

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 475**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2010 E 14151676 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2727590**

54 Título: **Composiciones para tratar náuseas y vómitos de origen central**

30 Prioridad:

18.11.2009 US 262470 P

14.09.2010 US 382709 P

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

12.02.2016

73 Titular/es:

HELSINN HEALTHCARE SA (100.0%)

Via Pian Scairolo 9

6912 Lugano-Pazzallo, CH

72 Inventor/es:

TRENTO, FABIO;

CANTOREGGI, SERGIO;

ROSSI, GIORGIA;

CANNELLA, ROBERTA;

BONADEO, DANIELE y

BRAGLIA, RICCARDO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 559 475 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones para tratar náuseas y vómitos de origen central

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de un agonista de NK_1 de acción central netupitant para tratar náuseas y vómitos, en particular náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia altamente emetógena, y al tratamiento de dichas náuseas y vómitos sobre múltiples días consecutivos. La presente invención se refiere al uso de formas de dosificación oral combinadas de palonosetrón y netupitant.

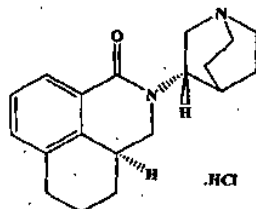
La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias objeto que no se engloban por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

10 Antecedentes de la invención

15 Con el desarrollo del antagonista de $5-HT_3$ a comienzo de los 90, surgieron nuevas estrategias en la comunidad médica para controlar mejor las náuseas y vómitos provocados por diversos procedimientos médicos, incluyendo quimioterapia (CINV), cirugía (PONV), y tratamiento por radiación (RINV). Cuando se añaden a esteroides tales como dexametasona, se ha demostrado que varios antagonistas de $5-HT_3$ mejoran significativamente el nivel de vida de los pacientes que se están sometiendo a procedimientos médico emetógenos. Los ejemplos de antagonistas de $5-HT_3$ incluyen ondansetrón, comercializados por GlaxoSmithKline, y palonosetrón, desarrollado por Helsinn Healthcare.

20 El clorhidrato de palonosetrón se ha revelado recientemente como un agente antiemético y antinauseante altamente eficaz. Véanse las publicaciones PCT WO 2004/045615 y 2004/073714 de Helsinn Healthcare. El clorhidrato de palonosetrón se vende en los Estados Unidos como un líquido inyectable estéril bajo la marca ALOXI®, en viales de dosis unitaria estériles que contienen 0,075 o 0,25 mg de clorhidrato de palonosetrón. El clorhidrato de palonosetrón también se vende como una forma de dosificación de cápsula blanda administrada por vía oral que contiene 0,5 mg de clorhidrato de palonosetrón.

25 El nombre químico oficial para clorhidrato de palonosetrón es clorhidrato de (3aS)-2-[(S)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-il]-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1-oxo-1H-beriz[de]isoquinolina (N.º CAS 119904-90-4); su fórmula empírica es $C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$, y su peso molecular es 332,87. El compuesto está representado por la siguiente estructura química:

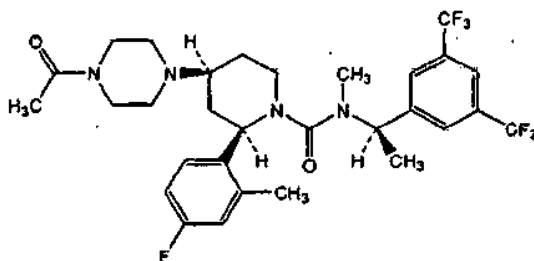


Los procedimientos de síntesis de palonosetrón se describen en las patentes de los EE. UU. N.º 5.202.333 y 5.510.486. Las formas de dosificación farmacéuticamente aceptables se describen en las publicaciones PCT WO 2004/067005 y WO 2008/049552 de Helsinn Healthcare.

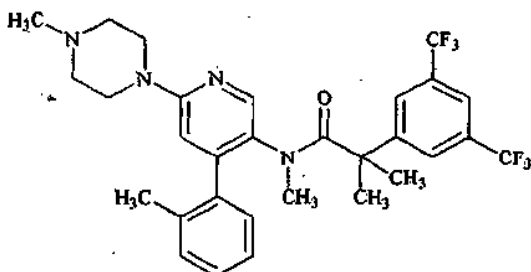
30 Los antagonistas de NK_1 también se han revelado recientemente como herramienta para combatir náuseas y vómitos de procedimientos médicos emetógenos. Más recientemente, se aprobó aprepitant por la Food and Drug Administration ("FDA") para su uso en combinación con otros agentes antieméticos para la prevención de náuseas y vómitos de quimioterapia moderada y altamente emetógena. Sin embargo, rápidamente se volvió evidente que el efecto de aprepitant se limitó principalmente a vómitos - no náuseas - y que aprepitant no proporcionó tanto beneficio durante la fase aguda de CINV. Cuando se sometió a prueba contra las náuseas en seres humanos, el aprepitant no pudo inducir una reducción significativa en la incidencia o gravedad de las náuseas después de quimioterapia moderada o altamente emetógena en comparación con el antagonista de $5-HT_3$ solo. Véase el etiquetado aprobado para Emend®. Por tanto, aunque aprepitant está aprobado por FDA para la prevención de náuseas y vómitos en seres humanos, esta indicación a veces es engañosa debido a que aprepitant no redujo las náuseas en los ensayos clínicos realizados para aprepitant más que las náuseas controladas por los otros componentes del régimen antiemético. Además, los resultados informados Grunberg *et al*, Support Cancer Care (2009) 17:589-594, a partir de un tratamiento combinado de aprepitant y palonosetrón, estaban lejos de ser prometedores.

