



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2361090 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (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)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.29
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.05.21
(86)	Europeisk søknadsnr	10805301.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.11.18
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.31
(30)	Prioritet	2009.11.18, US, 262470 P 2010.09.14, US, 382709 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Helsinn Healthcare SA, Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano-Pazzallo, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	TRENTO, Fabio, Via Alla Valle, 20 B, I-22020 Parè (Como), IT-Italia CANTOREGGI, Sergio, Via ai Ronchi 37, CH-6943 Vezia, CH-Sveits ROSSI, Giorgia, Via della Libertà, 1A, I-22012 Cernobbio (Como), IT-Italia CANNELLA, Roberta, Via Al Colle, 42, I-21100 Varese, IT-Italia BONADEO, Daniele, Via Ronco Capo Caccia, 32, I-21030 Casalzuigno (Varese), IT-Italia BRAGLIA, Riccardo, Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano-Pazzallo, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	Protector Intellectual Property Consultants AS, Oscarsgate 20, 0352 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	SAMMENSETNINGER FOR BEHANDLING AV SENTRALT MEDIERT KVALME OG OPPKAST
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/049552 WO-A2-2007/096763 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, XP002626039, ISSN: 1543-2912 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, XP002626040, ISSN: 1471-6771 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, XP002626041, ISSN: 0007-0920

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, XP002626042, ISSN: 1433-7339

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, XP008133831, ISBN: 978-3-8055-7547-8 the whole document

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, ISSN: 1176-6336

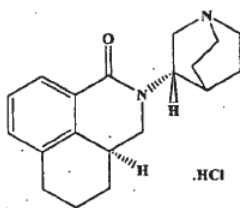
SAMMENSETNINGER FOR BEHANDLING AV SENTRALT MEDIERT KVALME OG OPPKAST.

Oppfinnelsens område

- 5 Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av sammensetninger innbefattende en sentralt virkende NK₁ antagonist netupitant for behandling av kvalme og oppkast, spesielt kvalme og oppkast forårsaket av høyt emetogen kjemoterapi, og behandlingen av slike kvalme og oppkast over flere påfølgende dager. Foreliggende oppfinnelse vedrører også kombinerte orale doseformer av palonosetron og netupitant.
- 10 Foreliggende oppfinnelse er definert av de medfølgende krav. Trekk som ikke er omfattet av beskyttelsesomfanget til de medfølgende kravene utgjør ingen del av foreliggende oppfinnelse.

15 Bakgrunn for oppfinnelsen

- Med utviklingen av 5-HT₃ antagonist i de tidlige 1990-årene, har det oppstått nye strategier innen det medisinske samfunnet for bedre å kontrollere kvalme og oppkast forårsaket av forskjellige medisinske prosedyrer, inkludert kjemoterapi (CINV), kirurgi (PONV) og strålingsterapi (RINV). Når de tilsettes til steroider så som deksametason,
- 20 har flere 5-HT₃ antagonister vist seg å forbedre livsstandarden for pasienter som gjennomgår emetogene medisinske prosedyrer i betydelig grad. Eksempler på 5-HT₃ antagonister inkluderer ondansetron, markedsført av GlaxoSmithKline, og palonosetron, utviklet av Helsinn Healthcare.
- 25 Palonosetron hydroklorid har i den senere tid vist seg som et meget effektivt antikvalme og anti-emetisk middel. Se PCT-publikasjonene WO 2004/045615 og 2004/073714 fra Helsinn Healthcare. Palonosetron hydroklorid blir solgt i USA som en steril, injiserbar væske under varemerket ALOXI®, i sterile enhetsdosebeholdere inneholdende 0,075 eller 0,25 mg palonosetron hydroklorid. Palonosetron hydroklorid
- 30 blir også solgt som en oralt administrert myk-gel doseform inneholdende 0,5 mg palonosetron hydroklorid.
- Det offisielle kjemiske navnet for palonosetron er (3aS)-2-[(S)-1-azabisyklo [2,2,2]-okt-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1-okso-1Hberiz[de] isoquinolin hydroklorid (CAS nr. 119904-90-4); dets empiriske formel er C₁₉H₂₄N₂O·HCl og det molekylvekt er 332,87.
- 35 Forbindelsen er representert ved følgende kjemiske struktur:

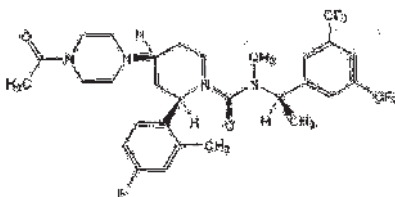


Fremgangsmåter for å syntetisere palonosetron er beskrevet i US patent nr. 5.202.333 og 5.510.486. Farmasøytisk akseptable doseformer er beskrevet i PCT-publikasjonene
 5 WO 2004/067005 og WO 2008/049552 fra Helsinn Healthcare.

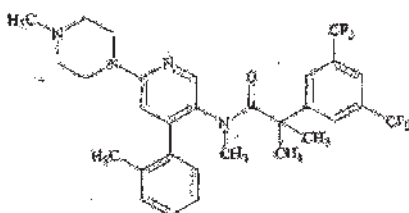
NK₁ antagonister er også nylig fremkomme som et verktøy for å bekjempe kvalme og oppkast fra emetogene medisinske prosedyrer. Nylig ble en aprepitant godkjent av the Food and Drug Administration («FDA») for bruk i kombinasjon med andre ant-emetiske midler for å forhindre kvalme og oppkast fra moderat til svært emetogen kjemoterapi.
 10 Det ble imidlertid raskt klart at aprepitantens effekt i hovedsak var begrenset til oppkast – ikke kvalme- og at aprepitanten ikke gir mye fordeler under den akutte fasen av CINV. Når den ble testet mot kvalme hos mennesker, var aprepitanten ikke i stand til å indusere en signifikant reduksjon av forekomsten eller alvorligheten til kvalme etter
 15 moderat eller høyt emetogen kjemoterapi sammenlignet med en 5-HT₃ antagonist alene. Se FDA Approved Labeling for Emend®. Selv om aprepitanten er godkjent av FDA for bruk for å forhindre kvalme og oppkast hos mennesker, er denne indikasjonen til en viss grad villedende på grunn av at aprepitanten ikke reduserer kvalme i de kliniske forsøkene som ble utført med aprepitanten mer enn kvalme kontrollert med de
 20 andre komponentene i det anti-emetiske regimet. I tillegg var resultatene rapportert i Grunberg et al., SUPPORT CANCER CARE (2009) 17:589594, fra en kombinert behandling med aprepitant og palonosetron, langt fra lovende.

Merck & Co markedsfører aprepitant, som EMEND® i USA. Produktet er godkjent i
 25 kapseldoseform og blir markedsført for å forhindre CINV (akutt og forsinket) i kombinasjon med andre ant-emetiske midler, så som ondansetron og metoklopramid. Produktet er rapportert å ha en endelig halveringstid på fra 9 til 13 timer. Selv om aprepitanten vist en viss effekt mot kvalme, har dets effekter vært inkonsistente. Casopitant er en annen NK₁ antagonist som har blitt testet mot kvalme og oppkast hos
 30 mennesker. En klinisk studie av casopitant er diskutert i *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009:5 s. 375-384 Ruhlmann et al., og Drug Metabolism and Disposition, vol. 37, Nr. 8, 21009, s. 1635-1645 av Pellegatti et al. Som rapportert av Ruhlmann et

al., i *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009:5 s. 375-384 hadde ikke casopitant noen statistisk signifikant effekt mot kvalme når det ble administrert som respons til moderat emetogen kjemoterapi, og induserte til og med kvalme som en bivirkning. Casopitant har formelen (2R, 4S)-4-(4-acetylpiperazin-1-yl)-N-((1R)-1-[3,5-bis (trifluormetyl) fenyl] etyl)- 2-(4-fluor-2-metylphenyl)-N-metylpiperidin-1- karboksamid og den kjemiske strukturen under:



Netupitant er en annen selektiv NK₁ reseptor antagonist under utvikling av Helsinn Healthcare, med formelen 2-[3,5-bis(trifluormetyl) fenyl]-N,2-dimetyl-N-[4-(2-metylphenyl)-6-(4-metylpierazin-1-yl) pyridin-3-yl] propanamid, eller benzenacetamid; N,α,α-trimetyl-N-[4-(2-metylphenyl)-6-(4-metyl-1-piperaziny)l]-3-pyridinyl]-3,5-bis(fluormetyl)-, og den kjemiske strukturen under:



Fremgangsmåte for å syntetisere og formulere netupitant og det promidler er beskrevet i US patent nr. 6.297.375, 6.719.996, 6.593.472 fra Hoffmann LaRoche.

Andre representative NK₁ antagonister inkluderer ZD4974 (utviklet av AstraZeneca), CGP49823 (utviklet av Ciba-Geigy), Lanepitant og LY686017 (utviklet av Eli Lilly), FK888 (utviklet av Fujisawa), Vofopitant, Vestipitant og Orvepitant (utviklet av GlaxoSmithKline), Befetupitant (utviklet av Hoffmann-La Roche), R116031 (utviklet av Janssen), L-733060 og L-736281 (utviklet av Merck), TKA731, NKP608 og DNK333 (utviklet av Novartis), CP-96345, CP-99994, CP-12271, CJ-17493, CJ-11974 og CJ-11972 (utviklet av Pfizer), RP67580 og Dapitant (utviklet av Rhone-Poulenc Rorer), Nalpitantium og SSR240600 (utviklet av Sanofi-Aventis), SCH388714 og Rolapitant (utviklet av Schering-Plough), TAK637 (utviklet av Takeda), HSP117 (utviklet av Hisamitsu), KRP103 (utviklet av Kyorin Pharm) og SLV317 (utviklet av Solvay). Kjemiske strukturer til de ovenfor nevnte NK₁

antagonistene er vist under og diskusjon av disse forbindelsene så vel som andre NK₁ antagonister er vist i *Expert. Opin. Ther. Patents* (2010) 20(8), s. 1019-1045 av Huang et al.

- 5 Bakgrunnen av US patent nr. 6.297.375 forslår at NK₁ antagonister er anvendelse for behandling av en lang rekke tilstander i hvilke substans P (den naturlige liganden for NK₁ reseptoren) er aktiv. Disse tilstandene inkluderer depresjon, smerte (spesielt smerte som resultatet av inflammatoriske tilstander så som migrene, reumatoid artritt, astma og inflammatorisk magelidelse), lidelser i sentralnervesystemet (CNS) så som Parkinsons
- 10 lidelse og Alzheimers lidelse, hodepine, nervøsitet, multippel sklerose, forsterkning av morfin abstinens, kardiovaskulære endringer, ødemer, kroniske inflammatoriske lidelser så som reumatoid artritt, astma/bronkial hyperreaktivitet og andre respirasjonslidelser så som allergisk rhinitt, inflammatoriske lidelser i tarmen så som ulcerativ kolitt og Crohns lidelse, okkulær skade okkulære inflammatoriske lidelser. Bakgrunnen nevner til
- 15 og med reisesyke og oppkast, men angir ikke kvalme generelt.

- Reddy G Kesava et al: «Novel neurokinin-1- antagonists as antiemetics for the treatment of chemotherapy-induced emesis.», vol. 3, nr. 1, 1.April 2006, side 140-142 beskriver en NK-1 antagonist, aprepitant som et antiemetisk legemiddel. Dette dokumentet nevner
- 20 videre at flere NK₁ reseptor antagonister, så som bl.a. netupitant, er under klinisk utvikling for behandling av CINV hos pasienter med kreft. Videre beskriver dette dokumentet kombinasjoner av NK₁ reseptor antagonister, aprepitant eller casopitant, i kombinasjon med en 5-HT₃ antagonist og deksametason for behandling av kjemoterapi induisert kvalme og oppkast (CINV).

