

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036605**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.27

(21) Номер заявки
201892837

(22) Дата подачи заявки
2017.06.01

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

**(54) ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ СБАЛАНСИРОВАННЫЙ СОСТАВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ,
ВКЛЮЧАЮЩИЙ ФОСНЕТУПИТАНТ**

(31) 62/345,942

(32) 2016.06.06

(33) US

(43) 2019.06.28

(86) PCT/EP2017/063268

(87) WO 2017/211663 2017.12.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХЕЛСИНН ХЕЛСКЕА СА (СН)

(72) Изобретатель:
**Вентурини Алесслио, Канелла Роберта
(ИТ)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) US-B1-8426450
RUZZA CHIARA ET AL.: "In vitro and in vivo
pharmacological characterization of Pronetupitant, a
prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist
Netupitant", PEPTIDES, vol. 69, 3 April 2015
(2015-04-03), pages 26-32, XP029245287, ISSN:
0196-9781, DOI:10.1016/J.PEPTIDES.2015.03.021,
abstract, page 26, column 1, paragraph 1, page 28,
column 2, paragraph 2, page 32, column 1, paragraph 2
US-A1-2006167072

(57) Изобретение относится к дозированным формам и составам для инъекций, содержащим фоснетупитант и его фармацевтически приемлемые соли, которые являются эффективными, химически стабильными и физиологически сбалансированными для обеспечения безопасности и эффективности.

036605 B1

036605 B1

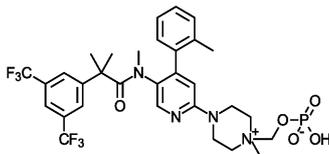
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к лиофилизированным и жидким дозированным формам и составам для инъекций, включающим фоснетупитант и его фармацевтически приемлемые соли, которые являются эффективными, химически стабильными и физиологически сбалансированными для обеспечения безопасности и эффективности.

Уровень техники

Фоснетупитант является антагонистом нейрокинаина-1 ("NK-1"), который разрабатывается фирмой Helsinn Healthcare SA, Lugano/Pazzallo Switzerland для лечения вызванными химиотерапией тошноты и рвоты. Активный фрагмент фоснетупитанта, нетупитант, одобрен в Соединенных Штатах Америки как Акинцео® в форме капсулы для перорального введения, которая содержит 300 мг нетупитанта и 0,5 мг палоносетрона в виде соли палоносетрона с HCl.

Фоснетупитант известен под химическим названием 4-(5-(2-(3,5-бис-(трифторметил)фенил)-N,2-диметилпропанамидо)-4-(о-толил)пиридин-2-ил)-1-метил-1-((фосфоноокси)метил)пиперазин-1-ия. Соединение имеет следующую химическую структуру в его кислотной форме/форме свободного основания:



Молекулярная масса соединения в форме свободного основания равна 688,6 г/моль. Молекулярная масса соли хлоридгидрохлорида равна 761,53 г/моль.

Способ получения фоснетупитанта описан в WO2013/082102. Согласно WO2013/082102 соединение было разработано отчасти для устранения связанных с инъекцией побочных эффектов, возникающих когда активный фрагмент соединения (нетупитант) вводят в форме свободного основания. В WO2013/082102 указано, что "разовую внутривенную дозу фоснетупитанта вводят внутривенно в дозе от примерно 10 до примерно 200 мг, от примерно 50 до примерно 150 мг, от примерно 75 до примерно 125 мг или примерно 100 мг в пересчете на массу компонента молекулы-нетупитанта". В предпочтительных составах для внутривенного введения фоснетупитант содержится при концентрации примерно 10 мг/мл, также в пересчете на массу активного фрагмента.

Для применения в клинической практике и для коммерческого распространения необходимы новые дозированные формы и составы, включающие фоснетупитант. Однако разработка таких составов является затруднительной вследствие разложения фоснетупитанта и некоторых затруднений, связанных с растворимостью. Как показано в WO2013/082102 (см. табл. 1), степень разложения соединения может являться существенной.

Также сложно разрабатывать содержащие фоснетупитант составы вследствие затруднений, связанных с биологической доступностью молекулы исходного соединения (нетупитант). Как указано в одобренной FDA (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) инструкции по применению Акинцео®, "происходит более чем пропорциональное дозе усиление системного воздействия при увеличении дозы от 10 до 300 мг и пропорциональное дозе усиление системного воздействия при увеличении дозы от 300 до 450 мг".

Другое затруднение возникает вследствие того, что фоснетупитант (хотя он и является лучше растворимым, чем нетупитант) остается умеренно растворимым соединением, поэтому для поддержания продукта в растворе во время приготовления, хранения и/или восстановления водой твердых форм необходимы специальные добавки, такие как поверхностно-активные вещества (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана и т.п.); кроме того, в соответствии с нормативными рекомендациями по технике безопасности желательно избегать использования этих веществ, как возможно являющихся вредными. Кроме того, во время проведения исследований с целью разработки, которые привели к настоящему изобретению, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что растворимость фоснетупитанта в растворах меняется нерегулярно и непредсказуемо в зависимости от незначительных изменений условий среды (например, концентрация, температура, значение pH, наличие добавок, таких как буферы, хелатные агенты и т.п.); авторы настоящего изобретения также обнаружили, что растворимость фоснетупитанта ухудшается вследствие его самопроизвольного превращения в обладающий меньшей растворимостью активный фрагмент (нетупитант) и/или обладающие меньшей растворимостью продукты разложения: способность таких продуктов к растворению может обеспечивать условия, отличающиеся от условий, необходимых для оптимизации растворимости фоснетупитанта. Таким образом, на общую растворимость фоснетупитанта влияет взаимосвязь разных степеней растворимости разных компонентов состава.

В соответствии с этим, объектом настоящего изобретения является разработка дозированных форм для инъекций, включающих фоснетупитант, предназначенных для лечения заболеваний, опосредуемых рецептором NK1, включая тошноту, рвоту и вызванные химиотерапией тошноту и рвоту.

Другим объектом настоящего изобретения является разработка составов для инъекций, включающих фоснетупитант, обладающих улучшенной стабильностью, растворимостью, меньшей разлагаемостью и улучшенной физиологической переносимостью.

Еще одним объектом настоящего изобретения являются способы получения составов для инъекций, включающих фоснетупитант, и методы применения таких составов для лечения заболеваний, модулируемых рецептором NK-1

Другим объектом настоящего изобретения является разработка составов, которые остаются стабильными и растворимыми при их восстановлении обычными средами для инъекций, такими как глюкоза и физиологический раствор.

Другим объектом настоящего изобретения является разработка составов, которые остаются стабильными и растворимыми при их приготовлении и/или хранении в виде растворов; или при их приготовлении и/или хранении в твердой форме; или при восстановлении их твердых форм обычными средами для инъекций, такими как глюкоза и физиологический раствор.

Дополнительным объектом настоящего изобретения является разработка способов получения составов, включающих фоснетупитант, которые обеспечивают защиту конечного состава от разложения.

Краткое изложение сущности изобретения

Авторы настоящего изобретения сделали несколько неожиданных открытий, которые позволили впервые получить лиофилизированные и жидкие составы для инъекций, включающие фоснетупитант, которые являются стабильными при хранении и не вызывают нежелательных, связанных с инъекцией, побочных эффектов. Путем тщательного обеспечения баланса концентраций нетупитанта и фоснетупитанта в составе и выбора подходящего значения pH конечного раствора или подходящих агентов, регулирующих значение pH конечного раствора, получен привлекательный состав, который остается стабильным в течение длительного времени и не вызывает связанных с инъекцией побочных реакций.

Поэтому в первом главном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтически стабильному составу для инъекций, включающему фоснетупитант и нетупитант при сбалансированном отношении количеств, в виде жидкого раствора или лиофилизированного порошка, содержащему: (a) от 95 до 99,99 мас.ч. фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли; и (b) от 0,01 до 5 мас.ч. нетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли; и (c) средства для регулирования значения pH для поддержания указанного сбалансированного отношения количеств. Если состав представляет собой водный раствор, в котором концентрация фоснетупитанта примерно равна 11,8 мг/мл (в пересчете на массу фоснетупитанта в форме свободного основания), то предпочтительно, если указанный фоснетупитант или его фармацевтически приемлемая соль полностью растворена в указанном составе. Средства для регулирования значения pH можно описать, как обеспечивающие значение pH (предпочтительно равного от 7 до 10), или как агенты, используемые для регулирования значения pH (предпочтительно, если в качестве подкисляющего агента используют хлористоводородную кислоту и в качестве подщелачивающего агента используют гидроксид натрия).