45 Merck & Co. comercializa aprepitant, como EMEND® en los Estados Unidos. El producto está aprobado en una forma de dosificación de cápsula, y está comercializado para la prevención de CINV (agudos y tardíos) en combinación con otros agentes antieméticos tales como ondansetrón y metoclopramida. El producto según los informes tiene una semivida terminal de desde 9 a 13 horas. Aunque el aprepitant ha demostrado algún efecto contra las náuseas, sus efectos han sido inconsistentes. Casopitant es otro antagonista de NK_1 que se ha sometido a prueba contra náuseas y vómitos en seres humanos. Un estudio clínico de casopitant se analiza en *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009:5 p. 375-384 para Ruhlmann *et al.* y *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 37, N.º 8, 2009, p.1635-1645 para

Pellegatti *et al.* Como se informa por Ruhlmann *et al.* en THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT, 2009:5 375-384, casopitant no tuvo un efecto estadísticamente significativo contra las náuseas cuando se administró en respuesta a quimioterapia moderadamente emetógena, e incluso indujo náuseas como efecto secundario. Casopitant tiene la fórmula (2*R*,4*S*)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metilpiperidin-1-carboxamida, y la estructura química a continuación:



Netupitant es otro antagonista del receptor NK₁ selectivo bajo desarrollo por Helsinn Healthcare, que tiene la fórmula 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-*N*,2-dimetil-*N*-[4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]propanamida, o bencenoacetamida, *N*, α , α -trimetil-*N*-[4-(2-metilfenil)-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3,5-bis(trifluorometil)-, y la estructura química a continuación:



Los procedimientos de síntesis y formulación de netupitant y sus profármacos se describen en las patentes de los EE. UU. N.º 6.297.375, 6.719.996 y 6.593.472 para Hoffmann La Roche.

Otros antagonistas de NK₁ representativos incluyen ZD4974 (desarrollado por AstraZeneca), CGP49823 (desarrollado por Ciba-Geigy), Lanepitant y LY686017 (desarrollado por Eli Lilly), FK888 (desarrollado por Fujisawa), Vofopitant, Vestipitant y Orvepitant (desarrollado por GlaxoSmithKline), Befetupitant (desarrollado por Hoffmann-La Roche), R116031 (desarrollado por Janssen), L-733060 y L-736281 (desarrollado por Merck), TKA731, NKP608 y DNK333 (desarrollado por Novartis), CP-96345, CP-99994, CP-122721, CJ-17493, CJ-11974 y CJ-11972 (desarrollado por Pfizer), RP67580 y Dapitant (desarrollado por Rhone-Poulenc Rorer), Nalpitanium y SSR240600 (desarrollado por Sanofi-Aventis), SCH388714 y Rolapitant (desarrollado por Schering-Plough), TAK637 (desarrollado por Takeda), HSP117 (desarrollado por Hisamitsu), KRP103 (desarrollado por Kyorin Pharm) y SLV317 (desarrollado por Solvay). Las estructuras químicas de los antagonistas de NK₁ mencionados anteriormente se muestran a continuación y el análisis de estos compuestos así como de otros antagonistas de NK₁ se presentan en *Expert Opin. Ther. Patents* (2010) 20(8), p. 1019-1045 por Huang *et al.*

Los antecedentes de la patente de los EE. UU. N.º 6.297.375 sugiere que los antagonistas de NK₁ son útiles para tratar una variedad de afecciones en las que la sustancia P (el ligando natural para el receptor NK₁) es activa. Estas afecciones incluyen depresión, dolor (en especial dolor que resulta de afecciones inflamatorias tales como migraña, artritis reumatoide, asma y enfermedad inflamatoria intestinal), trastornos del sistema nervioso central (SNC) tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, cefalea, ansiedad, esclerosis múltiple, atenuación de la retirada de morfina, cambios cardiovasculares, edema, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, asma/hiperreactividad bronquial y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares. Los antecedentes incluso mencionan cinetosis y vómitos, pero no menciona específicamente las náuseas.