25

- Diemunsch, P et al: «Neurokinin-1 receptor antagonist in the prevention of postoperative nausea and vomiting», vol. 103, nr. 1, juli 2009 (2009-07), side 7-13 beskriver undersøkte NK₁ reseptor antagonister som inkluderer bl.a. netupitant. Videre beskriver dette dokumentet at de publiserte kliniske studiene synes å bekrefte anvendeligheten til
- 30 NK-1 reseptor antagonister ved behandling av kjemoterapi indusert kvalme og oppkast (CINV) og postoperativ kvalme og oppkast (PONV). Den kombinerte bruken av NK₁ reseptor antagonist, men ikke netupitant, med 5-HT₃ reseptor antagonist og deksametason ved behandlingen av CINV er også beskrevet.

Det er derfor et behov innen området for mer effektive behandlinger av kvalme og oppkast, spesielt kvalme og oppkast som stammer fra kjemoterapi, radioterapi og kirurgi. I tillegg, gitt de langvarige tilfellene av kvalme og oppkast induisert av disse emetiske hendelsene, er det et behov for behandling av slik kvalme og oppkast for en lang tidsperiode. Videre er det et behov for utvikling av doseformer for å redusere legemiddel-legemiddel interaksjoner, forbedre stabilitet og potensierte virkningene av hver forbindelse i de kombinerte doseformene.

Hensikter med oppfinnelsen

10 En hensikt med oppfinnelsen er å tilveiebringe sammensetninger av NK₁ antagonisten netupitant for bruk ved behandling av eller for å forhindre kvalme og oppkast.

En annen hensikt med oppfinnelsen er å tilveiebringe sammensetninger av NK₁ antagonisten netupitant for bruk ved behandling eller for å forhindre kvalme og oppkast hos pasienter som gjennomgår kjemoterapi, radioterapi eller kirurgi.

Nok en hensikt med oppfinnelsen er å forsterke eksisterende behandlinger for CINV, RINV eller PONV med steroider og 5-HT₃ antagonister og derved tilveiebringe ytterligere beskyttelse mot både kvalme og oppkast, spesielt under akutte og forsinkede faser.

20 En annen hensikt med oppfinnelsen er å tilveiebringe en enkelt kombinert dose av netupitant og en 5-HT₃ antagonist og å anvende denne enkle dosen uten ytterligere dosering, for behandling av kvalme og oppkast under akutte eller forsinkede faser av CINV, RINV eller PONV.

25 En annen hensikt med oppfinnelsen er å tilveiebringe sammensetninger av NK₁ antagonisten netupitant doseformer for behandling av kvalme og oppkast og andre uønskede effekter av moderat emetogen og høyt emetogen kjemoterapi («MEC og HEC»), spesielt HEC, under akutte og forsinkede faser etter slike behandlinger.

30 En annen hensikt med oppfinnelsen er å tilveiebringe doseformer som reduserer legemiddel-legemiddel interaksjoner, forbedrer stabilitet, øker biotilgjengelighet og potensierte terapeutisk virkning til hver komponent i de kombinerte doseformene innbefattende netupitant og/eller 5-HT₃ antagonist og/eller deksametason, ved
35 behandling for å forhindre kvalme og oppkast.

Oppsummering av oppfinnelsen

Etter omfattende testing av de kliniske effektene av netupitant, har det overraskende vist seg at netupitant er aktivt mot kvalme, og at en enkelt dose med netupitant er i stand til
5 å behandle kvalme og oppkast i respons til høyt og moderat emetogen kjemoterapi i fem påfølgende dager. Det har også overraskende blitt funnet at netupitant oppviser unike bindingsegenskaper til NK₁ reseptorer i hjernen. Spesielt har det blitt funnet at netupitant binder seg til NK₁ reseptorer i striatum på en lengevirkende måte og at mindre enn 20 eller 30% av netupitant blir frigjort fra striatum NK₁ reseptorer til og med 96 timer etter
10 administrering. Dette er i sterk kontrast til aprepitant, hvor reseptorbindingen faller raskt over tid og må dosere gjentatte ganger dersom emesekontroll er ønskelig gjennom den forsinkede fase; og oppviser ingen meningsfull effekt overfor kvalme.

Disse funnene har ført til utvikling av et enestående doseringsregime for behandling av
15 kvalme i løpet av det første døgnet etter en emese-induserende hendelse, i tillegg til den tredje, fjerde og femte dagen etter slik induksjon. En utførelsesform av oppfinnelsen tilveiebringer derfor behandling av kvalme og oppkast i en periode på fem etterfølgende dager hos en pasient med behov for dette, innbefattende administrering til pasienten en sammensetning innbefattende netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i
20 en mengde som er terapeutisk effektiv mot kvalme og oppkast under de akutte og forsinkede fasene, og som er effektiv til å gå inn i den systemiske sirkulasjonen, krysse blod-hjerne barrieren og oppta minst 70% av NK₁ reseptorer i striatum 72 timer etter administreringen.

25 Netupitantet er kombinert med en 5-HT₃ antagonist så som palonosetron og deksametason, på en måte som resulterer i en enda større effekt mot kvalme. Det har blitt funnet at palonosetron er mye mer effektiv i kombinasjoner med netupitant enn i sin kombinasjon med aprepitant, som rapportert av Grunberg et al., Support Cancer Care (2009) 17:589-594. I tillegg oppviser palonosetron en forbedret farmakokinetisk profil
30 (f.eks. bedre biotilgjengelighet) når palonosetron er i kombinasjon med netupitant i motsetning til palonosetron i en enkelt dose administrering. Basert på disse funnene har det blitt utviklet faste orale doseformer som kombinerer netupitant og palonosetron for behandlingen av akutt og forsinket emese.

De har også blitt funnet at netupitant potensierer virkningen av deksametason, slik at deksametasonet er effektivt selv når det administreres i sub-terapeutiske doser (d.v.s. i doser hvor deksametason ville vært ineffektivt dersom det ble administrert alene). Derfor, i en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en kombinasjonsterapi for
 5 behandling av kvalme og oppkast i fem påfølgende dager hos en pasient med behov for dette, som i det vesentligste består av:

- Dag 1 netupitant: administrering til pasienten på dag en netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i en mengde som er terapeutisk effektivt mot
 10 kvalme og oppkast under akutte og forsinkede faser og som er effektiv til å gå inn i den systemiske sirkulasjonen, krysse blod-hjerne barrieren og oppta minst 70% av NK₁ reseptorer i striatum 72 timer etter administreringen:
- Dag 1 palonosetron: administrering til pasienten på dag en, en terapeutisk effektiv mengde av en 5-HT₁ antagonist (fortrinnsvis palonosetron) effektiv til å
 15 behandle kvalme og oppkast under akutte og forsinkede faser:
- Dag 1 deksametason: administrering til pasienten på dag en, en første dose av deksametason som er ineffektiv mot kvalme og oppkast når det administreres alene, men effektiv mot kvalme og oppkast når det administreres i kombinasjon med netupitant og palonosetron, hvor den første dosen innbefatter fra 50 til 70%
 20 av en minimum effektiv doser når det administreres alene; og
- Dag 2-5 deksametason: når pasienten gjennomgår svært emetogen kjemoterapi, administrere til pasienten, på dagene to tre og fire, en andre dose med deksametason som er ineffektiv mot kvalme og oppkast når det administreres alene, men effektivt mot kvalme og oppkast når det administreres i kombinasjon
 25 med netupitant, hvor den andre dosen innbefatter fra 40 til 60 % av en minimum effektiv dose når det administreres alene på dag to, tre og fire.

Doseringsformene er ekstremt allsidige og stabile på grunn av deres enestående utforming og formulering. Denne allsidigheten og stabiliteten erholdes ved formulering
 30 av netupitant og palonosetron i separate doseformer og ved å kombinere doseformene i én kapsel. For eksempel kan derved palonosetron formuleres i en liten gelkapsel i en dose på rundt 0,5 mg, og netupitant formuleres i en tablett i en dose på ca. 100 til 150 mg. Det kan derved fylles en kapsle med en eller flere palonosetron gel-kapsler og en eller flere palonosetron tabletter, avhengig av det terapeutiske målet med produktet.
 35 Siden palonosetron og netupitant er i separate doseringsenheter, kan de formuleres uten

hensyn til stabiliteten til den andre og uten nedbrytning til biprodukter, f.eks. (3S)-3-[(3aS)-1-okso-2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-benzo[de]isoquinolin-2-yl]-1-azoniabisyklo[2,2,2] oktan-1-olat, et nedbrytnings-biprodukt av palonosetron. Som et resultat medfører de nylig oppdagede doseformene fordeler så som redusert legemiddel-
 5 legemiddel interaksjon, forbedret stabilitet og potencierende effekter av hver av komponentene til doseformene ved behandling feller forhindring av emese.

I en utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en oralt administrert doseringsform innbefattende en kombinasjon av palonosetron og enetupitant eller et farmasøytisk
 10 akseptabelt salt.

I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen derved en oralt administrert kapsel doseringsform innbefattende (a) et ytre skall; (b) en eller flere tabletter huset i det ytre skallet, hver innbefattende netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salt og en eller
 15 flere farmasøytisk akseptable eksipienter; og (c) en eller flere myk-gel kapsler huset i det ytre skallet, hver innbefattende palonosetron eller en farmasøytisk akseptabelt ester derav og en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter; hvorved doseringsformen innbefatter (3S)-3-[(3aS)-1-okso-2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-benzon[de] isoquinolin-2-yl]-1-azoniabisyklo [2,2,2] oktan-1-olat i en mengde som ikke overskrider 3 masse-%.

20

Kort figurbeskrivelse

De medfølgende tegninger, som er innbefattet i og utgjør en del av denne beskrivelsen, viser flere utførelsesformer av oppfinnelsen og virker sammen med beskrivelsen til å forklare prinsippene ved oppfinnelsen.

25

Fig. 1 viser en kapsel inneholdende en my-gel kapsel med palonosetron og tre tabletter med netupitant.

30

Fig. 2 er en to-dimensjonal kurve som viser den farmakokinetiske profilen til netupitant i mennesker etter oral administrering av netupitant alene og netupitant sammen med palonosetron.

35

Fig. 3 er en to-dimensjonal kurve som viser den farmakokinetiske profilen til palonosetron i mennesker etter oral administrering av palonosetron alene og palonosetron sammen med netupitant.

Fig. 4 er en to-dimensjonal kurve som viser midlere plasmakonsentrasjoner av deksametason over tid etter administrering med og uten netupitant.

- 5 Fig. 5 viser to kurver som angir midlere NK₁ reseptor okkupasjon ved 6, 24, 48, 72 og 96 timer etter en enkelt oral dose på 100, 300 og 450 mg netupitant (N=2 for hver dose) i stratum og occipital cortex, målt ved bruk av positron emisjonstopografi.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

- 10 Foreliggende oppfinnelse kan forstås bedre med henvisning til de følgende definisjoner og detaljerte beskrivelse av foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen og de ikke-begrensede eksemplene inkludert her.

Definisjon og bruk av begreper

- 15 Når det brukes entallsformer «en», «et», «den», «det» eller lignende former skal det forstås at disse inkluderer flertallsformer dersom ikke konteksten klar gir uttrykk for noe annet. For eksempel vil henvisning til en «farmasøytisk akseptabel bærer» inkludere blandinger av to eller flere slike bærere.
- 20 Ordet «eller» eller lignende som brukes her betyr ethvert annet medlem av en spesiell liste og inkluderer også enhver kombinasjon av medlemmer av denne listen.

- Når det brukes her, vil begrepet «omtrent» og «ca.» kompensere for den tillatte variasjonen innen den farmasøytiske industrien og som er iboende i farmasøytiske produkter, så som forskjeller i produktstyrke og biotilgjengelighet på grunn av produksjonsvariasjoner og tids-indusert nedbrytning av produktet. Begrepet tillater enhver variasjon som innen farmasøytisk praksis vil tillate at produktet blir bedømt å være farmasøytisk ekvivalent eller bioekvivalent eller begge deler dersom konteksten krever det, til den angitte styrken til et krevet produkt.
- 25

30

I beskrivelsen og kravene i denne søknaden betyr ordet «innbefatter» og variasjoner av ordet, så som «innbefattende», «inkludert med ikke begrenset til» og er ikke ment å ekskludere f.eks. andre additiver, komponenter, heltall eller trinn.