В другом главном варианте осуществления настоящее изобретение относится к жидкому раствору для инъекций, содержащему: (a) от 2,3 до 30 мг/мл фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания (b) необязательно от 5 до 30 мкг/мл палоносетрона или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания; (c) гидроксид натрия; (d) динатрий этилендиаминтетраацетат; (e) необязательно хлористоводородную кислоту; (f) маннит и (g) воду (q.s. - сколько требуется).

В другом главном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к лиофилизированному порошку для инъекций, который, когда его восстанавливают с обеспечением подходящего объема, содержит (a) от 2,3 до 30 мг/мл фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания; (b) необязательно от 5 до 50 мкг/мл палоносетрона или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания; (c) гидроксид натрия; (d) динатрий этилендиаминтетраацетат; (e) необязательно хлористоводородную кислоту и (f) маннит.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к содержащему одну разовую дозу составу, включающему фоснетупитант (жидкость или лиофилизированный порошок), содержащему примерно 235 мг фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания (соответствует 260 мг соли в случае хлоридгидрохлорида фоснетупитанта).

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу лечения рвоты у являющегося человеком субъекта, нуждающегося в таком лечении, путем внутривенного введения дозы, составляющей примерно 235 мг фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания фоснетупитанта.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам получения состава, обеспечивающих стабильный, безопасный и эффективный состав. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения жидкого состава для инъекций, содержащему фоснетупитант, включающему: (a) смешивание хлоридгидрохлорида фоснетупитанта с гидроксидом натрия в воде при основном значении pH с получением раствора; (b) уменьшение значения pH раствора путем добавления одного или большего количества кислых агентов, регулирующих pH; и (c)

необязательно смешивание раствора с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, один или большее количество кислых агентов, регулирующих рН, включают динатрий этилендиаминтетраацетат и/или хлористоводородную кислоту.

Дополнительные преимущества настоящего изобретения также описаны в приведенном ниже описании или их можно обнаружить при практическом осуществлении настоящего изобретения. Преимущества настоящего изобретения можно понять и обеспечить с помощью элементов и комбинаций, специально отмеченных в прилагаемой формуле изобретения. Следует понимать, что приведенное выше общее описание и приведенное ниже подробное описание являются лишь иллюстративными и разъясняющими, а не ограничивающими настоящее изобретение, определяющееся формулой изобретения.

Краткое описание чертежей

На прилагаемых чертежах, которые включены в настоящее описание и являются его частью, представлены несколько вариантов осуществления настоящего изобретения и вместе с настоящим описанием они предназначены для разъяснения принципов настоящего изобретения.

На фиг. 1 и 2 представлен типичный способ получения составов, предлагаемых в настоящем изобретении, подробно описанный в примере 4.

Подробное описание изобретения

Определения и использование терминов.

В настоящем описании приведены ссылки на различные публикации. Раскрытия этих публикаций во всей своей полноте включены в настоящую заявку в качестве ссылки, предназначено для более полного описания области техники, к которой она относится. Раскрытые публикации также по отдельности и специально включены в настоящее изобретение в качестве ссылки для содержащегося в них материала, который описан в том виде, в котором он приведен в публикации.

При использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Так, например, при использовании для описания составов и способов, раскрытых в настоящем изобретении, термин "фармацевтический инертный наполнитель" означает один или большее количество фармацевтических инертных наполнителей.

Если диапазоны значений приведены путем задания нижнего предельного значения диапазона отдельно от верхнего предельного значения диапазона, то следует понимать, что диапазон может быть определен с помощью выборочного объединения любого из нижних предельных значений с любым из верхних предельных значений, которое является возможным с математической точки зрения.

При использовании в настоящем изобретении термин "примерно" вводит поправку на изменения, возможные в фармацевтической промышленности и присущие фармацевтическим составам, такие как различия эффективности продукта вследствие изменений при приготовлении и вызванное временем разложение продукта. В одном варианте осуществления термин означает возможность любого изменения, при котором при приготовлении лекарственных средств получают продукт, для которого показано, что он обладает эффективностью, фармацевтически эквивалентной или биологически эквивалентной описанной эффективности. В другом варианте осуществления термин означает возможность любого изменения, находящегося в пределах 5% от описанной эффективности или концентрации состава.

Термины "лечить" и "лечение" при использовании в настоящем изобретении означают медицинское лечение пациента, предназначенное для лечения, облегчения протекания, стабилизации или предупреждения заболевания, патологического состояния или нарушения (совместно называемых "нарушением"). Эти термины включают активное лечение, т.е. лечение, специально направленное на ослабление нарушения, а также включают этиологическое лечение, т.е. лечение, направленное на устранение причины соответствующего нарушения. Кроме того, эти термины включают паллиативное лечение, т.е. лечение, предназначенное скорее для облегчения симптомов, чем для лечения нарушения; предупредительное лечение, т.е. лечение, направленное на сведение к минимуму или частичного или полного подавления развития нарушения; и поддерживающее лечение, т.е. лечение, используемое для поддержки другого конкретного лечения, направленного на ослабление соответствующего нарушения.

При использовании в настоящем изобретении термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для обеспечения необходимой биологической реакции. Терапевтически эффективное количество или доза зависит от возраста, пола и массы тела пациента, и от состояния здоровья пациента в данное время. В зависимости от этих и других факторов специалист в данной области техники может определить соответствующие дозы в дополнение к приведенным в настоящем изобретении.

"Фармацевтически приемлемый" означает такой, который является пригодным для приготовления фармацевтической композиции, который обычно является безопасным, нетоксичным и биологически и в других отношениях не является нежелательным, и включает такой, который приемлем для ветеринарии, а также для применения в фармацевтических средствах, предназначенных для людей. "Фармацевтически приемлемые соли" означают соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, как это определе-

но выше, и которые обладают необходимой фармакологической активностью.

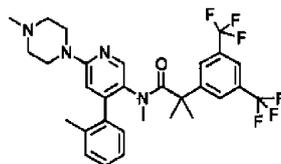
Если масса активного ингредиента приведена без указания на свободное основание или соль активного ингредиента, то следует понимать, что масса может означать массу свободного основания или массу всей соли. Аналогичным образом, если молекула может существовать в виде гидрата и приведена масса молекулы, то следует понимать, что масса может означать массу гидрата или массу молекулы, не содержащей молекул гидратной воды.

"Динатрий этилендиаминтетраацетат" (или динатрий эдетат) означает безводный динатрий этилендиаминтетраацетат или любую из его гидратированных форм.

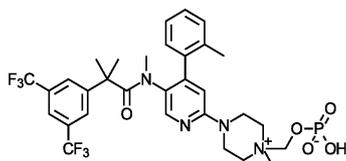
Термин "жидкий состав" или "жидкий раствор", или "раствор для инъекций", или термины, сходные по смыслу, при использовании применительно к содержащему фоснетупитант раствору для инъекций означает любой содержащий фоснетупитант жидкий состав, который является подходящим для внутривенной инъекции. Раствор может быть приготовлен в виде жидкости и упакован в таком виде, или он может представлять собой состав, предназначенный для лиофилизации, или лиофилизированный состав, восстановленный водой.

Если специально не указано иное, то в настоящем изобретении термин "концентрация" означает количество продукта, содержащегося в объеме раствора, если значения концентрации приведены для лиофилизованного порошка, то значения концентрации приведены для порошка, восстановленного в подходящем для восстановления объеме воды, т.е. лиофилизированный порошок содержит заданный продукт в количествах, обеспечивающих заданные значения концентрации после растворения порошка в предназначенном для восстановления объеме; подходящие для восстановления объемы обычно могут находиться в диапазоне от 1 до 30 мл, предпочтительно от 3 до 25 мл, более предпочтительно от 8 до 22 мл, например 19-21 или 9-11 мл, например 10 ± 1 или 20 ± 1 мл; другими типичными для восстановления объемами являются 10-30 или 15-25 мл, или примерно 20 мл.