REDDY G. KESAVA *ET AL.*: "Novel neurokinin-1 antagonists as antiemetics for the treatment of chemotherapy-induced emesis", vol. 3, n.º 3, 1 de abril de 2006, páginas 140-142 divulga un antagonista del receptor NK-1, aprepitant como fármaco antiemético. Este documento menciona además que varios antagonistas del receptor NK1, tales como, entre otros, netupitant, están bajo desarrollo clínico para el tratamiento de CINV en pacientes con cáncer. Además, este documento divulga combinaciones de antagonistas del receptor NK1, aprepitant o casopitant, en combinación con un antagonista de 5-HT₃ y dexametasona para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (CINV).

DIEMUNSCH P. *ET AL.*: "Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting.", vol. 103, n.º 1, julio de 2009 (2009-07), páginas 7-13 divulga que los antagonistas del receptor NK1 en fase de

5 investigación clínica estudiados que incluyen, entre otros, netupitant. Además, este documento divulga que los estudios clínicos publicados parecen confirmar la utilidad de los antagonistas del receptor NK-1 en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (CINV) y náuseas y vómitos postoperatorios (PONV). También se divulga el uso combinado del antagonista del receptor NK1, pero no de netupitant, con el antagonista del receptor 5-HT₃ y dexametasona en el tratamiento de CINV.

10 En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de tratamientos más eficaces de náuseas y vómitos, en particular náuseas y vómitos que provienen de quimioterapia, radioterapia y cirugía. Además, dada la incidencia prolongada de náuseas y vómitos inducidos por estos acontecimientos eméticos, existe una necesidad de tratar dichas náuseas y vómitos durante un periodo de tiempo prolongado. Además, existe una necesidad de desarrollo de formas de dosificación para reducir la interacción fármaco-fármaco, mejorar la estabilidad, y potenciar los efectos de cada componente de las formas de dosificación combinadas.

Objetivos de la invención

En consecuencia, es un objetivo de la invención proporcionar composiciones del antagonista NK₁ netupitant para su uso en el tratamiento o prevención de náuseas y vómitos.

15 Es otro objetivo de la invención proporcionar formas para tratar o prevenir las náuseas y vómitos en pacientes que se están sometiendo a quimioterapia, radioterapia o cirugía.

La invención tiene como objetivo aumentar los tratamientos existentes para CINV, RINV o PONV por esteroides y antagonistas de 5-HT₃, y de este modo proporcionar protección adicional tanto contra náuseas como vómitos, en especial durante las fases aguda y tardía.

20 La invención también tiene como objetivo proporcionar una única dosis combinada de netupitant y un antagonista de 5-HT₃ y el uso de esa única dosis sin dosificación adicional, para el tratamiento de náuseas y vómitos durante las fases aguda y tardía de CINV, RINV o PONV.

25 Es otro objetivo proporcionar formas novedosas para tratar náuseas, vómitos y otros efectos no deseados de la quimioterapia moderadamente emetógena y altamente emetógena ("MEC y HEC"), en especial HEC, durante las fases aguda y tardía después de dichos tratamientos.

Es otro objetivo proporcionar formas de dosificación novedosas para reducir la interacción fármaco-fármaco, mejorar la estabilidad, potenciar la biodisponibilidad y potenciar el efecto terapéutico de cada componente de las formas de dosificación combinadas que comprenden netupitant y/o antagonista de 5-HT₃ y/o dexametasona, en el tratamiento o prevención de náuseas y vómitos.

30 Sumario de la invención

Después de pruebas extensivas de los efectos clínicos de netupitant, de forma inesperada se ha descubierto que netupitant es activo contra las náuseas, y que una única dosis de netupitant puede tratar las náuseas y vómitos en respuesta a quimioterapia moderada y altamente emetógena durante cinco días consecutivos. También se ha descubierto, de forma bastante inesperada, que netupitant presenta hábitos de unión únicos a receptores NK₁ en el cerebro. En particular, se ha descubierto que netupitant se une a receptores NK₁ en el cuerpo estriado de manera duradera, y que se libera menos del 20 o 30 % de netupitant de los receptores NK₁ del cuerpo estriado incluso noventa y seis horas después de la administración. Esto está en marcado contraste con aprepitant, en el que la unión al receptor disminuye rápidamente con el tiempo, y se debe dosificar repetidamente si se desea un control de la emesis en toda la fase tardía; y que no muestra ningún efecto significativo contra las náuseas.

40 Estos descubrimientos han dado lugar al desarrollo de un régimen de dosificación único para tratar las náuseas durante el primer día después de un acontecimiento de inducción de emesis, además del segundo, tercer, cuarto y quinto días después de dicha inducción. En particular, se pueden tratar náuseas y vómitos durante un periodo de cinco días consecutivos en un paciente que lo necesita, administrando a dicho paciente netupitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que es terapéuticamente eficaz contra náuseas y vómitos durante las fases aguda y tardía, y que es eficaz para entrar en la circulación sistémica, cruzar la barrera hematoencefálica y ocupar al menos el 70 % de los receptores NK₁ en el cuerpo estriado setenta y dos horas después de dicha administración.