Som brukt her betyr begrepet «farmasøytisk akseptabelt» menes det som er egnet ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som er generelt sikker, ikke-toksisk og hverken biologisk eller på annen måte uønsket, som er akseptabelt for veterinærbruk så vel som innen humant farmasøytisk bruk. I tillegg referer begrepet «farmasøytisk akseptabelt salt» til et salt av en forbindelse som skal administreres og som er fremstilt av farmasøytisk akseptable ikke-toksiske syrer. Eksempler på egnede uorganiske syrer er saltsyre, hydrobromsyre, hydroiodsyre, salpetersyre, svovelsyre og fosforsyre. Eksempler på egnede organiske syrer kan være valgt fra alifatiske syrer, aromatiske syrer, karboksylsyrer og sulfonklasser av organiske syrer, hvor eksempler på slike er maursyre, eddiksyre, propionsyre, succinsyre, kamfersulfonsyre, sitronsyre, fumarsyre, glukonsyre, fumarsyre, isetionsyre, melkesyre, maleinsyre, musinsyre, tartarsyre, para-toluensulfonsyre, glykolsyre, glukaronsyre, maleinsyre, furoisk syre, glutaminsyre, benzoesyre, antraniltsyre, salisylsyre, fenyleddiksyre, mandelsyre, embonsyre (pamolsyre), metansulfonsyre, etansulfonsyre, pantotensyre, benzensulfonsyre (besylat), stearinsyre, sulanilsyre, alginsyre, glakturonsyre og lignende.

Farmasøytisk akseptable salter av palonosetron inkluderer palonosetron hydroklorid. Farmasøytisk akseptable pro-midler av netopitant inkluderer de som er beskrevet i US patent nr. 6.593.472, 6.747.026, og 6.806.370, inkludert N-oksid av netopitant. Når et molekyl blir referert til her i sin base eller saltform, skal det forstås at det også omfatter andre farmasøytisk akseptable salt former av molekylet.

Som brukt her referer «terapeutisk effektiv mengde» her til en tilstrekkelig mengde til å fremkalle den ønskede biologiske responsen. Den terapeutisk effektive mengden eller dosen vil avhenge av alder, kjønn og vekt til pasienten, og pasientens nåværende medisinske tilstand. Fagmannen innen området vil kunne være i stand til å bestemme passende doseringer basert på disse og andre faktorer i tillegg til foreliggende beskrivelse.

Minimum effektiv dose av deksametason, når det brukes til å behandle CINV induisert av høyt emetogen kjemoterapi, har blitt vist å være 20 mg, administrert oralt eller ved injeksjon på dag en, og seksten mg administrert oralt eller ved injeksjon på dag to, tre og fire. Jordan et al, The Oncologist, vol. 12, nr. 9, 1143 – 1150, september 2007. Når det brukes til å behandle CINV induisert av moderat emetogen kjemoterapi, er den

minimale effektive dosen av deksametason 20 mg, administrert oralt eller ved injeksjon på dag en, og null mg på dagene to, tre og fire.

Begrepene «behandle» eller «behandling» som brukes her. Referer til den medisinske
 5 håndteringen av pasienten i hensikt å helbrede, lindre, stabilisere eller forhindre en
 lidelse, patologisk tilstand eller sykdom. Dette begrepet innbefatter aktiv behandling, det
 vil si, behandling rettet spesifikt mot forbedring av en lidelse, patologisk tilstand, eller
 sykdom, og også tilhørende lidelser, patologiske tilstander, eller sykdommer. I tillegg
 inkluderer dette begrepet palliativ behandling, det vil si behandling utformet for å lindre
 10 symptomer i stedet for å helbrede lidelsen, den patologiske tilstanden eller sykdommen:
 preventiv behandling, det vil si behandling rettet mot å minimalisere eller helt eller delvis
 inhiberer utviklingen av den tilhørende lidelsen, patologiske tilstanden eller sykdommen,;
 og støttende behandling, det vil si behandling som anvendes som et supplement til
 annen spesifikk terapi rettet mot forbedring av den tilhørende lidelsen, patologiske
 15 tilstanden eller sykdommen.

Som brukt her, betyr begrepet «signifikant» til et nivå med statistisk signifikans. Nivået
 av statistisk signifikans kan f.eks. være minst $p < 0,05$, minst $p < 0,01$, minst $p < 0,005$ eller
 minst $p < 0,001$. Dersom ikke annet er angitt, er nivået med statistisk signifikans $p < 0,05$.
 20 Når et målbart resultat eller effekt er uttrykt eller identifisert her, skal det forstås at
 resultatet eller effekten er evaluert på basis av dens statistiske signifikans i forhold til en
 grunnlinje. På samme måte, når en behandling er beskrevet her, skal det forstås at
 behandlingen oppviser en grad av statistisk signifikans.

25 5-HT₃ antagonister inkluderer forskjellige setroner, som f.eks. palonosetron,
 ondansetron, dolasetron, tropisetron og granisetron, og deres farmasøytisk akseptable
 salter. En foretrukket 5-HT₃ antagonist er palonosetron, spesielt dets hydrokloridsalt.

«Høyt emetogen kjemoterapi» referer til kjemoterapi med en høy grad av emetogent
 30 potensiale, og inkluderer kjemoterapi basert på carmustin, cisplatin, syklofosfamid $\geq$
 1500 mg/m², dacarbazin, dactinomycin, mekloretoamin, og streptozotocin.

«Moderat emetogen kjemoterapi» refererer til kjemoterapi med en moderat grad av
 emetogent potensiale og inkluderer kjemoterapi basert på carboplatin, syklofosfamid $\geq$

1500 mg/m², cytarabin > 1 mg/m², daunorubicin, doksorubicin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotecan og oksaliplatin.

5 Akutt emese referer til den første 24-timer perioden etter en emese-induserende hendelse. Forsinket emese referer til den andre, tredje, fjerde og femte 24-timers perioden etter en emese-induserende hendelse. Når en behandling sies å være effektiv under den forsinkede fasen, skal det forstås at effektiviteten til behandlingen er statistisk signifikant under hele den forsinkede fasen, uansett hvorvidt behandlingen er effektiv under en spesiell 24-timers periode i den forsinkede fasen. Det skal også forstås at
10 behandlingen kan defineres basert på dens effektivitet under enhver av 24-timers periodene i den forsinkede fasen. Dersom ikke annet er angitt, kan enhver av behandlingene mot kvalme og/eller oppkast under de forsinkede fasene, som beskrevet her, også praktiseres for å behandle kvalme og/eller oppkast under den andre, tredje, fjerde eller femte 24-timers perioden etter en emese induserende hendelse eller en
15 kombinasjon derav.

Medisinske anvendelser

Som nevnt over, er oppfinnelsen basert på flere enestående oppdagelser og tilveiebringer de følgende uavhengige anvendelser som kan praktiseres i henhold til
20 foreliggende oppfinnelse, inkludert:

I en utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en behandling av kvalme og oppkast for en periode på fem etterfølgende dager hos en pasient med behov for dette, innbefattende:

25

- (i) Administrering til pasienten på dag én, netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i en mengde som er terapeutisk effektiv til å behandle kvalme og oppkast under den akutte og forsinkede fasene, som kommer inn i den systemiske sirkulasjonen, krysser blod-hjerne barrieren og opptar minst
30 70% NK₁ reseptorer i stratum 72 timer etter administreringen;
- (ii) Administrere til en pasient på dag én en terapeutisk effektiv mengde av en 5-HT₃ antagonist (fortrinnsvis palonosetron, mer foretrukket 0,5 mg oral palonosetron som palonosetron hydroklorid) effektiv til å behandle kvalmen og oppkastet under den akutte og forsinkede fasene;

- (iii) Administrere til pasienten på dag én en første dose av deksametason som er ineffektiv mot kvalme og oppkast når det administreres alene, men effektiv mot kvalme og oppkast når det administreres i kombinasjon med netupitant og palonosetron, hvor den første dosen innbefatter fra 70 til 70/ av en minimum effektiv dose når det administreres alene;
- (iv) Dersom pasienten gjennomgår høyt emetogen kjemoterapi, administrere til pasienten på dagene to, tre og fire, en andre dose deksametason som er ineffektiv mot kvalme og oppkast når det administreres alene, men effektiv mot kvalme og oppkast når det administreres i kombinasjon med netupitant, hvor den andre dosen innbefatter fra 40 til 60 % av en minimum effektiv dose når det administreres alene dagene to, tre og fire.

Av disse prinsipielle utførelsesformene kan det også tenkes forskjellige underformer. F.eks. kan netupitant administreres som en fri base eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, men blir fortrinnsvis administrert som den frie basen. I tillegg blir netupitantet fortrinnsvis administrert i en mengde i området fra ca. 50 til ca. 500 mg, fra ca. 200 til ca. 400 mg, og fortrinnsvis ca. 300 mg, basert på vekten til den frie basen. En foretrukket administreringsrute for netupitantet er oralt. Med hensyn til bindingen til NK₁ reseptorene, binder netupitantet seg fortrinnsvis til minst 80 eller til og med 85% av NK₁ reseptorene in striatum 72 timer etter administrering. 96 timer etter administreringen, binder netupitantet seg fortrinnsvis til mindre enn 70, 60, 50 eller til og med 40% av NK₁ reseptorene.

Kombinasjonene i henhold til foreliggende oppfinnelse er alle effektive for behandling eller for å forhindre kvalme og oppkast induisert av tallrike hendelser, inkludert kjemoterapi induisert kvalme og oppkast («CINV»), fra moderat eller høyt emetogen kjemoterapi, strålingsterapi induisert kvalme og oppkast («RINV») og post-operativ kvalme og oppkast («PONV»).

Kombinasjonen blir fortrinnsvis brukt kort før den emese-induserende hendelsen (det vil si ikke mer enn 1 eller 2 timer før hendelsen). Kombinasjonen kan brukes til å behandle kvalme og oppkast under den akutte fasen av emese, eller under den forsinkede fasen.

Legemidlene spesifisert i de individuelle utførelsesformene kan administreres ved hjelp av ethvert egnet doseringsregime, som er vel kjent innen området, men i en foretrukket

utførelsesform blir netupitantet, 5-HT₃ antagonisten og steroidet administrert oralt. En foretrukket oral dose av palonosetron er i området fra ca. 0,075 til ca. 1,0 mg, eller fra ca. 0,25 til ca. 0,75 mg, men er fortrinnsvis ca. 0,5 mg. En foretrukket oral dose av netupitant er i området fra ca. 50 til 500 mg, eller fra ca. 200 til ca. 400 mg, men er fortrinnsvis ca. 300 mg. En foretrukket dose av deksametason er 12 mg administrert oralt eller ved injeksjon på den første behandlingsdagen og 8 mg administrert oralt eller ved injeksjon på den andre, tredje og fjerde dagen etter behandlingen.

Det skal videre forstås at netupitantet kan administreres i pro-legemiddel (prodrug)form, i hvilket tilfelle oppfinnelsen til tilveiebringe en behandling med induserende plasmanivåer av netupitant, og i hvert tilfelle vil plasmanivået induert av netupitant induert av administrering av pro-legemiddelet korrespondere med nivået som erholdes ved administrering av netupitant eller dets farmasøytisk akseptable salt, i doser og administreringsruter som beskrevet her.

15

Farmasøytiske sammensetninger

Det kan utvikles forskjellige farmasøytiske sammensetninger som kan gjøre bruk av kombinasjonene beskrevet her. Sammensetningen kan administreres via enhver passende rute, f.eks. oralt, parenteralt eller intravenøst, i væske eller fast form.