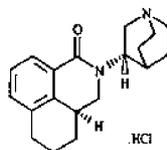
"Нетупитант" означает 2-(3,5-бис-(трифторметил)фенил)-N,2-диметил-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-(о-толил)пиридин-3-ил)пропанамид. Соединение имеет молекулярную массу, равную 579 г/моль, и следующую химическую структуру:



"Фоснетупитант" означает 4-(5-(2-(3,5-бис-(трифторметил)фенил)-N,2-диметилпропанамидо)-4-(о-толил)пиридин-2-ил)-1-метил-1-((фосфоноокси)метил)пиперазин-1-ий, в настоящем изобретении также называемый р-Netu, 08-PNET или АФИ (активный фармацевтический ингредиент). Соединение имеет следующую химическую структуру:



"Палонсетрон" означает (3aS)-2-[(S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-2,3,3a,4,5,6-гексагидро-1-оксо-1H-бенз[de]изохинолин. Соль гидрохлорида имеет следующую химическую структуру:



Описание главных вариантов осуществления.

Настоящее изобретение может быть определено с помощью нескольких главных вариантов осуществления, которые можно объединить любым возможным с физической и математической точки зрения образом и получить дополнительные главные варианты осуществления.

В первом главном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтически стабильному составу для инъекций, включающему фоснетупитант и нетупитант при сбалансированном отношении количеств, содержащему: (а) от 95 до 99,99 мас.ч. фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли; и (b) от 0,01 до 5 мас.ч. нетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли; и (с) средства для регулирования значения рН для поддержания сбалансированного отношения количеств; причем если состав является жидким составом, то указанный фоснетупитант или его фармацевтически приемлемая соль полностью растворена в указанном составе.

В другом главном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к жидкому составу для инъекций, содержащему: (а) от 2,3 до 30 мг/мл фоснетупитанта или его фармацевтически приемле-

мой соли в пересчете на массу свободного основания; (b) необязательно от 5 до 30 мкг/мл палоносетрона или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания; (c) гидроксид натрия; (d) динатрий этилендиаминтетраацетат; (e) необязательно хлористоводородную кислоту; (f) маннит и (g) воду (q.s.).

В другом главном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к жидкому составу для инъекций, включающему фоснетупитант, содержащему: (a) от 2,3 до 30 мг/мл хлоридгидрохлорида фоснетупитанта в пересчете на массу свободного основания; (b) необязательно от 5 до 50 мкг/мл гидрохлорида палоносетрона в пересчете на массу свободного основания; (c) от 0,05 до 0,9 мг/мл динатрий этилендиаминтетраацетата (в пересчете на безводную форму); (d) от 10 до 100 мг/мл маннита; (e) NaOH и необязательно HCl в количестве, достаточном для обеспечения значения pH, равного 7,0-10,0; и (f) воду (q.s.).

В другом главном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу лиофилизированного порошка для инъекций, включающему фоснетупитант, после восстановления водой до подходящего объема содержащему: (a) от 2,3 до 30 мг/мл фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания; (b) необязательно от 5 до 30 мкг/мл палоносетрона или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания; (c) гидроксид натрия; (d) динатрий этилендиаминтетраацетат; (e) необязательно хлористоводородную кислоту; (f) маннит.

В другом главном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу лиофилизированного порошка для инъекций, включающему фоснетупитант, после восстановления водой до подходящего объема содержащему: (a) от 2,3 до 30 мг/мл хлоридгидрохлорида фоснетупитанта в пересчете на массу свободного основания; (b) необязательно от 5 до 50 мкг/мл гидрохлорида палоносетрона в пересчете на массу свободного основания; (c) от 0,1 до 2,0 мг/мл динатрий этилендиаминтетраацетата (в пересчете на безводную форму); (d) от 10 до 100 мг/мл маннита и (e) NaOH и необязательно HCl в количестве, достаточном для обеспечения значения pH, равного 7,0-10,0.

В другом главном варианте осуществления настоящее изобретение относится к герметизированному, свободному от консервантов флакону, включающему разовую дозу фоснетупитанта, содержащему: (a) от 100 до 600 мг фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания и (b) необязательно от 100 до 300 мкг палоносетрона или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания. Находящийся во флаконе состав может представлять собой жидкий раствор или лиофилизированный порошок. Особенно предпочтительным количеством фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли является равное 235 мг в пересчете на массу свободного основания. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения рвоты путем введения внутривенной дозы, составляющей примерно 235 мг фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания фоснетупитанта.

В другом главном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу получения состава для инъекций, содержащему фоснетупитант, включающему: (a) смешивание хлоридгидрохлорида фоснетупитанта с гидроксидом натрия в воде при щелочной реакции среды с получением раствора; (b) уменьшение значения pH раствора путем добавления одного или большего количества кислотных агентов, регулирующих pH, предпочтительно до обеспечения значения pH, все еще равного более 7; и (c) необязательно смешивание раствора с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, необязательно с последующей лиофилизацией.

Описание подвариантов осуществления.

Настоящее изобретение может быть дополнительно разъяснено с помощью разных подвариантов осуществления, которые могут вносить изменения в любой из главных вариантов осуществления. Эти подварианты осуществления можно объединить любым возможным с физической и математической точки зрения образом и получить дополнительные подварианты осуществления, которые, в свою очередь, могут вносить изменения в любой из главных вариантов осуществления. Например, любую приведенную ниже особенность состава можно использовать для дополнительного определения жидкого раствора, соответствующего главным вариантам осуществления, или лиофилизированного порошка, соответствующего главным вариантам осуществления. Поскольку предпочтительные жидкие и лиофилизированные составы различаются, эти различия специально описаны в подвариантах осуществления.

В любом из приведенных выше вариантах осуществления предпочтительно, если фоснетупитант содержится в виде хлоридгидрохлорида. Однако следует понимать, что фоснетупитант также может содержаться в составе в виде свободного основания или в виде любой другой фармацевтически приемлемой соли. Также следует понимать, что соль может диссоциировать в жидкой среде с образованием пар ион/противоион, однако все еще представляет собой "соль", поскольку в настоящем документе этот термин используют в соответствии с обычным для промышленности значением.

Разные подварианты осуществления также могут быть определены с учетом концентрации фоснетупитанта в растворе. В одном подварианте осуществления концентрация фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли в растворе равна от 4,5 до 27 мг/мл в пересчете на массу свободного основания. В других подвариантах осуществления концентрация фоснетупитанта в растворе находится в

диапазоне от 6 до 26 мг/мл, от 8 до 20 мг/мл или от 10 до 15 мг/мл в пересчете на массу свободного основания. В особенно предпочтительном варианте осуществления, если флакон для разового использования включает 20 мл состава, то состав содержит примерно 11,76 мг/мл фоснетупитанта (в пересчете на массу свободного основания) или 13 мг/мл фоснетупитанта (в пересчете на массу хлоридгидрохлорида). Если составом является лиофилизированный порошок, то предпочтительно, если указанные выше концентрации приведены в пересчете на состав, восстановленный водой до объема, равного 20 мл.

Разные подварианты осуществления также могут быть определены с учетом отношения количества нетупитанта к количеству фоснетупитанта, содержащихся в составе. Предпочтительно если нетупитант и фоснетупитант содержатся в массовом отношении, составляющем более 0,01:99,99 (0,01 мас.ч. нетупитанта и 99,99 мас.ч. фоснетупитанта). Предпочтительно если массовое отношение нетупитант:фоснетупитант составляет менее 5:95, 4:96, 3:97, 2:98, 1:99 или 0,5:99,5.

Другие подварианты осуществления можно определить с учетом значения pH состава. Все составы, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно обладают значением pH в диапазоне от 7 до 10. В подробно описанном варианте осуществления значение pH находится в диапазоне от > 7,0 вплоть до 10,0. Один предпочтительный диапазон значений pH равен от 8,5 до 9,5. Также предусмотрены дополнительные поддиапазоны, т.е. равные от > 7,0 до 7,5 или от 7,5 до 8,0, или от 8,0 до 8,5, или от 8,5 до 9,0, или от 9,0 до 9,5, или от 9,5 до 10, и комбинации их предельных значений.

