1, що включає оральне введення вказаному пацієнту приблизно 0,56 мг гідрохлориду палоносетрону, що відповідає приблизно 0,5 мг палоносетрону у вигляді вільної основи, і приблизно 300 мг нетупітанту у вигляді вільної основи.
- Спосіб за п. 1, який додатково включає введення приблизно 12 мг дексаметазону.
- Спосіб за п. 1 для лікування нудоти і блювання, викликаних хіміотерапією протягом 5 послідовних днів після високоеметогенної хіміотерапії або помірноеметогенної хіміотерапії.
- Пероральний лікарський засіб, який включає від приблизно 0,25 до приблизно 0,75 мг палоносетрону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 200 до приблизно 400 мг нетупітанту або його фармацевтично прийнятної солі.
- Пероральний лікарський засіб за п. 5, який включає приблизно 0,56 мг гідрохлориду палоносетрону, що відповідає приблизно 0,5 мг палоносетрону у вигляді вільної основи, і приблизно 300 мг нетупітанту у вигляді вільної основи.
- Пероральний лікарський засіб за п. 5 в формі капсули.
- Лікарська форма, яка вводиться перорально, у вигляді капсули, що містить:
 - зовнішню оболонку;
 - одну або декілька таблеток, що знаходяться всередині вказаної зовнішньої оболонки, кожна з яких містить нетупітант або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів; і
 - одну або декілька м'яких капсул, що знаходяться всередині зовнішньої оболонки, кожна з яких містить палоносетрон або його фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів,
 де лікарська форма включає (3S)-3-[(3aS)-1-оксо-2,3,3a,4,5,6-гексайдри-1H-бензо[de]ізохінолін-2-іл]-1-азоніабіцикло[2,2,2]октан-1-олат в кількості, що не перевищує 3 % мас.
- Пероральний лікарський засіб за п. 5, яка включає приблизно 0,56 мг гідрохлориду палоносетрону і приблизно 300 мг нетупітанту.
- Пероральний лікарський засіб за п. 5, яка включає приблизно 0,56 мг гідрохлориду палоносетрону і приблизно 300 мг нетупітанту, яка включає три 100 мг таблетки нетупітанту і одну желатинову капсулу гідрохлориду палоносетрону.