20

Passende administreringsmåter for de aktive forbindelsene er injiserbare og/eller orale. Disse sammensetningene vil generelt inkludere et inert fortynningsmiddel eller en spiselig bærer. De kan være innkapslet i gelatinkapsler (for oral bruk) eller komprimert til tabletter (for oral eller bukkal bruk) eller formulert til pastiller (for bukkal bruk). I disse hensikter kan den aktive forbindelsen være innblandet med eksipienter og brukes i form av tabletter, pastiller eller kapsler.

25

Farmasøytisk kompatible bindemidler, og/eller tilsetningsmaterialer kan være inkludert som en del av sammensetningen.

30

Tabletter, piller, kapsler, pastiller og lignende kan inneholde enhver av de følgende ingrediensene eller forbindelser med lignende natur; et bindemiddel så som mikrokrySTALLinsk cellulose, gummi tragant eller gelatin; en eksipient så som stivelse eller laktose, et disintegrasjonsmiddel så som alginin syre, Primogel, eller maisstivelse; et smøremiddel så som magnesium stearat eller Sterotes; et glidemiddel så som kolloidalt

35

silisiumoksid; et søtningsmiddel så som sukrose eller sakkarin; et smaksmiddel så som peppermynte, metyl salisylat, eller appelsinsmak. Når doseringsenhetsformen er en kapsel kan den inneholde, i tillegg til materiale av den ovennevnte typen, en flytende bærer så som en fettolje. I tillegg kan doseringsenhetsformen inneholde forskjellige andre materialer som modifiserer den fysiske formen til doseringsenheten, f.eks. belegg av sukker, skjellakk eller andre enteriske midler.

Forbindelsene kan administreres som en komponent i en eliksir, suspensjon, sirup, skive, oral oppløsende film, tyggegummi. En sirup kan f.eks. inneholde, i tillegg til de aktive forbindelsene, sukrose som søtningsmiddel og visse konserveringsmidler, fargestoffer og fargemidler og smaksstoffer.

Løsninger eller suspensjoner som brukes for injeksjon kan innbefatte følgende komponenter: et sterilt fortynningsmiddel så som vann for injeksjon, saltvannsløsning, faste oljer, polyetylen glykoler, glyserin, propylen glykol eller andre syntetiske løsningsmidler; antibakterielle midler så som benzyl alkohol eller metyl parabener; antioksidanter så som askorbinsyre eller natrium bisulfitt; kjelatdannende midler etylen diamin tatraeddiksyre; buffere så som acetater, citrater eller fosfater og midler for justering av tonisitet så som natrium klorid, mannitol og dekstrose. Et injiserbart preparat kan være innkapslet i ampuller, engangssprøyter eller flerdoseflasker av glass eller metall.

Kombinerte orale doseringsformer

Som diskutert over tilveiebringer oppfinnelsen allsidige orale doseringsformer av palonosetron og netupitant som lett kan modifiseres avhengig av den terapeutiske hensikten og medfører ikke problemstillinger med hensyn til stabilitet og nedbrytning. I en foretrukket utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en kapsel for oral administrering fremstilt av et hardt ytre skall som huser en eller flere netupitant tabletter og en eller flere palonosetron myk-gel kapsler. Den ferdige kapselen og tablett(e) myk-gel kapselen(e) som huses i kapselen er alle fortrinnsvis formulert som doseringsformer med umiddelbar frigjøring.

Selv om netupitant fortrinnsvis er formulert i en fast tablett, skal det forstås at det kan formuleres i enhver fast form som er egnet for oral administrering inkludert, f.eks. en tablett eller kapsel (har eller myk gel). I en foretrukket utførelsesform er netupitantet

formulert i en tablett. Antallet netupitant enheter i den kombinerte doseringsformen kan f.eks. være fra 1 til 10, 1 til 5 eller 1 til 3. Netupitantenhetene i den kombinerte doseringsformen kan tilveiebragt alt fra 50 til 500 mg netupitant på en aggregat basis, fortrinnsvis fra 100 til 350 mg. Hver netupitant enhet innbefatter fortrinnsvis fra 50 til 200
 5 mg netupitant, mer foretrukket 100 til 150 mg netupitant og mest foretrukket 100 eller 150 mg netupitant.

Palonosetronet kan også være formulert i enhver fast form sin er egnet for oral administrering, selv om det fortrinnsvis er formulert som en myk-gel kapsel. Ikke-
 10 begrensende eksempler på egnede palonosetron myk-gel kapsler er gitt i PCT publikasjon WO 2008/049552. Antallet palonosetron enheter i den kombinerte doseringsformen kan f.eks. være fra 1 til 5, fra 1 til 3 eller kun 1. Hver av palonosetron enheter i den kombinerte doseringsformen kan tilveiebringe fra 0,01 til 5,0 palonosetron, fortrinnsvis fra 0,1 til 1,0 mg palonosetron på an aggregatbasis. Hver palonosetron enhet
 15 vil fortrinnsvis innbefatte fra 0,1 til 1,0 mg palonosetron, mest foretrukket ca. 0,25, 0,5, 0,75 eller 1,0 mg palonosetron.

Figur 1 viser et utførelseseksempel av en kombinert doseringsform av palonosetron og netupitant, Doseringsformen 10 innbefatter et todelt hardt ytre skall som inkluderer et
 20 legeme 20 og et deksel 22. Doseringsformen 10 inneholder en palonosetron myk-gel kapsel 30 (fortrinnsvis 0,5 mg palonosetron) og tre netupitant tabletter 40 (hver fortrinnsvis inneholdende 100 mg netupitant).

Hard ytre skall

25 De harde ytre skallet i henhold til foreliggende oppfinnelse kan være fremstilt av ethvert farmasøytisk akseptabelt materiale som oppløses i magesaft. Foretrukne materialer for det harde ytre skallet inkluderer f.eks. gelatin, cellulose stivelse, eller hydroksypropyl metylcellulose (HPMC). I en spesielt foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen her det harde ytre skallet en maksimal oksygenpermeabilitet. Fortrinnsvis er
 30 oksygenpermeabiliteten mindre enn ca. $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$, $5,0 \times 10^{-5}$ eller til og med $2,0 \times 10^{-5}$ ml/cm/cm². 24 t. atm).

Det harde ytre skallet kan være en kontinuerlig struktur. Alternativt kan det harde ytre skallet være en to-delt hard kapsel.

Myk-gel kapsel

Den myk-gel kapselen som brukes for palonosetronet innbefatter fortrinnsvis en ytre hardt skall og en flytende indre fyllsammensetning innbefattende palonosetron hydroklorid. Ikke-begrensede eksempler på agnede palonosetron myk-gel kapsler er
5 gitt i PCT publikasjon WO 2008/049552.

Det mye ytre skallet til myk-gel kapselen kan inneholde enhver type materiale som oppløses i magesaft. Foretrukne materialer for det myke ytre skallet inkluderer f.eks. gelatin, cellulose, stivelse, eller hydroksypropyl cellulose (HPMC). Myk-gel kapselen kan
10 videre innbefatte skall-eksipienter så som glyserin, sorbitol og fargemidler/opakdannende midler så som titan dioksid. Myk-gel kapselen kan videre innbefatte løsningsmidler så som rensset vann. I spesielle utførelsesformer av oppfinnelsen har det ytre skallet en maksimal oksygen permeabilitet, fortrinnsvis på ikke mer enn ca. $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$, $5,0 \times 10^{-5}$ eller til og med $2,0 \times 10^{-5}$ ml·cm/cm².
15 24 t. atm). Egnede myk-gel kapsler inkluderer 1,5-oval gelatin kapselskall fremstilt av Catalent Pharma Solutions.

Væskefyllet består i hovedsak av en eller flere lipofile komponenter i en mengde på fra 50 masse-% til 99 masse-%, fortrinnsvis fra 75 masse-% til 98 masse-%. Foretrukne
20 lipofile komponenter inkluderer f.eks. mono- og di-glyserider av fettsyrer, spesielt inkludert mono- og di-glyserider av kapryl/kaprin syre. Væskefyllet kan også inneholde glyserin, fortrinnsvis i en mengde på fra 1 til 15 masse-%, mer foretrukket fra 2 til 10 masse-%. I en foretrukket utførelsesform innbefatter både skallet og den indre fyllsammensetningen glyserin. I en annen foretrukket utførelsesform innbefatter
25 væskefyllet ca. 0,25, 0,50, 0,75 mg, eller mer palonosetron som palonosetron hydroklorid.

Fyllsammensetningen kan innbefatte forskjellige midler for å fremme overføring av palonosetron fra doseringsformen til de gastrointestinale fluider i magetarmkanalen, slik
30 at palonosetronet lettere kan absorberes inn i blodstrømmen. F.eks. kan væskefyll sammensetningen inneholde en surfaktant, optimalt i en mengde fra 0,1 masse-% til 6 masse-%, fra 0,5 masse-% til 5 masse-% eller fra 1,0 masse-% til 3,0 masse-%. Væskefyllsammensetningen innbefatter fortrinnsvis mer enn 0,1, 0,5 eller 1,0 masse-% surfaktant og mindre enn 10, 8, 5, 4 eller til og med 4 masse-% surfaktant. En spesielt
35 foretrukket surfaktant er polyglykol oleat.

Alternativt eller i tillegg kan overføringsmidlene for en væskefylt kapsel innbefatte vann som danner en enkelt fase eller mikroemulsjon med de andre væskeingrediensene i eksipientbasen. Den væskefylte sammensetningen innbefatter fortrinnsvis fra 0,05 masse-% til 30 masse-% vann, fra 1 masse-% til 20 masse-% vann, fra 2 masse-% til 10 masse-% vann. Væskefyllet innbefatter fortrinnsvis mer enn 0,1, 0,5 eller 1,0 masse-% vann og mindre enn 20, 15, 10, 8 eller 5 masse-% vann.

Det aktive middelet, som fortrinnsvis er palonosetron hydroklorid, er fortrinnsvis tilstede i fyllsammensetningen i en mengde i området fra 0,01 til 10,0 masse-%, fra 0,05 til 5,0 masse-%, eller fra 0,1 masse-% til 2,0 masse-%. Alternativt har det blitt funnet spesielt stabile formuleringer når konsentrasjonen av palonosetron overskrider 0,3 %, fortrinnsvis ved en konsentrasjon på ikke mer enn 1 masse-%.

15 Tablett

Tablettene i henhold til foreliggende oppfinnelse kan innbefatte fra 20 til 95 masse-% og fortrinnsvis fra 60 til 80 masse-% netupitant. I tillegg kan tablettene inneholde fortynningsmidler, disintegranter, surfaktanter, bindemidler, glidemidler og/eller smøremidler. I en spesiell utførelsesform innbefatter tabletten fra 5 til 25 masse-% mikrokrySTALLINSK cellulose. Den mikrokrySTALLINSKE cellulosen kan virke som et fortynningsmiddel og disintegrant, og utgjør fortrinnsvis 15 masse-% av tabletten. En annen egnet disintegrant er natrium kroskaramellose, som kan være tilstede i tabletten i en mengde på fra 1 til 5 masse-%, fortrinnsvis 2 masse-%.

Et egnet bindemiddel for bruk i tabletten er polyvinylpyrrolidon, som kan være tilstede i tabletten i en mengde på fra 1 til 10 masse-% av tabletten, fortrinnsvis 5 masse-%. Et egnet glidemiddel for bruk i tabletten er kolloidalt silisium dioksid, som kan være tilstede i tabletten i en mengde på 2 masse-%. Egnede smøremidler for bruk i tabletten innbefatter natrium stearyl fumarat og magnesium stearat, som kan være tilstede i tabletten i en mengde på henholdsvis 0,7 masse-% og 0,35 masse-%.