Другие подварианты осуществления можно определить с учетом комбинаций подкисляющих и подщелачивающих агентов, использующихся, как "средства для регулирования значения pH". В число средств для регулирования значения pH должен входить по меньшей мере один подщелачивающий агент для обеспечения значения pH, достаточно высокого для растворения фоснетупитанта, но не настолько высокого, чтобы происходил гидролиз фоснетупитанта с образованием нетупитанта с возникновением массовых соотношений, не входящих в диапазон массовых соотношений, описанных в настоящем изобретении, или чтобы не происходило другого нежелательного разложения.

Особенно предпочтительным средством для регулирования значения pH является гидроксид натрия, хотя можно использовать другие подщелачивающие агенты, включая аммиак, гидроксид кальция, диэтанолламин, моноэтанолламин, бикарбонат калия, цитрат калия, гидроксид калия, бикарбонат натрия, борат натрия, карбонат натрия, дигидрат цитрата натрия, димеглумин, трис(гидроксиметил)аминометан и триэтанолламин. Любой из этих подщелачивающих агентов следует использовать при концентрации, достаточной для обеспечения значения pH примерно от 11 до 14 (предпочтительно 12), после добавления фоснетупитанта при его целевой концентрации. В случае состава, содержащего 11,76 мг/мл фоснетупитанта (в пересчете на массу свободного основания), концентрация гидроксида натрия, используемого для его растворения, обычно находится в диапазоне от 1,5 до 3,0 мг/мл, от 2,0 до 2,5 мг/мл или равна примерно 2,18 мг/мл.

Средства для регулирования значения pH также могут включать один или большее количество подкисляющих агентов для уменьшения значения pH раствора после полного растворения фоснетупитанта во время проведения способа приготовления и для стабилизации состава во время хранения. Типичные подкисляющие агенты включают адипиновую кислоту, хлорид аммония, моногидрат лимонной кислоты, ледяную уксусную кислоту, хлористоводородную кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, серную кислоту, винную кислоту, а также этилендиаминтетрауксусную кислоту и ее разные соли.

В одном варианте осуществления средства для регулирования значения pH включают хлористоводородную кислоту и при необходимости она содержится в количестве, достаточном для обеспечения значения pH в диапазоне от 7 до 10, после объединения фоснетупитанта и гидроксида натрия. Таким образом, полное количество добавленной хлористоводородной кислоты обычно равно от 0,5 до 3,0 л или от 1,0 до 2,0 л, или примерно 1,5 л (1,0 М раствора) в пересчете на 300 л раствора.

В одном варианте осуществления средства для регулирования значения pH включают только подщелачивающий агент. В другом варианте осуществления средства для регулирования значения pH включают подщелачивающий агент и подкисляющий агент. В другом варианте осуществления средства для регулирования значения pH включают подщелачивающий агент и два подкисляющих агента.

Указанные выше количества средств для регулирования значения pH в настоящем изобретении означают количества, использующиеся во время приготовления состава для доведения значений pH до необходимых значений pH; эти количества необязательно соответствуют количествам, содержащимся в конечной композиции, поскольку регулирование значения pH включает расходование кислотных/щелочных реагентов, использующихся для этой цели.

В других подвариантах осуществления можно учитывать концентрацию динатрий этилендиаминтетраацетата в составе. Неожиданно установлено, что это является эффективным для предотвращения гидролитического превращения p-Netu в нетупитант, а также нежелательного возникновения опалесцирующего помутнения раствора после его приготовления и/или во время его хранения; это позволяет успешно приготовить фоснетупитант при конечных значениях pH, сравнительно близких к значениям pH нейтральной среды (особенность, являющаяся особенно ценной для составов, вводимых пациентам) без возникновения риска осаждения фоснетупитанта и/или родственных побочных продуктов.

Если динатрий этилендиаминтетраацетат содержится в жидком составе, то предпочтительно, если его концентрация находится в диапазоне от 0,05 до 0,9 мг/мл, от 0,1 до 0,25 мг/мл или 0,125 до 0,2 мг/мл в пересчете на безводную форму. Предпочтительно концентрация равна 0,14 мг/мл в пересчете на безводную форму (или 0,16 мг/мл в пересчете на дигидрат); более предпочтительно концентрация динатрий этилендиаминтетраацетата равна 0,29 мг/мл в пересчете на безводную форму (или 0,32 мг/мл в пересчете на дигидрат); альтернативно, концентрация равна 0,16 мг/мл в пересчете на безводную форму (или 0,18 мг/мл в пересчете на дигидрат); еще более предпочтительно концентрация динатрий этилендиаминтетраацетата равна 0,32 мг/мл в пересчете на безводную форму (или 0,35 мг/мл в пересчете на дигидрат).

Если динатрий этилендиаминтетраацетат содержится в лиофилизированном составе, то предпочтительно, если его концентрация находится в диапазоне от 0,1 до 2,0 мг/мл, от 0,2 до 0,5 мг/мл или от 0,25 до 0,4 мг/мл в пересчете на безводную форму; предпочтительно концентрация равна 0,29 или 0,32 мг/мл в пересчете на безводную форму.

Состав также может включать палоносетрон или его фармацевтически приемлемую соль, и в предпочтительном варианте осуществления он включает гидрохлорид палоносетрона. Предпочтительно, если концентрация гидрохлорида палоносетрона находится в диапазоне от 1 до 100 мкг/мл, от 2 до 50 мкг/мл, от 5 до 50 мкг/мл, от 5 до 30 мкг/мл или от 10 до 20 мкг/мл в пересчете на массу свободного основания. Наиболее предпочтительно, если палоносетрон содержится в виде гидрохлорида палоносетрона и наиболее предпочтительно, если он содержится при концентрации, равной примерно 14,04 мкг/мл в пересчете на массу гидрохлорида. Если составом является лиофилизированный порошок, то указанные выше концентрации приведены в пересчете на состав, восстановленный водой до подходящего объема, обычно равного 10-30 мл или 15-25 мл, или примерно 20 мл, как это описано выше.

В другом варианте осуществления концентрация палоносетрона пропорциональна концентрации нетупитанта. Таким образом, в особенно предпочтительном варианте осуществления состав включает 0,28 мкг гидрохлорида палоносетрона на каждые 260 мг хлоридгидрохлорида фоснетупитанта. В других вариантах осуществления состав включает от 0,10 до 1,0 мкг или от 0,25 до 0,75 мкг гидрохлорида палоносетрона (в пересчете на массу свободного основания) на каждые от 200 до 450 мг хлоридгидрохлорида фоснетупитанта.

Другие подварианты осуществления можно определить с учетом агента, увеличивающего объем, который может содержаться в составе и который всегда содержится, если состав лиофилизируют. В различных вариантах осуществления агент, увеличивающий объем, включает маннит, поливинилпирролидон (ПВП), лактозу, целлюлозу или глицин. Предпочтительным агентом, увеличивающим объем, является маннит, предпочтительно, если он содержится при концентрации, равной от 10 до 100 мг/мл, от 20 до 70 мг/мл или 30 до 50 мг/мл, наиболее предпочтительно равной 38 мг/мл. Если составом является лиофилизированный порошок, то эта концентрация приведена в пересчете на состав, восстановленный водой до подходящего объема, обычно равного 10-30 мл или 15-25 мл, или примерно 20 мл, как это описано выше. Предпочтительно, если агент, увеличивающий объем, также действует в качестве агента, регулирующего тоничность, и предпочтительно, если он содержится в количестве, достаточном для обеспечения состава изотоничности.

Предпочтительно, если состав является составом на водной основе, при этом ингредиенты объединяют и растворяют в воде для инъекции. Состав также может представлять собой лиофилизированный порошок. Предпочтительно, если каждый состав является изотоническим. Предпочтительно, если лиофилизированный состав содержит такие же активные и неактивные инертные наполнители, как и водный состав, при таких же относительных концентрациях, за исключением того, что из состава удаляют воду путем сушки вымораживанием; в одном варианте осуществления количество динатрий этилендиаминтетраацетата, содержащегося в лиофилизированных составах, является более значительным (обычно удвоенным), чем количество, используемое в водных составах.