50 El netupitant se puede combinar con otros agentes antieméticos, incluyendo un antagonista de 5-HT₃ tal como palonosetrón y un corticoesteroide tal como dexametasona, de manera que dé como resultado una eficacia aún mayor contra las náuseas. Se ha descubierto que palonosetrón es mucho más eficaz en combinaciones con netupitant que cuando está en combinación con aprepitant, como se informa por Grunberg *et al*, Support Cancer Care (2009) 17:589-594. Además, palonosetrón muestra una mejora en el perfil farmacocinético (por ejemplo, mejor biodisponibilidad) cuando palonosetrón está en combinación con netupitant al contrario que palonosetrón en una administración de dosis única. En base a estos descubrimientos, se han desarrollado formas de dosificación oral sólidas que combinan netupitant o y palonosetrón para el tratamiento de emesis aguda y tardía.

También se ha descubierto que netupitant potencia el efecto de dexametasona, de modo que la dexametasona es eficaz incluso cuando se administra a dosis subterapéuticas (es decir, dosis a las que la dexametasona sería ineficaz si se administra sola). Por lo tanto, un tratamiento de combinación para tratar náuseas y vómitos durante cinco días consecutivos en un paciente que lo necesita, consiste esencialmente en:

- 5 • Día 1 netupitant -- administrar a dicho paciente el día uno netupitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es terapéuticamente eficaz contra náuseas y vómitos durante las fases aguda y tardía, y que es eficaz para entrar en la circulación sistémica, cruzar la barrera hematoencefálica y ocupar al menos el 70 % de receptores NK₁ en el cuerpo estriado setenta y dos horas después de dicha administración;
- 10 • Día 1 palonosetrón -- administrar a dicho paciente el día uno una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de 5-HT₃ (preferentemente palonosetrón) eficaz para tratar dichas náuseas y vómitos durante las fases aguda y tardía;
- 15 • Día 1 dexametasona -- administrar a dicho paciente el día uno una primera dosis de dexametasona que es ineficaz contra náuseas y vómitos cuando se administra sola, pero eficaz contra náuseas y vómitos cuando se administra en combinación con dichos netupitant y palonosetrón, en la que dicha primera dosis comprende del 50 al 70 % de una dosis eficaz mínima cuando se administra sola; y
- 20 • Días 2-5 dexametasona -- cuando el paciente está siendo sometido a quimioterapia altamente emetógena, administrar a dicho paciente, los días dos, tres y cuatro, una segunda dosis de dexametasona que es ineficaz contra náuseas y vómitos cuando se administra sola, pero eficaz contra náuseas y vómitos cuando se administra en combinación con dicho netupitant, en la que dicha segunda dosis comprende del 40 al 60 % de una dosis eficaz mínima cuando se administra sola los días dos, tres y cuatro.

Las formas de dosificación de la presente invención son extremadamente versátiles y estables debido a su formulación y diseño únicos. Esta versatilidad y estabilidad se realiza formulando el netupitant y palonosetrón en formas de dosificación separadas y combinando las formas de dosificación en una cápsula. Así, por ejemplo, se puede formular el palonosetrón en una cápsula de gelatina pequeña en una dosis de aproximadamente 0,5 mg, y se puede formular el netupitant en un comprimido en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg. A continuación, se puede llenar una cápsula con una o más cápsulas de gelatina de palonosetrón y uno o más comprimidos de netupitant, dependiendo del objetivo terapéutico para el producto. Debido a que palonosetrón y netupitant están en unidades de dosificación separadas, se pueden formular sin tener en cuenta la estabilidad del otro, y sin la degradación a subproductos, por ejemplo

30 (3S)-3-[(3aS)-1-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-benzo[de]isoquinolin-2-il]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-1-olato, un subproducto de degradación de palonosetrón. Como resultado, las formas de dosificación descubiertas actualmente ofrecen ventajas, tales como, reducción de la interacción fármaco-fármaco, mejora de la estabilidad, y potenciación de los efectos de cada componente de las formas de dosificación en el tratamiento o prevención de la emesis.

Por lo tanto, en un modo de realización, la invención proporciona una forma de dosificación administrada por vía oral que comprende una combinación de palonosetrón y netupitant o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro modo de realización, la invención proporciona una forma de dosificación de cápsula administrada por vía oral que comprende (a) una cubierta externa; (b) uno o más comprimidos alojados dentro de dicha cubierta externa, comprendiendo cada uno dicho netupitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y (c) una o más cápsulas de gelatina blanda alojadas dentro de la cubierta externa, comprendiendo cada una palonosetrón y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en la que dicha forma de dosificación comprende (3S)-3-[(3aS)-1-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-benzo[de]isoquinolin-2-il]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-1-olato en una cantidad que no excede del 3 % en peso.

La invención proporciona el tratamiento de emesis aguda y de aparición tardía administrando las formas de dosificación de la presente invención a un ser humano que lo necesita, preferentemente un poco antes del acontecimiento de inducción de emesis.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varios modos de realización de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

50 La FIG. 1 representa una cápsula que contiene una cápsula de gelatina blanda de palonosetrón y tres comprimidos de netupitant.