Applikasjon av de kombinerte orale doseringsformer

Oppfinnelsen tilveiebringer videre behandling av emese innbefattende oral administrering til pasienten som lider av emese, eller en fare for å lide av emese, en doseringsform i henhold til foreliggende oppfinnelse. I nok en utførelsesform

tilveiebringer foreliggende oppfinnelse behandling av emese ved administrering av en eller flere av doseringsformene beskrevet her. Doseringsformen blir fortrinnsvis administrert kort før den emeseinduserende hendelsen (det vil si ikke mer enn 2 timer før hendelsen). Emesen kan være akutt fase emese (det vil si emese som oppstår innen ca. 24 timer etter en emeseinduserende hendelse), eller forsinket emese (det vil si emese som oppstår etter den akutte fasen, men innen syv, seks, fem eller fire dager etter en emeseinduserende hendelse). Emesen kan utgjøres av kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast («CINV»), fra moderat til høy emetogen kjemoterapi, bestrålingsterapi-indusert kvalme og oppkast («RINV») eller post-operativ kvalme og oppkast («PONV»).

EKSEMPLER

Dersom ikke annet er angitt, er deler massedeler, temperatur er °C eller ved romtemperatur, og trykk er nær eller ved atmosfærisk.

EKSEMPEL 1 – FREMSTILLING AV ORAL DOSERINGSFORM

I en foretrukket utførelsesform blir kombinasjonen administrert i en kapsel oral doseringsform, hvor kapselen huser en eller flere myk-gel kapsler for palonosetronet og en eller flere harde tabletter for netupitantet. Tabell 1 under beskriver en representativ formulering for en myk-gel kapsel inneholdende 0,5 ga palonosetron, egnet for innbefattelse i et slikt hardt, ytre skall.

TABELL 1: REPRESENTATIV MYK-GEL FORMULERING

Ingrediens	Tilnærmet mengde (mg/kapsel)	Funksjon
Fyll-løsning		
Palonosetron HCl	0,56 ¹	Aktiv
Mono- og di-glyserider av kapryl/kaprin syre /Capmul MCM)	65,19	Løsningsmiddelbærer
Glyserin, vannfri, USP/Ph Eur	3,37	Plasticid
Polyglyseryl oleat (Plurol Oleique CC 497)	0,87	Surfaktant
Renset vann, USP/Ph Eur	2,94	Ko-løsningsmiddel

Butylert hydroksyanisol (BHA), NF/Ph Eur	0,07	Antioksidant
Nitrogen	-	
Teoretisk fyllvekt	70,00 mg	
Gelatin kapsel skall, 1.5-oval (Catalant Pharma Solutions) ²		
Gelatin (type 195), NF/Ph Eur	-	Skall
Sorbitol Special/Glyserin blanding 50/50	-	Plasticid
Titan dioksid, USP/Ph Eur	-	Fargemiddel/hvitemiddel
Renset vann, USP/Ph Eur	-	Løsningsmiddel

¹Tilsvarende 0,50 mg fri base

²Kvantitativ sammensetning av kapsel er Catalant Pharma Solutions eiendom.

- 5 Tabell 2 viser en representativ formulering for en tablett inneholdende 100 mg netupitant, egnet for innbefattelse i et hard skall.

TABELL 2: REPRESENTATIV TABLETT FORMULERING

Ingrediens	Tilnærmet mengde (mg/tablett)	Funksjon
Netupitant, malt	100	Aktiv
Mikrokrystallinsk cellulose pH 101	20,5	Fortynner og disintegrant
Sukrose laurinsyre ester	10,00	Surfaktant
Polyvinyl pyrrolidon K30	7,0	Bindemiddel
Natrium kroskaramellose	3,0	Disintegrant
Kolloidalt silisiumdioksid	3,0	Glidemiddel
Natrium stearyl fumarat	1,0	Smøremiddel
Magnesium stearat	0,5	Smøremiddel
Total vekt	145 mg	

10

EKSEMPEL 2 – FARMAKOKINETIKK TIL KOMBINERTE DOSERINGSFORMER

Hensikt

- Effektene av palonosetron på farmakokinetikken (PK) til netupitant og effektene av netupitant på PK til palonosetron ble undersøkt hos friske frivillige.
- 15

Metoder

Det ble utføre en randomisert, åpen 3-veis crossover studie. Hvert subjekt deltok i tre behandlingsperioder som hver varte tilnærmet 12 dager (Dag 1 – Dag 11). Behandlingsperiodene ble adskilt av utvaskingsperioder på ikke mindre enn 14 dager (mellom Dag 1 til hver av de to påfølgende behandlingsperiodene).

5

Følgende behandlinger ble undersøkt:

Behandling A: oral netupitant 450 mg administrert som en enkelt dose med tre 150 mg kapsler.

10 Behandling B: oral palonosetron 0,75 mg og oral netupitant 450 mg administrert samtidig som tre kapsler med 150 mg netupitant etterfulgt av 1 kapsel 0,75 mg palonosetron.

Behandling C: oral palonosetron 0,75 mg administrert som en enkelt dose som en 0,75 mg kapsel.

15 Dosene ble administrert under fastende betingelser. Subjektene fastet over natten i tilnærmet 10 timer. Vann var imidlertid tillatt opp til 1 time før dosering. Matinntaket var tillatt 4 timer etter dosering og vann var tillatt etter ønske 1 time etter dosering.

20 Dosene ble administrert med subjektet i en stående posisjon. Subjektene forble i en oppadstående posisjon i 4 timer etter dosering. Kapslene ble svelget hele med 250 ml romtemperert springvann. Gjentatt PK blodprøving (for netupitant og/eller palonosetron) ble utført.

Resultater

25 De primære PK variablene vurdert med hensyn til netupitant og palonosetron var den observerte maksimale plasmakonsentrasjonen (C_{max}), området under plasmakonsentrasjonen mot tid kurven fra tid null til det siste kvantifiserbare prøvetidspunktet (t) (AUC_{0-t}) og området under plasmakonsentrasjonen mot tid kurven fra tid null til uendelig (AUC_{0-inf}). De sekundære PK variablene som ble vurdert var den terminale eliminerings halveringstiden ($t_{1/2, z}$) og tiden hvorved den maksimale plasmakonsentrasjonen ble observert (t_{max}). Resultatene er angitt under i tabellene 3 og 30 4, så vel som figurene 2 og 3.

Tabell 3: Oppsummering av netupitant farmakokinetiske parametre

Parameter	Netupitant 450 mg	Palonosetron 0,75 mg + netupitant 450 mg
AUC_{0-t} [h*µg/l]	22808 (7270)	2275 (10064)

AUC _{0-inf} [h*µg/l]	25927 (10156)	26241 (13219)
C _{max} [µg/l]	650,2 (257,8)	659,7 (325,7)
t _{max} (t)	4,50 (3,00; 24,00)	4,50 (3,00; 23,95)
t _{1/2, z} (t)	71,81 (37,10; 261,61)	78,31 (50,17; 196,13)

Midlere og SD er vist, bortsett fra t_{max} og t_{1/2, z} hvor median og område er vist

- Som det fremgår av tabell 4 under, oppviser palonosetron en bedre farmakokinetisk profil når det er kombinert med netupitant i motsetning til administrering som en enkelt dose med palonosetron, f.eks. jo større AUC, desto større C_{max}, desto kortere t_{max} (medianen t_{max} var 0,5 t kortere etter administrering av palonosetron i kombinasjon med netupitant), og lengre t_{1/2, z}.

Tabell 4: Oppsummering av palonosetron farmakokinetiske parametre

10

Parameter	Palonosetron 0,75 mg	Palonosetron 0,75 mg + netupitant 450 mg
AUC _{0-t} [h*µg/l]	67415 (19554)	74230 (24866)
AUC _{0-inf} [h*µg/l]	70813 (20415)	77254 (25402)
C _{max} [µg/l] 1638,4 (415,5)	1863,1 (487,1)	
t _{max} (t)	5,02 (4,00; 8,00)	4,50 (3,00; 6,02)
t _{1/2, z} (t)	34,73 (19,61; 70,46)	36,91 (20,23; 56,08)

Midlere og SD er vist, bortsett fra t_{max} og t_{1/2, z} hvor median og område er vist

EKSEMPEL 3: NETUPITANT + DEKSAMETASON LEGEMIDDEL INTERAKSJONSSTUDIE

- 15 Effekten av netupitant på oralt administrert deksametason farmakokinetika ble evaluert i denne studien. Dette var en randomisert, åpen 3-veis crossover studie som bruker en ufullstendig Latin Square design hvor subjektene ble gitt deksametason alene, eller oralt netupitant 100 mg, 300 mg eller 450 mg, hver gitt med deksametason, Netupitant ble oralt på kun dag 1. Deksametason regimet for hver behandling var 20 mg oralt dag 1, etterfulgt av 8 mg oralt hver 12. time fra dag 2 til dag 4. Nitten subjekter (12 menn og 7 20 kvinner) fullførte studien (det vil si alle tre behandlingsperiodene).

- Midlere plasmakonsentrasjoner av deksametason var høyere når deksametason ble ko-administrert med netupitant (Figur 4). Økningen syntes å være avhengig av netupitant eksponeringen. 25

AUC₀₋₂₄ (Dag 1) med deksametason økte 1,5, 1,7 og 1, 8 ganger ved ko-administrering av henholdsvis 100, 300 og 450 mg netupitant. AUC₂₄₋₃₆ (Dag 2) til deksametason økte

2,1, 2,4 og 2, 6 ganger og AUC_{84-108} og AUC_{84-inf} (Dag 4) økte 1,7, 2,4 og 2,7 ganger ved ko-administrering av henholdsvis 100, 300 og 450 mg netupitant. Deksametason C_{max} på Dag 1 ble kun svakt påvirket ved ko-administrering av netupitant (1,2-ganger økning under ko-administrering med henholdsvis 100 og 300 mg netupitant, og 1,2 –ganger økning ved ko-administrering med 450 mg netupitant). C_{max} på Dag 2 og Dag 4 økte tilnærmet 1,7 ganger i subjekter som ble administrert netupitant. Deksametason C_{min} på Dag 2-4 økte tilnærmet 2,8, 4,2 og 4,6 ganger ved ko-administrering av henholdsvis 100, 300 og 450 mg netupitant. Dette viser klart at ko-administrering av netupitant og deksametason forbedrer biltilgjengeligheten av deksametason og gir et bedre terapeutisk vindu til deksametason.

EKSEMPEL 4: NETUPITANT PET RESEPTOR OKKUPASJONSSTUDIE

Dette var en randomisert, open-label, positron emisjonstomografi (PET) studie som bruker ^{11}C -GR205171 som indikator hos 6 frivillige hanner (2 per dosenivå) som mottar enkle doser av netupitant (100, 300 eller 450 mg) for å undersøke graden av okkupasjon av NK_1 reseptorer i den humane hjernen og for å bestemme forholdet mellom plasmakonsentrasjon av netupitant og NK_1 reseptorokkupasjon (RO).

Den forventede høye NK_1 -RO (90% eller høyere) nær til den forventede C_{max} (6 timer etter dosering) ble nådd for striatum, occipital cortex, frontal cortex og anterior cingulat hos 3 av 6 subjekter hvorav 1 mottok 300 mg og 2 mottok 450 mg netupitant som en enkelt oral dose.

Alle doser oppviser en relativt lang varighet av blokkering av NK_1 reseptorer og reduksjonen over tid var doseavhengig. I 100 mg dosegruppen hadde 4 av 6 områder fremdeles en midlere NK_1 -RO over 70% ved 96 timer etter dosering. I den høyeste dosegruppen (450 mg) hadde 5 av 6 områder en midlere NK_1 -RO på 80 % eller høyere ved 96 timer etter dosering. En sammenligning av resultatene for dosegruppene (100 mg, 300 mg og 450 mg) viste en konsistent men liten økning av NK_1 -RO med økende dose av netupitant (Figur 5).

EKSEMPEL 5: STUDIE AV KLINISK EFFEKTIVITET

En fase 2 studie evaluerte tre enkeltdoser av netupitant kombinert med palonosetron og deksametason sammenlignet med palonosetron alene og deksametason for å erholde doserangeringsinformasjon for netupitant brukt med oral palonosetron hos CINV pasientpopulasjon.