Предпочтительно, если состав содержится в контейнере разового использования, таком как флакон, предпочтительно не содержащий консерванта флакон, хотя консерванты могут содержаться, в особенности, если состав помещен во флакон для многократного использования. Также предпочтительно, если состав и его контейнер являются стерильными во время и после проведения упаковки. Состав и контейнер можно стерилизовать асептически или стерилизовать терминально.

Если состав содержится в контейнере с фиксированной дозой, то его также можно охарактеризовать с помощью количества содержащегося фоснетупитанта. Таким образом, в разных подвариантах осуществления, контейнер с фиксированной дозой для разового использования включает от примерно 100 до примерно 500 мг фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли, от примерно 150 до примерно 350 мг или от примерно 200 до примерно 300 мг. Наиболее предпочтительно, если контейнер с фиксированной дозой для разового использования включает примерно 235 мг фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания или примерно 260 мг хлоридгидрохлорида фоснетупитанта.

Способы лечения.

Другие подварианты осуществления относятся к применению любого из описанных выше составов для лечения заболеваний, модулируемых рецептором NK-1. Особенно предпочтительным применением

является применение для лечения тошноты или рвоты, в особенности связанных с химиотерапией (т.е. вызванных химиотерапией тошноты и рвоты). В публикации *The New England Journal of Medicine*, Vol. 340, No. 3 190-195 (1999) описано ослабление вызванной цисплатином рвоты путем использования селективного антагониста рецептора NK-1.

Также возможны другие случаи применения. Например, показано, что центральное и периферическое действия тахикинина млекопитающего, вещества Р, природного лиганда рецептора NK-1, связаны с многочисленными воспалительными патологическими состояниями, включая мигрень, ревматоидный артрит, астму и воспалительную болезнь кишечника, а также с нарушениями модуляции центральной нервной системы (ЦНС), такими как болезнь Паркинсона (*Neurosci. Res.*, 1996, 7, 187-214), состояние тревоги (*Can. J. Phys.*, 1997, 75, 612-621) и депрессия (*Science*, 1998, 281, 1640-1645). Также появились данные о применимости антагонистов тахикининового рецептора для лечения боли, головной боли, в особенности, мигрени, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, ослабления синдрома отмены морфина, изменений в сердечно-сосудистой системе, отека, такого как отек, вызванный, термическим повреждением, хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, астма/бронхиальная гиперреактивность и другие респираторные заболевания, включая аллергический ринит, воспалительных заболеваний кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, поврежденных глаз и воспалительных заболеваний глаз ("Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", *J. Auton. Pharmacol*, 13, 23-93, 1993). Другие примеры патологических состояний, в которые вовлечено вещество Р, включают нарушения центральной нервной системы, такие как состояние тревоги, депрессия и психоз (см. WO95/16679, WO95/18124 и WO95/23798).

Поэтому в разных подвариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу модулирования активности вещества Р или лечения заболевания, опосредуемого активностью вещества Р, путем введения терапевтически эффективной дозы любого из описанных выше составов или дозированных форм. Терапевтически эффективная доза предпочтительно включает от 100 до 500 мг фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли и более предпочтительно включает от 200 до 300 мг фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли. В особенно предпочтительном варианте осуществления при внутривенном введении терапевтически эффективная доза включает 260 мг хлоридгидрохлорида фоснетупитанта в пересчете на массу соли. Предпочтительные заболевания, поддающиеся лечению этими способами, включают тошноту, рвоту и вызванную химиотерапией тошноту и рвоту.

Предпочтительно, если перед введением состав восстанавливают раствором для вливания для обеспечения продолжительности вливания, составляющей 30 мин. Подходящие растворы для вливания включают, например, 5% раствор глюкозы и 0,9% раствор NaCl. Предпочтительно, если при восстановлении любым раствором для вливания конечная концентрация фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от 0,5 до 13,0 мг/мл или от 2,0 до 8,0 мг/мл. В особенно предпочтительном варианте осуществления предпочтительно, если концентрация в растворе для вливания примерно равна 5,2 мг/мл в пересчете на массу хлоридгидрохлорида фоснетупитанта.

Примеры

В приведенных ниже примерах были приложены усилия для обеспечения точности значений (например, количества, температура и т.п.), однако следует учитывать наличие некоторых погрешностей и отклонений. Приведенные ниже примеры представлены для предоставления специалистам с общей подготовкой в данной области техники полного раскрытия и описания разработки и оценки способов, заявленных в настоящем изобретении, и они являются исключительно иллюстрирующими настоящее изобретение, а не ограничивают объем того, что авторы настоящего изобретения считают их изобретением. Р-Netu (или АФИ, или 08-PNET) обозначает хлоридгидрохлорид фоснетупитанта. Количества динатриевой соли этилендиаминтетраацетата ("ЭДТА") приведены в пересчете на массу дигидрата. 14-Netu означает нетупитант. Рао означает палоносетрон-HCl, причем концентрации приведены в пересчете на свободное основание.

Пример 1. Влияние концентраций нетупитанта.

Проведено исследование для определения максимальной возможной концентрации нетупитанта в водных растворах р-Netu, выше которой наблюдается нежелательное образование осадка. На основании исследований растворимости р-Netu, результаты которых указывают на существенное уменьшение растворимости р-Netu в воде в кислой среде при значениях рН, равных менее 7,0, и химическом представлении о том, что при высоких значениях рН происходит гидролиз р-Netu с образованием исходной молекулы, в этом примере было выбрано значение рН, равное 7,8. р-Netu включали в состав при концентрации, равной 13 мг/мл, и значении рН, равном 7,8. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Добавление нетупитанта в раствор p-Netu	Внешний вид
0%	прозрачный раствор
0,5% (0,065 мг/мл)	прозрачный раствор
1% (0,13 мг/мл)	прозрачный раствор
1,5% (0,195 мг/мл)	немного опалесцирующий раствор
2% (0,26 мг/мл)	немного опалесцирующий раствор
3% (0,39 мг/мл)	суспензия
4% (0,52 мг/мл)	суспензия
5% (0,65 мг/мл)	суспензия

На основании результатов этих исследований установлено, что предельная концентрация нетупитанта, при которой наблюдается заметное образования осадка в растворе p-Netu, обладающем концентрацией, равной 13 мг/мл, равна 2,5-3% (максимальное отношение Netu:p-Netu равно примерно 1:50).

Пример 2. Исследования для разработки состава.

Были приготовлены и исследованы многочисленные разработанные составы, как жидкие растворы, так и полученные после лиофилизации. Эти исследования указывают на приведенные ниже предварительные закономерности:

Увеличение концентрации АФИ приводит к получению в большей степени разложившегося лиофилизованного продукта.

Маточные растворы являются более стабильными, чем соответствующие высушенные вымораживанием продукты, это является неожиданным результатом для продукта, подверженного гидролитическому разложению.

Наличие буферов, в особенности фосфатов, вызывает более сильный гидролиз.

Использование низкой исходной концентрации нетупитанта не предотвращает разложение.

Пример 3. Фактическое исследование состава.

С учетом предварительных результатов, полученных в примере 2, проводили факторное исследование состава для изучения влияния концентрации АФИ, динатрий этилендиаминтетраацетата и ПВП и Tween 80, использующихся в качестве поверхностно-активных веществ, при значении pH, равном 8,5-9,5. Составы описаны в табл. 2а и 2б.

Таблица 2а

Ингредиенты состава	F1* Количество	F2 Количество	F3 Количество	F4 Количество	F5 Количество	F6 Количество	F7 Количество	F8 Количество	F9 Количество
АФИ									
08-PNET (мг/мл)	5	26	15,5	5	26	26	26	5	5
Инертные наполнители									
ПВП К12 (% об./об.)	0	0	1	0	2	2	0	2	2
ЭДТА, динатриевая соль (% мас./об.)	0,127	0,127	0,064	0	0	0,127	0	0	0,127
Твип 80 (% мас./об.)	0	0,5	0,25	0,5	0,5	0	0	0	0,5

Таблица 2б

Ингредиенты состава	F10 Количество	F11 Количество	F12 Количество	F13 Количество	F14 Количество	F15 Количество	F16 Количество	F17 Количество	F18 Количество	F19 Количество
АФИ										
08-PNET (мг/мл)	5	26	26	26	5	15,5	5	5	26	15,5
Инертные наполнители										
ПВП К12 (% об./об.)	0	2	2	данных нет	2	1	0	2	0	0
ЭДТА, динатриевая соль (% мас./об.)	0	0	0,127	0,127	0,127	0,064	0,127	0	0	0
Твип 80 (% мас./об.)	0	0	0,50	0	0	0,25	0,50	0,50	0,50	0

Растворы исследовали через 1 месяца после хранения при 40°C и ОВ (относительная влажность), равной 75%, и при 25°C и относительной влажности, равной 60%. Через 30 дней все растворы, которые хранили при 40°C, являлись прозрачными и примерно половина из тех, которые хранили при комнатной температуре, являлись полупрозрачными. Результаты представлены в табл. 2с.