La FIG. 2 es un gráfico bidimensional que representa el perfil farmacocinético de netupitant en seres humanos después de la administración oral de netupitant solo y netupitant junto con palonosetrón.

55 La FIG. 3 es un gráfico bidimensional que representa el perfil farmacocinético de palonosetrón en seres humanos después de la administración oral de palonosetrón solo y palonosetrón junto con netupitant.

La FIG. 4 es un gráfico bidimensional que representa las concentraciones medias en plasma de dexametasona con el tiempo después de la administración con y sin netupitant.

La FIG. 5 contiene dos gráficos de barras que representan el promedio de la ocupación del receptor NK₁ las 6, 24, 48, 72 y 96 horas después de una única dosis oral de 100, 300 y 450 mg de netupitant (N=2 para cada dosis) en el cuerpo estriado y la corteza occipital, medidos usando topografía de emisión de positrones.

Descripción detallada de la invención

- 5 La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a las siguientes definiciones y descripción detallada de los modos de realización preferentes de la invención y los ejemplos no limitantes incluidos en la misma.

Definiciones y uso de los términos

10 Cuando en el presente documento se usan las formas en singular "un" "una" y "el/la" o términos similares, se entenderá que incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de dichos vehículos. La palabra "o" o términos similares, como se usa en el presente documento, quiere decir cualquier miembro de una lista particular y también incluye cualquier combinación de miembros de esa lista.

15 Cuando se usa en el presente documento el término "aproximadamente" o "ca." compensará la variabilidad permitida en la industria farmacéutica e inherente en los productos farmacéuticos, tal como las diferencias en la potencia del producto y la biodisponibilidad debida a variaciones en la fabricación y la degradación del producto inducida por el tiempo. El término permite cualquier variación que en la práctica de los productos farmacéuticos permita que el producto que se está evaluando se considere farmacéuticamente equivalente o bioequivalente, o ambos si el contexto lo requiere, a la potencia referida de un producto reivindicado.

20 En toda la descripción y reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender" y variaciones de la palabra, tales como "comprendiendo" y "comprende", quiere decir "incluyendo pero sin limitarse a", y no se pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

25 Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" quiere decir que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que sea, en general, segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo no deseable e incluye que sea aceptable para su uso veterinario así como su uso farmacéutico humano. Además, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que se va a administrar preparada a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados son clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados se pueden seleccionar de las clases de ácidos orgánicos alifáticos, aromáticos carboxílicos y sulfónicos, de los que ejemplos son fórmico, acético, propiónico, succínico, canforsulfónico, cítrico, fumárico, glucónico, isetiónico, láctico, málico, mícico, tartárico, para-toluensulfónico, glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico (besilato), esteárico, sulfanílico, algínico, galacturónico, y similares.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de palonosetrón incluyen clorhidrato de palonosetrón. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de netupitant incluyen los descritos en las patentes de los EE. UU. N.º 6.593.472, 6.747.026 y 6.806.370, incluyendo el N-óxido de netupitant. Los contenidos de estas publicaciones se incorporan en el presente documento por referencia. Cuando una molécula se denomina en el presente documento en su forma de base o sal, se entenderá que también engloba otras formas de sales farmacéuticamente aceptables de la molécula.

40 Como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. La dosis o cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de la edad, sexo y peso del paciente, y del proceso patológico actual del paciente. El experto en la técnica podrá determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores además de la presente divulgación.

45 Se ha demostrado que la dosis eficaz mínima de dexametasona, cuando se usa para tratar CINV inducidos por quimioterapia altamente emetógena, es de 20 mg, administrada por vía oral o por inyección el día uno, y de dieciséis mg administrada por vía oral o por inyección los días dos, tres y cuatro. Jordan *et al*, THE ONCOLOGIST, Vol. 12, N.º 9, 1143-1150, septiembre 2007. Cuando se usa para tratar CINV inducidos por quimioterapia moderadamente emetógena, la dosis eficaz mínima de dexametasona es de 20 mg, administrada por vía oral o por inyección el día uno, y de cero mg, los días dos, tres y cuatro.

50 Los términos "tratar" y "tratamiento", cuando se usan en el presente documento, se refieren a la atención médica de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, afección patológica o trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, esto es, el tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de una enfermedad, afección patológica, o trastorno, y también incluye un tratamiento causal, esto es, un tratamiento dirigido hacia la retirada de la causa de la enfermedad asociada, afección patológica, o trastorno. Además, este término incluye el tratamiento paliativo, esto es, el tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas más que la cura de la enfermedad, afección patológica, o trastorno; tratamiento preventivo, esto es, tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad asociada, afección patológica, o trastorno; y tratamiento complementario, esto es, el tratamiento empleado para complementar otro tratamiento específico dirigido hacia la mejora de la enfermedad asociada, afección patológica, o trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término "significativamente" se refiere a un nivel de significación estadística. El nivel de significación estadística puede ser, por ejemplo, de al menos $p < 0,05$, de al menos $p < 0,01$, de al menos $p < 0,005$, o de al menos $p < 0,001$. A menos que se especifique de otro modo, el nivel de significación estadística es de $p < 0,05$. Cuando en el presente documento se expresa o se identifica un efecto o resultado medible, se entenderá que el efecto o resultado se evalúa en base a su significación estadística con relación al valor de referencia. De manera similar, cuando en el presente documento se describe un tratamiento, se entenderá que el tratamiento muestra eficacia hasta un grado de significación estadística.