5

Hensikten med studien var å sammenligne effektiviteten og sikkerheten med tre enkle orale doser med netupitant kombinert med oral palonosetron gitt med deksametason, mot oral palonosetron alene gitt med deksametason (uten netupitant) for å forhindre høyt emetogen kjemoterapi (HEC)-indusert kvalme og oppkast. FRA-godkjente orale aprepitantregimer gitt med IV ondansetron og deksametason var inkludert i studien som en aktiv sammenligner for forklaringsmessige årsaker. FDA-godkjent oral palonosetron 0,5 mg dose ble brukt i hver egnet behandlingsgruppe i denne studien.

15 Dette var en multicenter, randomisert, dobbelt-blind, dobbel-dummy, parallell gruppe, stratifisert studie. Kvalifiserte pasienter ble randomisert (stratifisert etter kjønn) til en av de følgende behandlingsgruppene:

20 Gruppe 1: 0,5 mg oral palonosetron på Dag 1 (med et oralt deksametason standard regime: 20 mg på Dag 1 og 8 mg BID fra Dag 2 til Dag 4)

Gruppe 2: 100 mg oral netupitant pluss 0,5 mg oral palonosetron på Dag 1 (med et oralt deksametason justert regime*: 12 mg på Dag 1 og 8 mg daglig fra Dag 2 til Dag 4).

25 Gruppe 3: 200 mg oral netupitant pluss 0,5 mg oral palonosetron på Dag 1 (med et oralt deksametason justert regime*: 12 mg på Dag 1 og 8 mg daglig fra Dag 2 til Dag 4).

Gruppe 4: 300 mg oral netupitant pluss 0,5 mg oral palonosetron på Dag 1 (med deksametason justert regime*: 12 mg på Dag 1 og 8 mg daglig fra Dag 1 til Dag 4).

30

Gruppe 5: 125 mg oral aprepitant pluss IV ondansetron 32 mg (begge på Dag 1) deretter 80 mg oral aprepitant på Dag 2 og Dag 3 (alle med et

oralt deksametason justert regime: 12 mg på Dag 1 og 8 mg daglig fra Dag 2 til Dag 4).

I tillegg ble det lagt til en Gruppe 6 for analyse av sammenlignings årsaker basert på resultatene rapportert Grunberg et al., Support Cancer Care (2009) 17:589-594:

Gruppe 6: 285 mg oral aprepitant pluss 20 mg oral deksametason pluss 0,2 mg palonosetron i.v. (alle på Dag 1) deretter 80 mg oral aprepitant.

10

Det primære effektivitetsendepunktet var den fullstendige responsraten (definert som ingen emetiske episoder, ingen redningsmedisinering) innen 120 timer etter starten av den høyt emetogene kjemoterapi administreringen. Sekundære effektivitetsendepunkter var:

15

- Fullstendig respons for 0-24 timers intervallet (akutt fase); og for 25-120 timers intervallet (forsinket fase)
- Fullstendig beskyttelse (definert som ingen emese, ingen redningsterapi, ingen signifikant kvalme); total kontroll (definert som ingen emese, ingen redningsterapi og ingen kvalme); ingen kvalme (maksimum VAS < 5 mm); ingen signifikant kvalme (maksimum VAS>25 mm); ingen redningsmedisinering; ingen emese. Disse endepunktene ble evaluert for 0-120 timers intervallet (totalt), akutt og forsinket fase.
- Tid til første emetiske episode, tiden til første redningsmedisinering, tid til behandlingsfeil (basert på tiden til den første emetiske episoden eller tiden til den første redningsmedisineringen, av det som skjer først);
- Alvorlighet til kvalme for den totale, akutte og forsinkede fasen.
- Pasientens globale tilfredsstillelse med anti-emetisk terapi ved hjelp av VAS for hvert 24 timers intervall.

20

25

30

Komplette responsrater er oppsummert i tabell 5. Prosentandelen av pasienter med komplett respons over 0-120 timer etter start av cisplatin administrering var

76,5% i palonosetron alene gruppen og 87,4%, 87,6% og 89,6% i henholdsvis netupitant 100 mg, 300 mg og 450 mg gruppene. Forskjellene fra palonosetron-alene var større enn 10% (10,9% til 13,2%). Alle dosene med netupitant var statistisk overlegne til palonosetron alene (p verdi = 0,004 for netupitant 300 mg kombinasjonsgruppen).

TABELL 5: KOMPLETT RESPONSRATE FOR DEN TOTALE, AKUTTE OG FORSINKEDE FASEN: MFAS POPULASJON

Effektivitetsendepunkt	Palo alene (n=136)	Palo + Netu 100 mg (n=135)	Palo + Netu 200 mg (n=137)	Palo + Netu 300 mg (n=135)	Aprepitant regime (N=134)
CR, total fase, 0-120 t					
Prosent av pasienter	76,5	87,4	87,6	89,6	86,6
Forskjell fra Palo alene (*)		10,9	11,1	13,2	10,1
p-verdi (*)		0,018	0,017	0,004	0,027
CR, akutt fase, 0-24 t					
Prosent av pasienter	89,7	93,3	92,7	98,5	94,8
Forskjell fra Palo alene (*)		3,6	3,0	8,8	5,1
p-verdi (*)		0,278	0,383	0,007	0,114
CR, forsinket fase, 25-120 t					
Prosent av pasienter	80,1	90,4	91,2	90,4	88,8
Forskjell fra Palo alene (*)		10,2	11,1	10,2	8,7
p-verdi (*)	0,018	0,010	0,018	0,043	

(*) p-verdi fra logistisk regresjonsanalyse, aprepitant p-verdi fra post-hoc logistisk regresjonsanalyse.

Tabell 6 oppsummerer resultatene for hoved sekundære endepunkter. I den totale fasen, oppviste 46,5 % av pasientene i palonosetron-alene gruppen ikke emese, mens 87,4, 87,6 og 91,1 % av pasientene ikke oppviste emese i henholdsvis netupitant 100mg, 200 mg og 300 mg kombinasjonsgruppene (p<0,05 for alle dosene).

TABELL 6: OPPSUMMERING AV SEKUNDÆR EFFEKTIVITET. RESULTATER: PROSENT AV PASIENTENE, MFAS POPULASJON

Effektivitetsendepunkt	Palo alene (n=136)	Palo + Netu 100 mg (n=135)	Palo + Netu 200 mg (n=137)	Palo + Netu 300 mg (n=135)	Aprepitant regime (N=134)	Palo + Aprep. 285 mg (N=41)**
------------------------	-----------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	---------------------------------	--

Ingen emese						
Total	76,5	87,4*	87,6	91,1	87,3*	
Akutt	89,7	93,3	92,7	98,5*	94,8	
Forsinket	80,1	90,4*	91,2*	91,9*	89,6*	
Ingen b3edring						
Total	95,6	97,8	100	98,5	97,8	
Akutt	97,8	99,3	100	100	100	
Forsinket	97,1	97,8	100	98,5	97,8	
Ingen kvalme						
Total	50,7	54,8	62,0	61,5	58,2	32
Akutt	75,0	72,6	77,4	80,0	77,6	59
Forsinket	53,7	59,3	65,0	68,1	60,4	41
Ingen betydelig kvalme						
Total	79,4	80,0	86,1	89,6*	85,8	56
Akutt	93,4	94,1	94,2	98,5*	94,0	79
Forsinket	80,9	81,5	89,8*	90,4*	88,1	59
Total kontroll						
Total	50,0	54,8	61,3	59,3	56	
Akutt	71,3	71,9	76,6	80,0	74,6	
Forsinket	52,2	59,3	65,0*	65,9*	58,2	
Fullstendig beskyttelse						
Total	69,9	76,3	80,3*	83,0*	78,4	51
Akutt	87,5	89,6	88,3	97,0*	89,6	76
Forsinket	73,5	80,0	87,6*	84,4*	82,1	66

*p-verdi >0,05 sammenlignet med palonosetron alene; aprepitant sammenlignende p-verdier beregnet ved post-hoc analyse

** Som rapportert av Grunberg et al., Support Cancer Care (2009) 17: 589-594

5

EKSEMPEL 7: SAMMENLIGNENDE RESULTATER AV APREPITANT DOSERINGSREGIME

Følgende tabell 8 viser resultatene observert for et aprepitant doseringsregime, som beskrevet i det FDA-godkjente vedlegget til aprepitant, som bl.a. viser at aprepitant ikke har noen meningsfull effekt på kvalme. Tabell 7 viser doseringsregimet.

TABELL 7

Behandlingsregime	Dag 1	Dag 2 – 4
Aprepitant	Aprepitant 125 PO Deksametason 12 mg PO Ondansetron 32 mg i.v.	Aprepitant 80 mg PO daglig (kun dagene 2-4) Deksametason 8 mg PO daglig (morgen)

15

TABELL 8

Prosentandel av pasienter som mottar høyt emetogen kjemoterapi som responderer på behandlingsgruppe og fase for studie 1 – syklus 1

ENDEPUNKTER	Aprepitant regime (N= 260) [†] %	Standard terapi (N = 261) [†] %	p-verdi
PRIMÆRE ENDEPUNKTER			
Komplett respons			
Totalt [*]	73	52	< 0,001
ANDRE FORSPESIFISERTE ENDEPUNKTER			
Fullstendig respons			
Akutt fase [°]	89	78	< 0,001
Forsinket fase	75	56	< 0,001
Fullstendig beskyttelse			
Totalt	63	49	0,001
Akutt fase	85	75	NS*
Forsinket fase	66	52	< 0,001
Ingen emese			
Totalt	78	55	< 0,001
Akutt fase	90	79	0,001
Forsinket fase	81	59	< 0,001
Ingen kvalme			
Totalt	48	44	NS**
Forsinket fase	51	48	NS**
Ingen signifikant kvalme			
Totalt	73	66	NS**
Forsinket fase	75	69	NS**

[†]N: antall pasienter (eldre enn 18 år) som mottak cisplatin, studielegemiddel, og som hadde minste en etter-behandling effektivitetsevaluering

* Totalt: 0 til 120 timer etter cisplatinbehandling

[°] Akutt fase: 0-24 timer etter cisplatinbehandling

^{||} Forsinket fase: 25 til 120 timer eter cisplatinbehandling

* Ikke statistisk signifikant når justert for flere sammenligninger

5

10

P a t e n t k r a v

1.

En kombinasjon av (i) netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, (ii) en 5-HT₃ –antagonist eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, (iii) deksametason, for bruk ved behandling av kvalme og oppkast i fem påfølgende dager hos en pasient med behov for dette; hvor:

- a) Netupitantet eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav blir administrert til pasienten på dag én. I en terapeutisk effektiv mengde som er effektiv for behandling av kvalme og oppkast under den akutte og forsinkede fasen med emese, og som trenger inn i den systemiske sirkulasjonen, krysse blod-hjerne barrieren og okkuperer minst 70% av NK₁-reseptorene i striatum 72 timer etter administreringen;
- b) 5-HT₃-antagonisten eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav blir administrert til pasienten på dag én, i en terapeutisk effektiv mengde, som er effektiv for behandling av kvalme og oppkast under den akutte og forsinkede fasen; og
- c) Deksametason blir administrert til pasienten på dag én i en første dose som er ineffektiv mot kvalme og oppkast når det administreres alene, men effektiv mot kvalme og oppkast når det administreres i kombinasjon med netupitantet, hvor den første dosen innbefatter fra 50 til 70 % av en minimum effektiv dose når det administreres alene.

2.

Kombinasjonen for bruk i henhold til krav 1, hvor det på dagene to, tre og fire, blir administrert til pasienten en andre dose med deksametason, som er ineffektiv mot kvalme og oppkast når det administreres alene men effektiv mot kvalme og oppkast når det administreres i kombinasjon med netupitant, hvilken andre dose innbefatter fra 40 til 60% av en minimum effektiv dose når administrert alene.

3.