Таблица 2с

	Условия хранения (30 дней)	Количество 14-Netu, %		Условия хранения (30 дней)	Количество 14-Netu, %
F1	40°C/ОВ=75%	1,2	F10	40°C/ОВ=75%	1,7
	25°C/ОВ=60%	1,2		25°C/ОВ=60%	1,8
F1b	40°C/ОВ=75%	1,5	F11	40°C/ОВ=75%	1,5
	25°C/ОВ=60%	1,3		25°C/ОВ=60%	опалесцирующее помутнение
F2	40°C/ОВ=75%	1,3	F12	40°C/ОВ=75%	1,4
	25°C/ОВ=60%	опалесцирующее помутнение		25°C/ОВ=60%	опалесцирующее помутнение

F3	40°C/OB=75%	1,4	F13	40°C/OB=75%	1,5
	25°C/OB=60%	1,2		25°C/OB=60%	опалесцирующее помутнение
F4	40°C/OB=75%	1,2	F14	40°C/OB=75%	1,4
	25°C/OB=60%	0,9		25°C/OB=60%	опалесцирующее помутнение
F5	40°C/OB=75%	1,5	F15	40°C/OB=75%	1,4
	25°C/OB=60%	опалесцирующее помутнение		25°C/OB=60%	1,2
F6	40°C/OB=75%	1,4	F16	40°C/OB=75%	1,2
	25°C/OB=60%	опалесцирующее помутнение		25°C/OB=60%	0,9
F7	40°C/OB=75%	1,5	F17	40°C/OB=75%	2,9
	25°C/OB=60%	опалесцирующее помутнение		25°C/OB=60%	1,0
F8	40°C/OB=75%	1,8	F18	40°C/OB=75%	1,6
	25°C/OB=60%	опалесцирующее помутнение		25°C/OB=60%	опалесцирующее помутнение
F9	40°C/OB=75%	1,0	F19	40°C/OB=75%	1,5
	25°C/OB=60%	0,9		25°C/OB=60%	1,3

Результаты дополнительных экспериментов показали, что наличие ЭДТА уменьшает превращение p-Netu в 14-Netu, пропорционально его концентрации в растворе, при этом происходит соответствующая стабилизация раствора, который остается прозрачным в течение всего периода проведения исследования.

Пример 4. Составы.

На основании исследований, описанных в предыдущих примерах, готовили типичные лиофилизированные и жидкие составы и они представлены ниже в табл. За-Зс; приведенные в этих таблицах количества ЭДТА указаны в пересчете на дигидрат диатриевой соли.

Таблица За

Ллиофилизированный состав

Ингредиент	Концентрация	Назначение
p-Netu	13 мг/мл	активное соединение
PaO-HCl (необязательно)	14,04 мкг/мл	активное соединение
ЭДТА	0,32 мг/мл	хелатный агент
Маннит	38 мг/мл	агент, увеличивающий объем
NaOH (0,5 M)	в количестве, достаточном для растворения p-Netu и регулирования значения pH	растворение p-Netu и регулирование значения pH
HCl (0,1 M и 1,0 M)	в количестве, достаточном для регулирования значения pH	регулирование значения pH
ВДИ***	до 1 мл (q.s.)	растворитель (удаляют во время лиофилизации)

Единица лиофилизированного продукта содержит количества, в 20 раз превышающие указанные выше, он предназначен для растворения в 20 мл воды

* 13 мг p-Netu соответствует 11,8 мг свободного основания фоснетупитанта (отношение: 1,106:1),

** 14,04 мкг палоносетрон-HCl соответствует 12,5 мкг свободного основания палоносетрона (отношение: 1,123:1),

*** ВДИ - вода для инъекции.

Таблица Зб

Жидкий состав для инъекций

Ингредиент	Концентрация	Количество/флакон ***
p-Netu	26 мг/мл	273 мг *
PaO-HCl (необязательно)	28,08 мкг/мл	294,84 мкг **
ЭДТА	0,32 мг/мл	3,36 мг
Маннит	25 мг/мл	262,5 мг
NaOH (0,5 M)	в количестве, достаточном для растворения p-Netu	
HCl (0,1 M и 1,0 M)	в количестве, достаточном для регулирования значения pH	
ВДИ	до 1 мл (q.s.)	10,5 мл

Для заполнения флакона использовали 10,5 мл раствора

* 273 мг p-Netu соответствует 246,8 мг свободного основания фоснетупитанта (отношение: 1,106:1),

** 294,84 мкг палоносетрон-HCl соответствует 262,5 мкг свободного основания палоносетрона (отношение: 1,123:1),

*** количества, указанные на этикетке: 260,0 мг фоснетупитанта и 0,250 мг свободного основания палоносетрона.

Таблица 3с

Жидкий состав для инъекций

Ингредиент	Концентрация	Количество/флакон ***
p-Netu	13 мг/мл	267,8 мг *
Palo-HCl (необязательно)	14,04 мкг/мл	289,22 мкг **
ЭДТА	0,16 мг/мл	3,30 мг
Маннит	38 мг/мл	782,8 мг
NaOH (0,5 М)	в количестве, достаточном для растворения p-Netu	
HCl (0,1 М и 1,0 М)	в количестве, достаточном для регулирования значения pH	
ВДИ	до 1 мл (q.s.)	20,6 мл
Для заполнения флакона использовали 20,6 мл раствора		

* 267,8 мг p-Netu соответствует 242,1 мг свободного основания фоснетупитанта (отношение: 1,106:1),

** 289,22 мкг палоносетрон-HCl соответствует 257,5 мкг свободного основания палоносетрона (отношение: 1,123:1),

*** количества, указанные на этикетке: 260,0 мг фоснетупитанта и 0,250 мг свободного основания палоносетрона.

Готовили три дополнительных состава (первый являлся лиофилизированным составом, тогда как второй и третий являлись жидкими составами для инъекций), составы которых являлись такими же, как описанные в табл. 3а-3с соответственно, лишь с тем отличием, что масса динатриевой соли ЭДТА (т.е. 0,32, 0,32 и 0,16 мг/мл соответственно) соответствовала массе безводного продукта (т.е. динатриевой соли ЭДТА в ее негидратированной форме): каждый из этих составов представляет собой дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения.

Пример 5. Протокол приготовления.

Протокол получения состава, описанного в примере 4, описан ниже и представлен на фиг. 1 и 2. Для приготовления раствора использовали два бака объемом 325. Система для перемешивания, находящаяся в сосуде для компаундирования, представляла собой систему с магнитным перемешиванием. Эта система снабжена смешивающей головкой винтовой формы, расположенной на дне бака и приводимой в движение с помощью магнитного вращающего поля. Стадии приготовления являлись следующими.