Los antagonistas de 5-HT₃ incluyen los diversos setrones tales como, por ejemplo, palonosetrón, ondansetrón, dolasetrón, tropisetrón, y granisetrón, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Un antagonista de 5-HT₃ preferente es palonosetrón, en especial su sal clorhidrato.

"Quimioterapia altamente emetógena" se refiere a la quimioterapia que tiene un alto grado de potencial emetógeno, e incluye la quimioterapia basada en carmustina, cisplatino, ciclofosfamida ≥ 1500 mg/m², dacarbazina, dactinomina, mecloretamina, y estreptoizotocina.

"Quimioterapia moderadamente emetógena" se refiere a la quimioterapia que tiene un grado moderado de potencial emetógeno, e incluye la quimioterapia basada en carboplatino, ciclofosfamida < 1500 mg/m², citarabina > 1 mg/m², daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecán, y oxaliplatino.

La emesis aguda se refiere al periodo de las primeras veinticuatro horas después de un acontecimiento de inducción de emesis. La emesis tardía se refiere a los periodos de las segundas, terceras, cuartas y quintas veinticuatro horas después de un acontecimiento de inducción de emesis. Cuando se dice que un tratamiento es eficaz durante la fase tardía, se entenderá que quiere decir que la eficacia del tratamiento es estadísticamente significativa durante toda la fase tardía, independientemente de si el tratamiento es eficaz durante cualquier periodo particular de veinticuatro horas de la fase tardía. También se entenderá que se puede definir el tratamiento en base a su eficacia durante cualquiera de los periodos de veinticuatro horas de la fase tardía. Así, a menos que se especifique de otro modo, cualquiera de los tratamientos de náuseas y/o vómitos durante las fases tardías, como se describe en el presente documento, también podría ser practicado para tratar náuseas y/o vómitos durante los periodos de las segundas, terceras, cuartas o quintas veinticuatro horas después de un acontecimiento de inducción de emesis, o una combinación de los mismos.

Cuando los intervalos se dan especificando el extremo inferior de un intervalo por separado del extremo superior del intervalo, se entenderá que se puede definir el intervalo combinando selectivamente una cualquiera de las variables de extremo inferior con una cualquiera de las variables de extremo superior que sea matemáticamente posible.

Usos médicos

Como se indica anteriormente, la invención tiene como premisa varios descubrimientos únicos, y proporciona los siguientes usos médicos que se pueden practicar de acuerdo con la presente invención, incluyendo:

Se pueden tratar náuseas y vómitos durante un periodo de cinco días consecutivos en un paciente que lo necesita, administrando a dicho paciente netupitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que es terapéuticamente eficaz para tratar náuseas y vómitos durante las fases aguda y tardía, que entra en la circulación sistémica, cruza la barrera hematoencefálica y ocupa al menos el 70 % de receptores NK₁ en el cuerpo estriado setenta y dos horas después de dicha administración.

Un tratamiento de combinación para tratar náuseas y vómitos durante cinco días consecutivos en un paciente que lo necesita, comprende:

(i) administrar a dicho paciente el día uno netupitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es terapéuticamente eficaz para tratar náuseas y vómitos durante las fases aguda y tardía, que entra en la circulación sistémica, cruza la barrera hematoencefálica y ocupa al menos el 70 % de receptores NK₁ en el cuerpo estriado setenta y dos horas después de dicha administración;

(ii) administrar a dicho paciente el día uno una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de 5-HT₃ (preferentemente palonosetrón, más preferentemente 0,5 mg de palonosetrón oral como clorhidrato de palonosetrón) eficaz para tratar dichas náuseas y vómitos durante las fases aguda y tardía;

(iii) administrar a dicho paciente el día uno una primera dosis de dexametasona que es ineficaz contra náuseas y vómitos cuando se administra sola, pero eficaz contra náuseas y vómitos cuando se administra en combinación con dichos netupitant y palonosetrón, en la que dicha primera dosis comprende del 50 al 70 % de una dosis eficaz mínima cuando se administra sola; y

(iv) cuando el paciente está siendo sometido a quimioterapia altamente emetógena, administrar a dicho paciente, los días dos, tres y cuatro, una segunda dosis de dexametasona que es ineficaz contra náuseas y vómitos cuando se administra sola, pero eficaz contra náuseas y vómitos cuando se administra en combinación con dicho netupitant, en la que dicha segunda dosis comprende del 40 al 60 % de una dosis eficaz mínima cuando se administra sola los días

dos, tres y cuatro.