Kombinasjonen for bruk i henhold til kravene 1 eller 2, hvor netupitantet okkuperer minst 80% av NK₁-reseptorene i striatum 72 timer etter administreringen.

4.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvor kun én dose med netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav blir administrert i løpet av de fem dagene.

5 5.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 4, hvor kun én dose med netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav blir administrert i løpet av de fem dagene, og den ene dosen blir administrert oralt.

10 6.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 5, hvor den terapeutisk effektive mengden av netupitant innbefatter fra ca. 200 til ca. 400 mg netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 7.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 6, hvor den terapeutisk effektive dosen av netupitant innbefatter fra ca. 300 mg av netupitant som en fri base.

20 8.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 7, hvor den terapeutisk minimum effektive dosen av deksametason når det administreres alene, innbefatter fra ca. 16 mg til ca. 20 mg deksametason.

25 9.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 8, hvor det kun administreres én dose med 5-HT₃-antagonist eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i løpet av de fem dagene.

30 10.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 9, hvor 5-HT₃-antagonisten er ondansetron eller palonosetron.

11.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 10, hvor den terapeutisk effektive mengden av 5-HT₃-antagonist innbefatter fra ca. 0,25 til ca. 0,75 mg palonosetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

12.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 11, hvor den terapeutisk effektive mengden av 5-HT₃-antagonist innbefatter ca. 0,56 mg palonosetron hydroklorid, tilsvarende ca. 0,5 mg palonosetron som en fri base.

10

13.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 12, hvor palonosetronet blir administrert oralt.

15

14.

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 13, hvor følgende blir administrert oralt:

20

- a) ca. 300 mg netupitant som fri base på dag én;
- b) ca. 0,56 mg palonosetron hydroklorid, tilsvarende ca. 0,5 mg palonosetron som en fri base på dag én; og
- c) ca. 12 mg deksametason på dag én.

15.

25

Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 4, hvor følgende blir administrert oralt:

30

- a) ca. 300 mg netupitant som en fri base på dag én;
- b) ca. 0,56 mg palonosetron hydroklorid (tilsvarende ca. 0,5 mg palonosetron som en fri base) på dag én;
- c) ca. 12 mg deksametason på dag én; og
- d) ca. 8 mg deksametason på dagene to, tre og fire.

16.

Netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salet derav, for bruk ved behandling av kvalme og oppkast i en periode på fem påfølgende dager hos en pasient med behov for dette, hvilket netupitant blir administrert i en terapeutisk effektiv mengde som er effektiv til å behandle kvalme og oppkast under den akutte og forsinkede fase med emese, og som trenger inn i den systemiske sirkulasjonen, krysser blod-hjerne barrieren og okkuperer minst 70% av NK₁-reseptorene i striatum 72 timer etter administreringen, hvorved følgende blir administrert:

- a) på dag én, en første dose deksametason som er ineffektiv mot kvalme og oppkast når det administreres alene, men effektiv mot kvalme og oppkast når det administreres i kombinasjon med netupitantet, hvorved den første dosen innbefatter fra 50 til 70 % av en minimum effektiv dose når det administreres alene;
- b) dersom pasienten blir utsatt for høyt emetogen kjemoterapi, på dagene to, tre og fire, en andre dose deksametason som er ineffektiv mot kvalme og oppkast når de administreres alene, men som er effektiv mot kvalme og oppkast når det administreres sammen med netupitantet, hvorved den andre dosen innbefatter fra 40 til 60 % av en minimum effektiv dose når det administreres alene.

17.

- Netupitant for bruk i henhold til krav 16, hvorved det blir administrert en ytterligere terapeutisk effektiv mengde av en 5-HT₃-antagonist.

18.

- Netupitant for bruk i henhold til kravene 16-17, hvorved den terapeutisk effektive mengden av netupitant innbefatter fra ca. 200 til ca. 400 mg netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvilken terapeutisk effektive mengde 5-HT₃-antagonist innbefatter fra ca. 0,25 til ca. 0,75 mg palonosetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og den terapeutisk minimum effektive dosen av deksametason når det administreres alene innbefatter fra ca. 16 mg til ca. 20 mg deksametason.

19.

Netupitant for bruk i henhold til kravene 16-18, hvorved

- a) kun én dose netupitant blir administrert i løpet av de fem dagene på dag én, innbefattende 300 mg netupitant som den frie basen; og
- b) ca. 12 mg deksametason blir administrert på dag én; og

- c) dersom pasienten gjennomgår en høyt emetogen kjemoterapi, blir ca. 8 mg deksametason administrert på dagene to, tre og fire.

20.

- 5 Netupitant for bruk i henhold til krav 19, hvorved kun én dose med en 5-HT₃-antagonist blir administrert i løpet av de fem dagene på dag én, innbefattende ca. 0,56 mg palonosetron hydroklorid, tilsvarende ca. 0,5 g palonosetron som en fri base.

21.

- 10 Netupitant for bruk i henhold til kravene 1-20, hvorved kvalmen og oppkastet er kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast («CINV»), stråleterapi-indusert kvalme og oppkast («RINV») eller post-operativ kvalme og oppkast («PONV»).

22.

- 15 Netupitant for bruk i henhold til kravene 1-21, hvorved kvalmen og oppkastet er indusert av moderat eller høyt emetogen kjemoterapi.

23.

- 20 Netupitant for bruk i henhold til kravene 1-22, hvorved moderat eller høyt emetogen kjemoterapi blir administrert innen fra ca. en time til ca. to timer fra administreringen av netupitantet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

24.

- 25 Netupitant for bruk i henhold til kravene 1-23, hvorved bruken innbefatter behandling av kvalme og oppkast som respons til høyt emetogen kjemoterapi under den akutte fasen eller som respons til høy emetogen kjemoterapi under den forsinkede fasen, eller som respons til moderat emetogen kjemoterapi under den akutte fasen, eller som respons til moderat emetogen kjemoterapi under den forsinkede fasen.

- 30 25.

Kombinasjon av en terapeutisk effektiv mengde netupitant eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en terapeutisk effektiv mengde palonosetron eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved behandling av kvalme og oppkast hos et humant subjekt med behov for dette, under den akutte og/eller forsinkede fase av

CINV i respons til moderat eller høy emetogen kjemoterapi, hvorved kombinasjonen blir administrert før kjemoterapien.

26.

- 5 Kombinasjonen for bruk i henhold til krav 25, hvorved fra ca. 200 til ca. 400 mg netupitant eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og fra ca. 0,25 til ca. 0,75 palonosetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav blir oralt administrert.

27.

- 10 Kombinasjonen for bruk i henhold til krav 35 eller 26, hvorved ca. 300 mg netupitant som den frie basen og ca. 0,56 mg palonosetron hydroklorid blir oralt administrert.

28.

- 15 Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 25-27, hvorved, dersom utsatt for høyt emetogen kjemoterapi, blir pasienten videre administrert en sub-terapeutisk dose med deksametason på dagene en, to, tre og fire.

29.

- 20 Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 25-28, hvorved, dersom utsatt for høyt emetogen kjemoterapi, blir pasienten ytterligere oralt administrert 12 mg deksametason på dag en og 8 mg deksametason på dagene to, tre og fire.

30.

- 25 Kombinasjonen for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1-29, hvorved netupitantet potencierer den terapeutiske effekten til deksametason.

31.

- 30 Kombinasjonen av netupitant for bruk i henhold til hvilke som helst av kravene 1-30, hvorved netupitantet promoterer biotilgjengeligheten til palonosetron.

32.

En oralt administrerbar doseringsform innbefattende en kombinasjon av palonosetron og netupitant, eller et farmasøytisk akseptable salt derav, innbefattende:

- a) et ytre skall;
- b) en eller flere netupitantenheter huset i den ytre skallen, hver innbefattende netupitantet eller farmasøytisk akseptabelt salt derav og en eller flere farmasøytisk akseptable bærere; og

- 5 c) en eller flere palonosetronenheter huset i det ytre skallet, hver innbefattende palonosetronet og en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter; hvorved doseringsformen innbefatter (3S)-3-[(3aS)-1-okso-2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1*H*-benzon[de] isoquinolin-2-yl]-1-azoniabisyklo [2,2,2] oktan-1-olat i en mengde som ikke overskrider 3 masse-%.

10

33.

Doseringsform i henhold til krav 32, innbefattende ca. 0,56 mg palonosetron hydroklorid og fra ca. 100 til ca. 500 mg, eller fra ca. 200 til ca. 400 mg, eller ca. 300 mg netupitant.

15

34.

Doseringsform i henhold til krav 32 eller 33, hvorved den ene eller flere netupitantenhetene er i form av en eller flere oralt administrerte tabletter, og palonosetronenheterne er i form av en eller flere oralt administrerte myk-gel kapsler.

20

35.

Doseringsform i henhold til hvilke som helst av kravene 32 til 34, hvorved hver av tablettene innbefatter fra va. 50 til ca. 200 mg, eller fra ca. 100 til ca. 150 mg, eller ca. 100 mg netupitant.

25

36.

Kapsel i henhold til hvilke som helst av kravene 32 til 35, hvorved hver av myk-gel kapslene innbefatter en indre fyllsammensetning innbefattende fra 0,1 til 2,0 mg palonosetron hydroklorid.

30

37.

Kapsel i henhold til hvilke som helst av kravene 32 til 36, hvorved hver av myk-gel kapslene innbefatter en indre fyllsammensetning innbefattende fra 75 til 98 masse-% av en eller flere lipofile komponenter.

35

38.

En oralt administrerbar kapsel doseringsform innbefattende:

- a) et ytre skall
- b) en eller flere tabletter huset i det ytre skallet, hver innbefattende netupitant eller
5 et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en eller flere farmasøytisk akseptable
eksipienter; og
- c) en eller flere myk-gel kapsler huset i det ytre skallet, hver innbefattende
palonosetron og en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter;

10 hvor doseringsformen innbefatter (3S)-3-[(3aS)-1-okso-2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-benzon[de] isoquinolin-2-yl]-1-azoniabisyklo [2,2,2] oktan-1-olat i en mengde som ikke
overskrider 3 masse-%.

39.

15 Kapsel i henhold til krav 38, innbefattende ca. 0,56 mg palonosetron hydroklorid og fra
ca. 100 til ca. 500 mg, eller fra ca. 200 til ca. 400 mg, eller ca. 300 mg netupitant.

40.

20 Kapsel i henhold til hvilke som helst av kravene 38-39, hvorved hver av tablettene
innbefatter fra ca. 50 til ca. 200 mg, eller fra ca. 100 til ca. 150 mg, eller ca. 100 mg
netupitant.

41.

25 Kapsel i henhold til hvilke som helst av kravene 38-40, hvorved myk-gel kapselen
innbefatter en indre fyllsammensetning innbefattende fra 0,1 til 2,0 mg palonosetron
hydroklorid.

42.

30 Kapsel i henhold til hvilke som helst av kravene 38 til 41, hvorved myk-gel kapselen
innbefatter en indre fyllsammensetning innbefattende fra 75 til 98 mass-e% av en eller
flere lipofile komponenter.

43.

35 Doseringsform eller kapsel i henhold til hvilke som helst av kravene 32 til 42, hvorved
netupitant og palonosetron er formulert i separat form og deretter kombinert i en
dosering.

44.