1. В сосуд для компаундирования загружали ВДИ (при $20 \pm 5^\circ\text{C}$) до обеспечения массы, равной 40 ± 1 кг.
2. В сосуд для компаундирования добавляли 654 г твердого NaOH.
3. После растворения NaOH в сосуд для компаундирования загружали ВДИ (при $20 \pm 5^\circ\text{C}$) до обеспечения массы, равной 183 ± 1 кг (примерно 60% от конечного объема).
4. Раствор перемешивали в течение 10 мин. Значение pH раствора, находящегося в сосуде для компаундирования, повышали до целевого значения pH, равного примерно 13 (диапазон значений pH: 11-14).
5. В бак для компаундирования медленно добавляли p-Netu.
6. При комнатной температуре ($22 \pm 5^\circ\text{C}$) определяли значение pH. Поскольку при добавлении p-Netu может происходить уменьшение значения pH, можно провести титрование вручную с использованием количества 0,5 М раствора NaOH, необходимого для обеспечения значения pH, находящегося в диапазоне 9-13, при целевом значении pH, равном 12.
7. После растворения p-Netu при комнатной температуре ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) определяли значение pH и при необходимости его доводили до находящегося в диапазоне 9-13, при целевом значении, равном 12.
8. В бак для компаундирования добавляли 96 г дигидрата динатриевой соли ЭДТА и раствор перемешивали до полного растворения.
9. После добавления ЭДТА при комнатной температуре ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) определяли значение pH и при необходимости с помощью HCl (0,1 и 1,0 М раствор) или 0,5 М раствором NaOH его доводили до равного $9,00 \pm 0,50$.
10. В бак для компаундирования добавляли 11,4 кг маннита.
11. Палоносетрон-HCl, отвешенный на участке приготовления, солибилизовали в стеклянном стакане с использованием 490 г ВДИ в помещении для приготовления объединенного раствора p-Netu-Palo.
12. В бак для компаундирования добавляли раствор палоносетрон-HCl.
13. После добавления раствора палоносетрон-HCl при комнатной температуре ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) повторно определяли значение pH и при необходимости с помощью HCl (0,1 и 1,0 М раствор) или 0,5 М раствором NaOH его доводили до равного $9,00 \pm 0,50$.
14. В заключение путем проводимой при КТ загрузки в бак ВДИ обеспечивали необходимую массу.
15. Объем объединенного раствора p-Netu-Palo доводили до конечного объема (300 л \rightarrow 305,7 кг) с

помощью ВДИ.

Лиофилизацию проводили с использованием стандартного цикла лиофилизации. Вкратце, методика заключалась в следующем: цикл лиофилизации проводили в устройстве объемом 33 м² для сушки вымораживанием ВОС Edwards с использованием лотков без днища. Частично закрытые флаконы помещали в устройство для сушки вымораживанием ВОС Edwards 33" при 5±3°C. На каждый лоток помещали 47 флаконов и на каждую полку помещали 30 лотков без днища. После завершения сушки в камеру подавали стерильный азот через стерильный фильтр, обладающий отверстиями размером 0,22 мкм. Флаконы автоматически закрывали в камере, выгружали и перевозили на тележке с ламинарным воздухопотоком к машине для укупорки колпачками, где флаконы помещали на поворотную платформу (с которой происходила загрузка машины для укупорки колпачками).

Пример 6. Исследование стабильности.

Исследовали стабильность лиофилизированных и жидких составов, описанных в примере 4, и результаты приведены ниже в табл. 4а-4с.

Таблица 4а

Лиофилизированный состав примера 4, табл. 3а

Исследование	T=0	1М-	3М, 5°C	6М, 5°C	12М, 5°C	18М, 5°C	24М, 5°C
		25°C/OB=60%;	25°C/OB=60%;	25°C/OB=60%;	25°C/OB=60%;	-	-
		30°C/OB=65%;	30°C/OB=65%;	30°C/OB=65%;	-	-	-
		40°C/OB=75%;	-	-	-	-	-
рН	9,6	9,8	9,7	9,6	9,7	9,7	9,7
		9,8	9,6	9,7	9,5	-	-
		9,6	9,6	9,5	-	-	-
Внешний вид восстановленного раствора	прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный
		прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный	-	-
		прозрачный	прозрачный	прозрачный	-	-	-
Осмоляльность (мОсм/кг)	336	302	317	308	308	316	303
		302	312	330	320	-	-
		296	309	312	-	-	-
KF (%)	0,29	0,48	0,36	0,34	0,31	0,29	0,35
		0,44	0,40	0,44	0,65	-	-
		0,40	0,46	0,52	-	-	-
14-Netu, %	0,82	1,07	0,76	0,87	0,85	0,87	0,97
		1,30	1,33	1,76	2,59	-	-
		2,50	1,97	2,81	-	-	-
Исследование 08-PNET (мг/флакон)	270,4	262,6	259,9	262,7	270,0	261,2	255,6
		259,4	258,3	260,8	269,5	-	-
		257,3	260,8	253,6	-	-	-
Исследование Palo (мг/флакон)	0,245	0,247	0,255	0,254	0,271	0,252	0,239
		0,245	0,250	0,252	0,248	-	-
		0,237	0,249	0,250	-	-	-
Родственные вещества, % (Palo)	-	-	-	<ПКО*	<ПКО	<ПКО	<ПКО
		-	-	<ПКО	<ПКО	-	-
		-	-	<ПКО	-	-	-

* ПКО - предел количественного определения.

Таблица 4б

Лиофилизированный состав примера 4, табл. 3б

Исследование	T=0	1М,	3М, 5°C	6М, 5°C	9М, 5°C	12М, 5°C
		25°C/OB=60%; 30°C/OB=65%; 40°C/OB=75%	25°C/OB=60%; 30°C/OB=65%	25°C/OB=60%; 30°C/OB=65%	25°C/OB=60%	25°C/OB=60%
pH	9,4	9,2	9,3	9,3	9,2	9,3
		9,2	9,3	9,2	-	-
		9,2	9,2	9,0	-	-
Внешний вид восстановленного раствора	прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный
		прозрачный	прозрачный	прозрачный	-	-
Осмоляльность (мОсм/кг)	303	309	313	312	313	312
		313	310	312	-	-
		308	313	313	-	-
14-Netu, %	0,46	0,57	0,58	0,60	0,64	0,63
		0,58	0,61	0,66	-	-
		0,73	0,93	1,21	-	-
Исследование 08-PNET (мг/мл)	26,3	26,6	26,6	26,1	26,4	25,2
		26,1	26,7	26,1	-	-
		28,3	26,6	25,8	-	-
Исследование Palo (мг/мл)	0,025	0,024	0,025	0,025	0,024	0,024
		0,024	0,025	0,025	-	-
		0,024	0,024	0,024	-	-
Родственные вещества, % (Palo)	не обнаружено	<ПКО	<ПКО	<ПКО	ОВУ: 0,28:0,42	ОВУ: 0,28:0,47 ОВУ: 0,32:0,42
		<ПКО	ОВУ*: 0,32:0,61	<ПКО	-	-
		<ПКО	08-PALod 1:0,40 ОВУ: 0,32:0,44	08-PALod 1:0,62	-	-

* ОВУ - относительное время удерживания.

Таблица 4с

Лиофилизированный состав примера 4, табл. 3с

Исследование	T=0	1М,	3М,	6М,	9М,	12М,	18М,
		25°C/OB=60%; 30°C/OB=65%; 40°C/OB=75%	25°C/OB=60%; 30°C/OB=65%; 40°C/OB=75%	25°C/OB=60%; 30°C/OB=65%; 40°C/OB=75%	25°C/OB=60%	25°C/OB=60%	25°C/OB=60%
pH	9,4	9,1	9,1	9,1	9,0	9,1	-
		9,1	9,1	9,1	-	-	-
		9,0	8,9	8,8	-	-	-
Внешний вид восстановленного раствора	прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный	прозрачный	-
		прозрачный	прозрачный	прозрачный	-	-	-
		прозрачный	прозрачный	прозрачный	-	-	-
Осмоляльность (мОсм/кг)	296	320	306	307	317	308	-
		302	306	307	-	-	-
		304	307	307	-	-	-
14-Netu, %	0,46	0,55	0,59	0,59	0,65	0,65	-
		0,56	0,62	0,66	-	-	-
		0,67	0,96	1,32	-	-	-
Исследование 08-PNET (мг/мл)	13,0	13,1	13,3	13,1	13,2	12,7	-
		13,2	13,3	13,0	-	-	-
		13,3	13,2	13,2	-	-	-
Исследование Palo (мг/мл)	0,0129	0,0127	0,0128	0,0125	0,0123	0,0124	-
		0,0125	0,0127	0,0125	-	-	-
		0,0124	0,0126	0,0123	-	-	-
Родственные вещества, % (Palo)	<ПКО	<ПКО	<ПКО	<ПКО	<ПКО	0,40	-
		<ПКО	<ПКО	<ПКО	-	-	-
		<ПКО	<ПКО	<ПКО	-	-	-

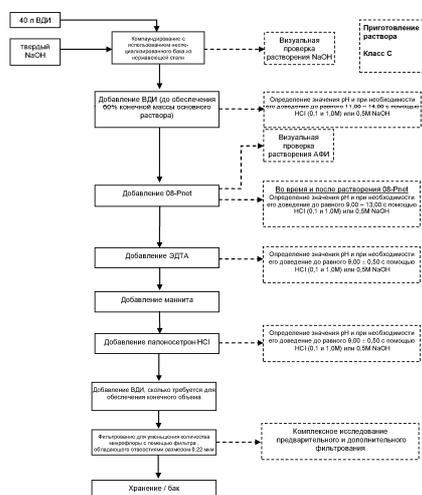
Другие варианты осуществления

Другие варианты осуществления настоящего изобретения очевидны для специалистов в данной области техники из рассмотрения описания и практического осуществления настоящего изобретения, раскрытого в настоящем описании. Следует понимать, что описание и примеры приведены лишь в качестве типичных, а точный объем и сущность настоящего изобретения указаны в прилагаемой формуле изобретения.