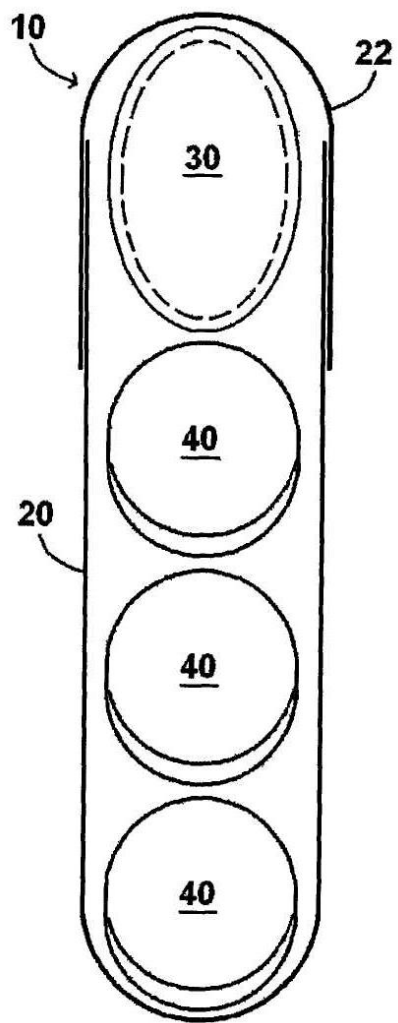
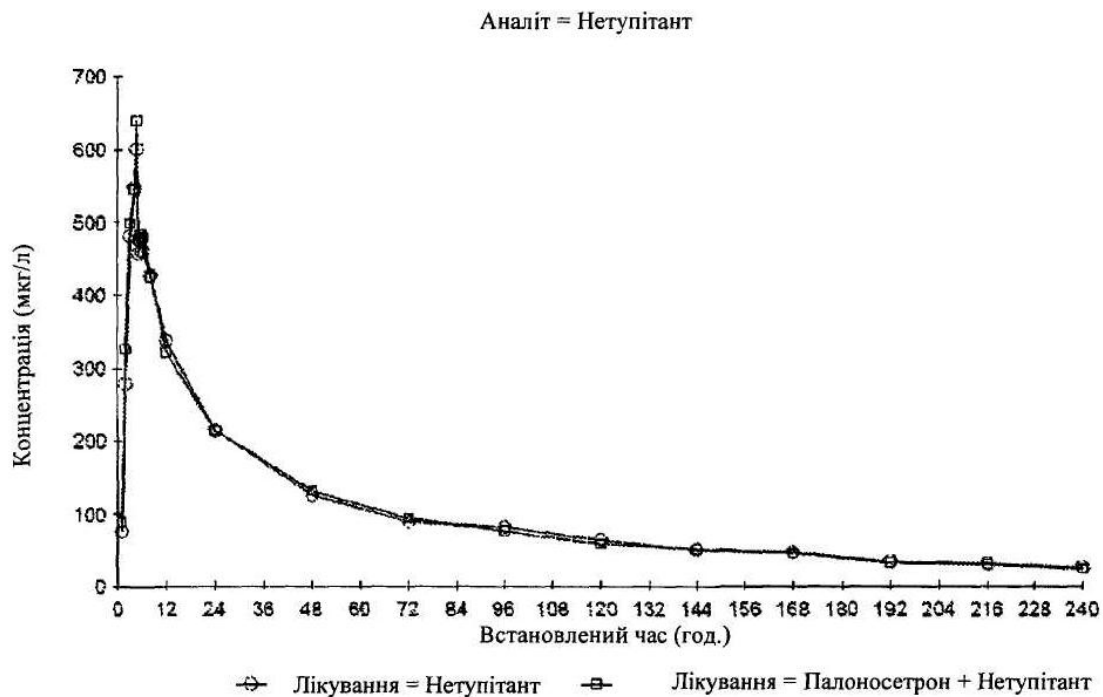
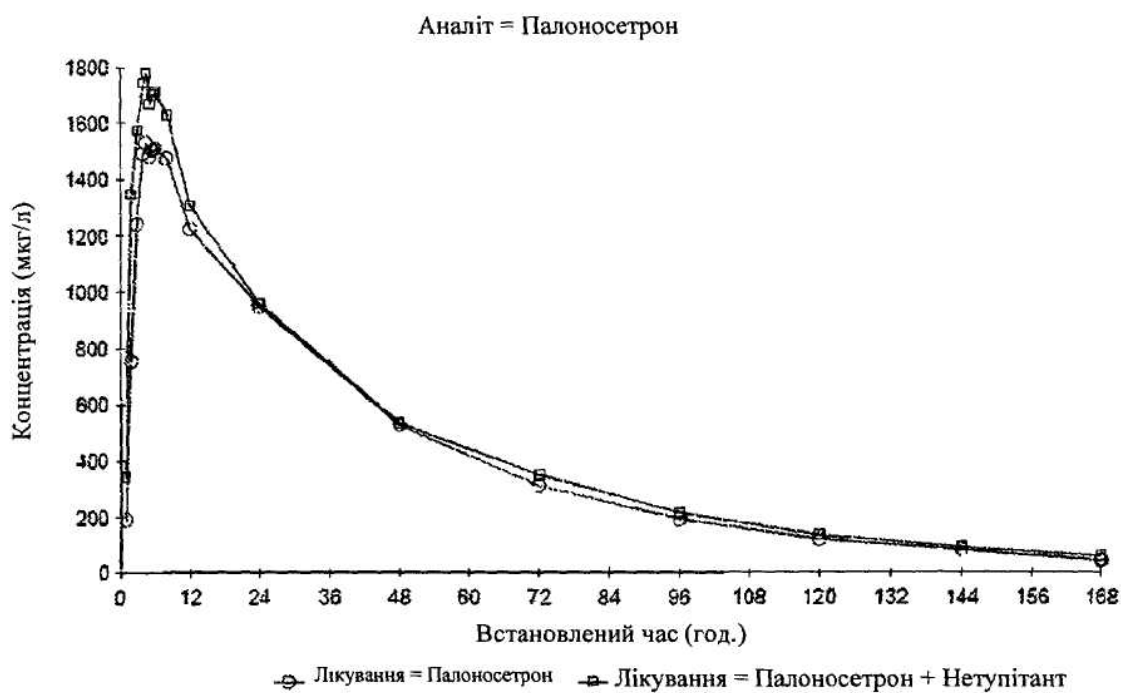