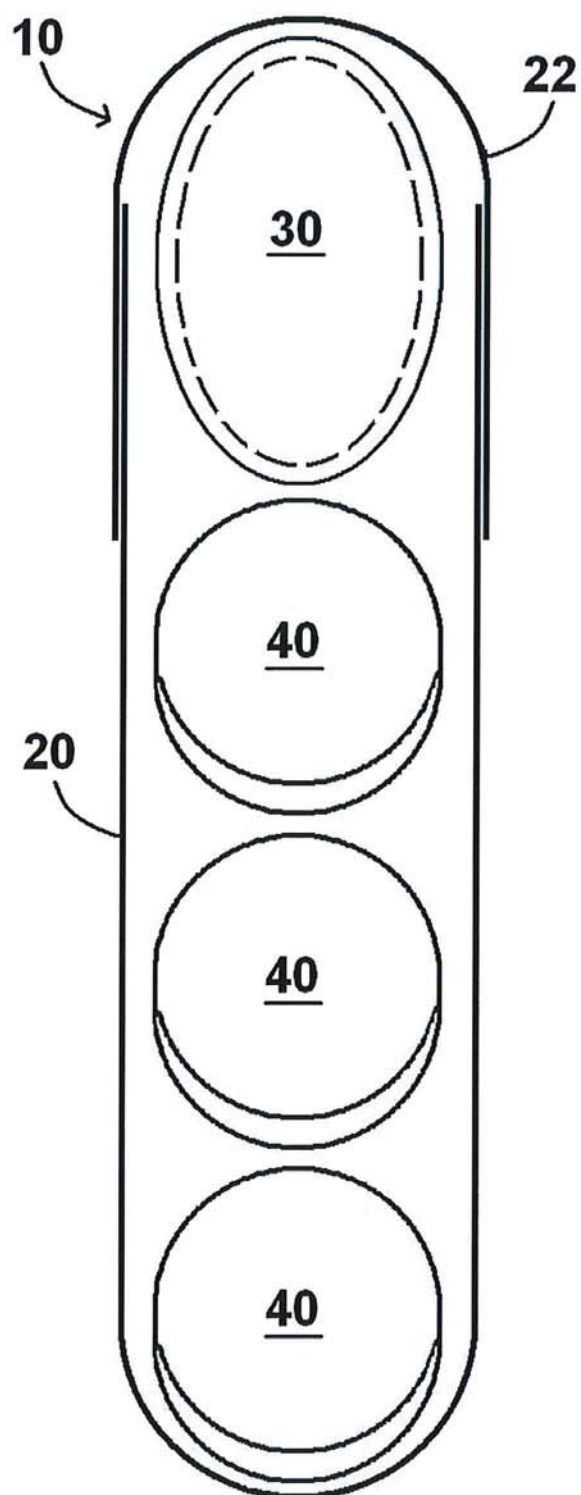
Doseringsform eller kapsel i henhold til hvilke som helst av kravene 32-43 for bruk ved behandling av emese.

5

45.

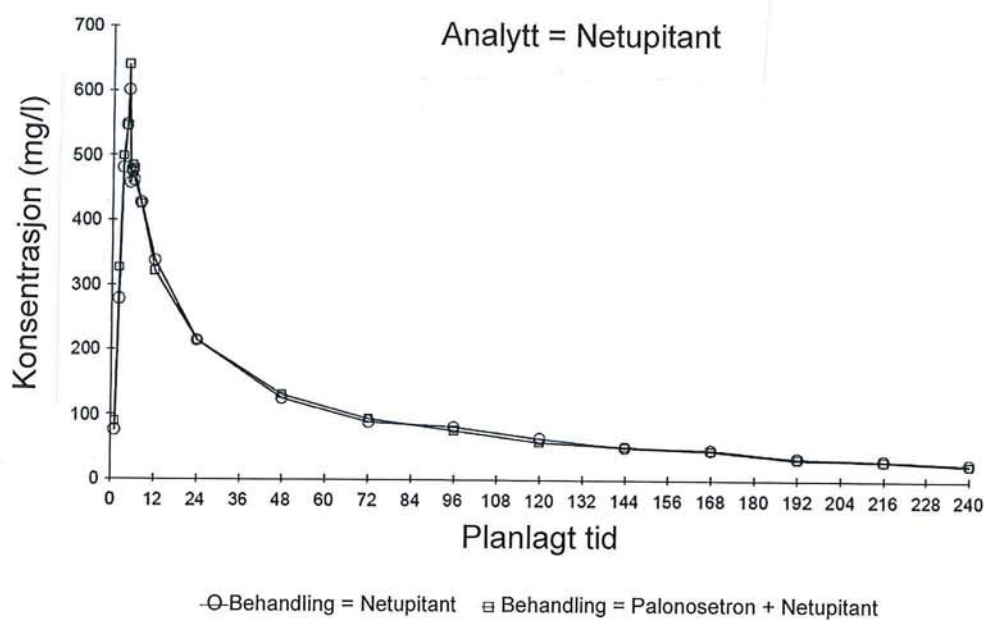
Doseringsform i henhold til krav 44, hvorved emesen er emese med forsinket begynnelse.

1/5



FIGUR 1

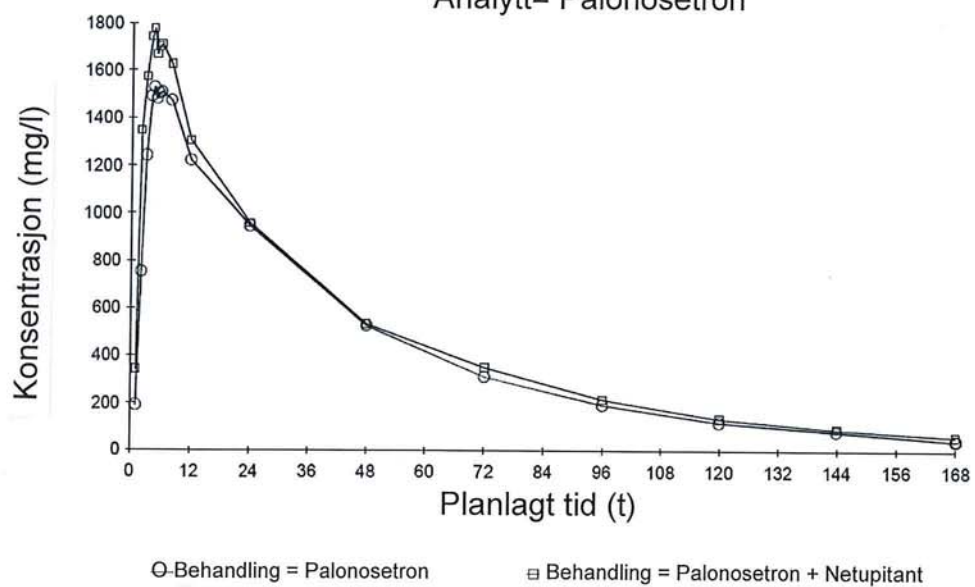
2/5



FIGUR 2

3/5

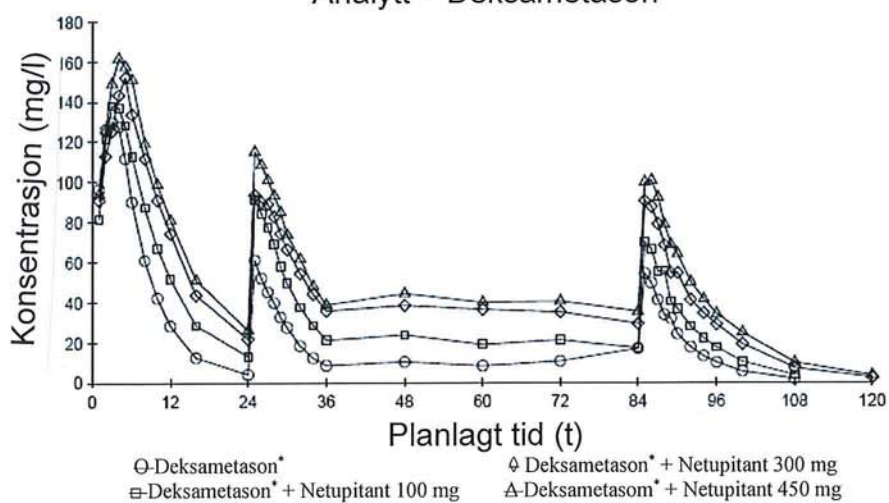
Analytt= Palonosetron



FIGUR 3

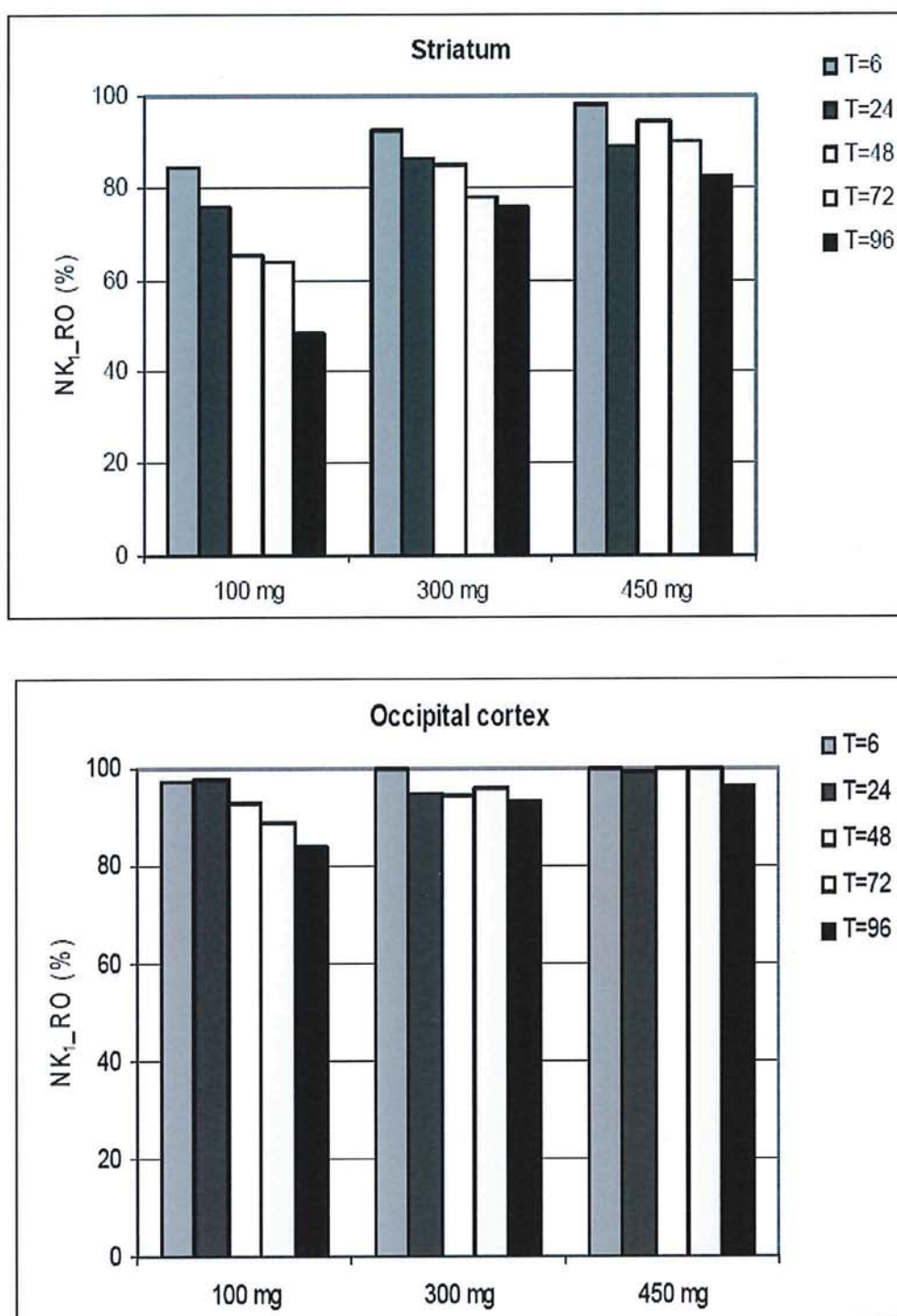
4/5

Analytt = Deksametason



FIGUR 4: Deksametason midlere plasmakonsentrasjon mot tid, med og uten samadministrering med Netupitant.

5/5



FIGUR 5: Midlere nevrokinin 1 reseptor okkupasjon (NK₁ – RO), erholdt ved 6, 24, 48, 72 og 96 timer etter en enkelt oral dose på 100, 300 og 450 mg Netupitant (N=2 for hver dose) i Striatum og Occipital Cortex, PET studie.