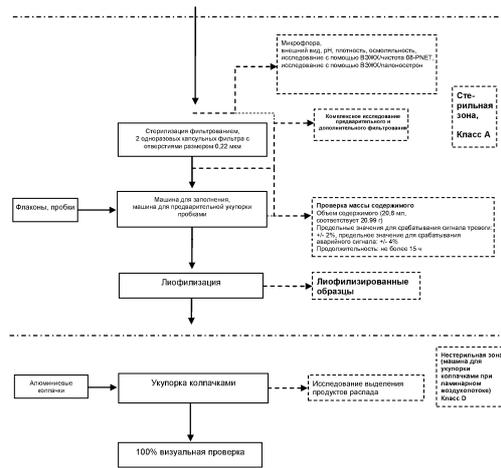
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав для инъекций, жидкий или лиофилизированный, включающий фоснетупитант, содержащий
фоснетупитант или его фармацевтически приемлемую соль;
гидроксид натрия;
динатрий этилендиаминтетраацетат;
маннит.
2. Состав по п. 1, дополнительно содержащий
палоносетрон или его фармацевтически приемлемую соль и/или
хлористоводородную кислоту.
3. Состав по любому из предыдущих пунктов, в котором указанной солью фоснетупитанта является
хлоридгидрохлорид фоснетупитанта.
4. Состав по любому из предыдущих пунктов, содержащий
гидроксид натрия и
хлористоводородную кислоту.
5. Состав по любому из предыдущих пунктов, имеющий значение рН от 7,0 до 10.
6. Состав по любому из предыдущих пунктов, имеющий значение рН от 8,5 до 9,5.
7. Состав по любому из предыдущих пунктов, где указанный состав является изотоническим.
8. Состав по любому из предыдущих пунктов в виде водного раствора, содержащий:
 - а) от 2,3 до 30 мг/мл фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания и
 - б) необязательно от 5 до 50 мкг/мл палоносетрона или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на массу свободного основания;
 - с) гидроксид натрия;
 - д) динатрий этилендиаминтетраацетат;
 - е) необязательно хлористоводородную кислоту и
 - ф) маннит.
9. Состав по п. 8, содержащий:
 - а) от 2,3 до 30 мг/мл хлоридгидрохлорида фоснетупитанта;
 - б) необязательно от 5 до 50 мкг/мл гидрохлорида палоносетрона в пересчете на массу свободного основания;
 - с) гидроксид натрия;
 - д) от 0,05 до 0,9 мг/мл динатрий этилендиаминтетраацетата;
 - е) необязательно HCl в количестве, достаточном для обеспечения значения рН, равного 7,0-10,0;
 - ф) от 10 до 100 мг/мл маннита.
10. Состав по п. 8, содержащий:
 - а) от 5 до 30 мг/мл хлоридгидрохлорида фоснетупитанта;
 - б) от 5 до 50 мкг/мл гидрохлорида палоносетрона в пересчете на массу свободного основания;
 - с) гидроксид натрия;
 - д) от 0,05 до 0,9 мг/мл динатрий этилендиаминтетраацетата;
 - е) HCl в количестве, достаточном для обеспечения значения рН, равного 7,0-10,0;
 - ф) от 10 до 100 мг/мл маннита.
11. Состав по п. 8, содержащий:
 - а) примерно 13,0 мг/мл хлоридгидрохлорида фоснетупитанта;
 - б) примерно 14,04 мкг/мл гидрохлорида палоносетрона;
 - с) гидроксид натрия;
 - д) примерно 0,16 мг/мл динатрий этилендиаминтетраацетата;
 - е) HCl в количестве, достаточном для обеспечения значения рН, равного 7-10;
 - ф) примерно 38 мг/мл маннита.
12. Состав по п. 8, содержащий:
 - а) примерно 26,0 мг/мл хлоридгидрохлорида фоснетупитанта;
 - б) примерно 28,08 мкг/мл гидрохлорида палоносетрона;
 - с) гидроксид натрия;
 - д) примерно 0,32 мг/мл динатрий этилендиаминтетраацетата;
 - е) HCl в количестве, достаточном для обеспечения значения рН, равного 7-10;
 - ф) примерно 25 мг/мл маннита.
13. Состав по п. 8, содержащий:
 - а) примерно 13 мг/мл хлоридгидрохлорида фоснетупитанта;
 - б) примерно 14,04 мкг/мл гидрохлорида палоносетрона;
 - с) гидроксид натрия;
 - д) примерно 0,16 мг/мл динатрий этилендиаминтетраацетата;

- е) HCl в количестве, достаточном для обеспечения значения рН, равного 8,5-9,5;
 ф) примерно 38 мг/мл маннита.
14. Состав по любому из пп.1-7 в лиофилизированной форме, содержащий:
 а) от 2,3 до 30 мг/мл фоснетупитанта или его фармацевтически приемлемой соли;
 б) необязательно от 5 до 50 мкг/мл гидрохлорида палоносетрона в пересчете на массу свободного основания;
- основания;
 с) гидроксид натрия;
 д) от 0,1 до 2,0 мг/мл динатрий этилендиаминтетраацетата;
 е) необязательно HCl в количестве, достаточном для обеспечения значения рН, равного 7,0-10,0;
 ф) от 10 до 100 мг/мл маннита;
 в пересчете на состав, восстановленный водой до подходящего объема.
15. Состав по п.14, содержащий:
 а) от 2,3 до 30 мг/мл хлоридгидрохлорида фоснетупитанта;
 б) от 5 до 50 мкг/мл гидрохлорида палоносетрона в пересчете на массу свободного основания;
 с) гидроксид натрия;
 д) от 0,1 до 2,0 мг/мл динатрий этилендиаминтетраацетата;
 е) от 10 до 100 мг/мл маннита;
 ф) HCl в количестве, достаточном для обеспечения значения рН, равного 7,0-10,0;
 в пересчете на состав, восстановленный водой до подходящего объема.
16. Состав по п.14, содержащий:
 а) примерно 13,0 мг/мл хлоридгидрохлорида фоснетупитанта;
 б) примерно 14,04 мкг/мл гидрохлорида палоносетрона в пересчете на массу соли;
 с) гидроксид натрия;
 д) примерно 0,32 мг/мл динатрий этилендиаминтетраацетата;
 е) необязательно HCl в количестве, достаточном для обеспечения значения рН, равного 8,5-9,5;
 ф) примерно 38 мг/мл маннита;
 в пересчете на состав, восстановленный водой до объема, равного 20 мл.
17. Состав по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащий 0,9 мас.% физиологического раствора или 5 мас.% глюкозы.
18. Состав по любому из пп.1-17, содержащий примерно 260 мг хлоридгидрохлорида фоснетупитанта.
19. Герметизированный стерильный флакон, включающий состав по любому из предыдущих пунктов.
20. Способ получения состава по любому из пп.1-17, включающий:
 а) смешивание хлоридгидрохлорида фоснетупитанта с гидроксидом натрия в воде при основном значении рН с получением раствора;
 б) уменьшение значения рН раствора до основного значения рН путем добавления одного или большего количества подкисляющих агентов, регулирующих рН; и
 с) смешивание раствора с динатрий этилендиаминтетраацетатом, маннитом.
21. Применение состава по любому из пп.1-18 для лечения рвоты у субъекта, нуждающегося в таком лечении.



Фиг. 1



Фиг. 2