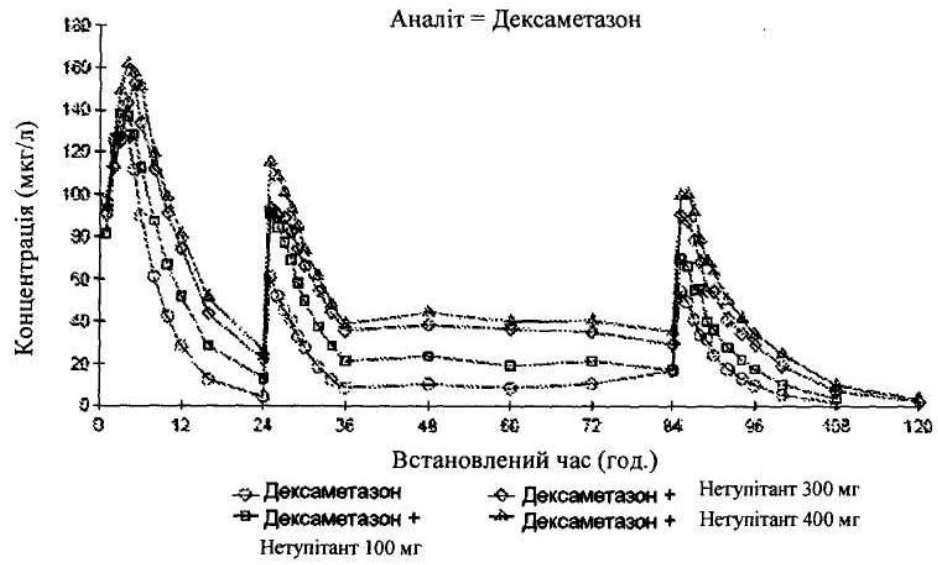
Fig.1



Фіг.2



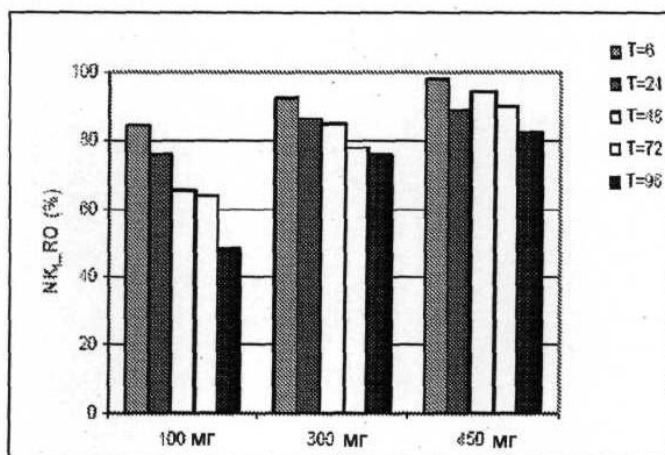
Фіг.3



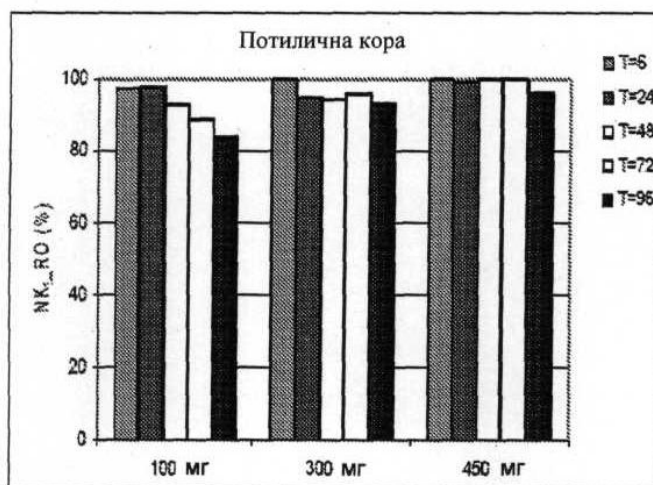
Середня концентрація дексаметазону в плазмі відносно часу, зі спільним введенням нетупітанту і без нього

Фіг.4

Смугасте тіло



Потилічна кора



Середнє заповнення рецепторів нейрокінінів (NKtRO) в смугастому тілі і потиличній корі, що досягається через 6, 24, 48, 72 і 96 годин після введення однократної пероральної дози 100, 300 і 450 мг нетупітанту (N=2 для кожної дози), дослідження із застосуванням ПЕТ.

Fig.5

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601