De acuerdo con la presente invención, el netupitant se puede administrar como base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero se administra preferentemente como base libre. Además, el netupitant se administra preferentemente en una cantidad que varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg., de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg., y de forma preferente aproximadamente 300 mg., en base al peso de la base libre. La vía de administración para el netupitant es oral. En términos de unión a receptores NK₁, preferentemente el netupitant se une al menos al 80 o incluso al 85 % de receptores NK₁ en el cuerpo estriado setenta y dos horas después de la administración. A partir de las noventa y seis horas después de la administración, preferentemente el netupitant se une a menos del 70, 60, 50 o incluso del 40 % de dichos receptores NK₁.

Los usos médicos proporcionados por las combinaciones de la presente invención son todas eficaces en el tratamiento o prevención de náuseas y vómitos incluidos por numerosos acontecimientos, incluyendo náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia ("CINV"), de quimioterapia moderada o altamente emetógena, náuseas y vómitos inducidos por tratamiento con radiación ("RINV"), y náuseas y vómitos postoperatorios ("PONV"). Preferentemente, el presente uso médico se realiza un poco antes del acontecimiento de inducción de emesis (es decir, no más de 1 o 2 horas antes del acontecimiento). El presente uso médico es eficaz para tratar náuseas y vómitos durante la fase aguda de emesis, o durante la fase tardía.

Los fármacos especificados por los modos de realización individuales se pueden administrar por cualquier régimen de dosificación adecuado, como es bien conocido en la técnica. Una dosis oral preferente de palonosetrón varía de aproximadamente 0,075 a aproximadamente 1,0 mg, o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75 mg, pero preferentemente es de aproximadamente 0,5 mg. Una dosis oral preferente de netupitant varía de aproximadamente 50 a 500 mg, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg, pero preferentemente es de aproximadamente 300 mg. Una dosis preferente de corticoesteroide, preferentemente dexametasona, es de 12 mg administrada por vía oral o por medio de inyección el primer día de tratamiento, y de 8 mg administrada por vía oral o por medio de inyección los segundo, tercer y cuarto días después de dicho tratamiento.

Composiciones farmacéuticas: formas de dosificación oral combinadas

Como se analiza anteriormente, la invención proporciona formas de dosificación oral combinadas versátiles de palonosetrón y un antagonista de NK₁ que se pueden modificar fácilmente dependiendo del objetivo terapéutico, y que no presentan problemas de estabilidad y degradación. En un modo de realización, la invención proporciona una forma de dosificación de cápsula para administración oral fabricada de una cubierta externa dura que aloja uno más comprimidos de netupitant y una o más cápsulas de gelatina blanda de palonosetrón. La cápsula terminada y el/los comprimido(s) y cápsula(s) de gelatina blanda alojados dentro de la cubierta de cápsula se formulan todos preferentemente como formas de dosificación de liberación inmediata. En otro modo de realización, la invención proporciona una forma de dosificación para administración oral preparada a partir de una cubierta externa dura que aloja una o más unidades de netupitant y una o más unidades de palonosetrón.

Netupitant y sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para las formas de dosificación oral combinadas de la presente invención.

Aunque la unidad de netupitant se formula preferentemente en un comprimido sólido, se entenderá que se puede formular en cualquier forma sólida que sea adecuada para administración oral incluyendo, por ejemplo, un comprimido o cápsula (de gelatina blanda o dura). En un modo de realización preferente, la unidad de netupitant se formula en un comprimido. El número de unidades de netupitant contenidas dentro de la forma de dosificación combinada puede ser, por ejemplo, de 1 a 10, de 1 a 5, o de 1 a 3. Las unidades de netupitant dentro de la forma de dosificación combinada pueden proporcionar en cualquier lugar de 50 a 500 mg de netupitant en una base de agregado, preferentemente de 100 a 350 mg. Preferentemente, cada unidad de netupitant comprende de 50 a 200 mg de netupitant, más preferentemente de 100 a 150 mg de netupitant, y lo más preferentemente 100 o 150 mg de netupitant.

La unidad de palonosetrón también se puede formular en cualquier forma sólida que sea adecuada para su administración oral, aunque se formula preferentemente como una cápsula de gelatina blanda. Los ejemplos no limitantes de cápsulas de gelatina blanda de palonosetrón adecuadas se proporcionan en la publicación PCT WO 2008/049552. El número de unidades de palonosetrón dentro de la forma de dosificación combinada puede ser, por ejemplo, de 1 a 5, de 1 a 3 o justo 1. Cada una de las unidades de palonosetrón dentro de la forma de dosificación combinada puede proporcionar en cualquier lugar de 0,01 a 5,0 mg de palonosetrón, preferentemente de 0,1 a 1,0 mg de palonosetrón en una base de agregado. Preferentemente, cada unidad de palonosetrón comprenderá de 0,1 a 1,0 mg de palonosetrón, de la forma más preferente aproximadamente 0,25, 0,5, 0,75 o 1,0 mg de palonosetrón.

La figura 1 ilustra un modo de realización ejemplar de una forma de dosificación oral combinada de palonosetrón y netupitant. La forma de dosificación 10 comprende una cubierta dura de dos piezas que incluye un cuerpo 20 y una cabeza 22. La forma de dosificación 10 contiene una cápsula de gelatina blanda de palonosetrón 30 (que contiene preferentemente 0,5 mg de palonosetrón) y tres comprimidos de netupitant 40 (que contiene cada uno preferentemente 100 mg de netupitant).

Cubierta externa dura

La cubierta externa dura de la presente invención se puede fabricar de cualquier material farmacéuticamente aceptable que se disuelve en fluidos gástricos. Los materiales preferentes para la cubierta externa dura incluyen, por ejemplo, gelatina, celulosa, almidón, o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En un modo de realización particular de la invención, la cubierta externa dura tiene una permeabilidad al oxígeno máxima. Preferentemente, la permeabilidad al oxígeno es menos de aproximadamente $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$, $5,0 \times 10^{-5}$, o incluso $2,0 \times 10^{-5}$ ml·cm/(cm²·24 h. atm).

La cubierta externa dura puede ser una estructura continua. De forma alternativa, la cubierta externa dura puede ser una cápsula dura de dos piezas.

Cápsula de gelatina blanda

Preferentemente, la cápsula de gelatina blanda usada para el palonosetrón comprende una cubierta externa blanda y una composición de relleno interna líquida que comprende clorhidrato de palonosetrón. Los ejemplos no limitantes de cápsulas de gelatina blanda de palonosetrón adecuadas se proporcionan en la publicación PCT WO 2008/049552.

La cubierta externa blanda de la cápsula de gelatina blanda puede contener cualquier tipo de material que se disuelve en fluidos gástricos. Los materiales preferentes para la cubierta externa blanda incluyen, por ejemplo, gelatina, celulosa, almidón, o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La cápsula de gelatina blanda puede comprender además excipientes de cubierta tales como glicerina, sorbitol, y colorantes/opacificantes tales como dióxido de titanio. La cápsula de gelatina blanda puede incluir además disolventes tales como agua purificada. En modos de realización particulares de la invención, la cubierta externa tiene una permeabilidad al oxígeno máxima, preferentemente de no más de $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$, $5,0 \times 10^{-5}$, o incluso $2,0 \times 10^{-5}$ ml·cm/(cm²·24 h. atm). Las cápsulas de gelatina blanda adecuadas incluyen la cubierta de cápsula de gelatina oval de 1,5 fabricada por Catalent Pharma Solutions.

Preferentemente, el relleno líquido se compone predominantemente de uno o más componentes lipófilos en una cantidad de desde el 50 % en peso al 99 % en peso, preferentemente del 75 % en peso al 98 % en peso. Los componentes lipófilos preferentes incluyen, por ejemplo, mono- y di-glicéridos de ácidos grasos, incluyendo en especial los mono- y di-glicéridos de ácido caprílico/cáprico. El relleno líquido también puede contener glicerina, preferentemente en una cantidad de desde el 1 al 15 % en peso, más preferentemente del 2 al 10 % en peso. En un modo de realización preferente, tanto la cubierta como la composición de relleno interna comprenden glicerina. En otro modo de realización preferente, el relleno líquido comprende aproximadamente 0,25, 0,50, 0,75 mg., o más de palonosetrón como clorhidrato de palonosetrón.

La composición de relleno puede comprender varios medios para facilitar la transición de palonosetrón desde la forma de dosificación a los fluidos gastrointestinales del tubo digestivo, de modo que el palonosetrón se puede absorber más fácilmente en la circulación sanguínea. Por ejemplo, la composición de relleno líquida puede contener un tensioactivo, óptimamente en una cantidad de desde el 0,1 % en peso al 6 % en peso, del 0,5 % en peso al 5 % en peso, o del 1,0 % en peso al 3,0 % en peso. Preferentemente, la composición de relleno líquida comprende más del 0,1, 0,5, o del 1,0 % en peso de tensioactivo, y menos del 10, 8, 5, 4, o incluso 4 % en peso de tensioactivo. Un tensioactivo particularmente preferente es oleato de poliglicerilo.

De forma alternativa o además, el medio de transición para una cápsula llena de líquido puede comprender agua que forma una fase individual o microemulsión con los demás ingredientes líquidos en la base de excipiente. Preferentemente, la composición de relleno líquida comprende del 0,05 % en peso al 30 % en peso de agua, del 1 % en peso al 20 % en peso de agua, o del 2 % en peso al 10 % en peso de agua. Preferentemente, el relleno líquido comprende más del 0,1, 0,5 o del 1,0 % en peso de agua, y menos del 20, 15, 10, 8 o del 5 % en peso de agua.

El agente activo, que preferentemente es clorhidrato de palonosetrón, se presenta preferentemente en la composición de relleno en una cantidad que varía del 0,01 al 10,0 % en peso, del 0,05 al 5,0 % en peso, o del 0,1 % en peso al 2,0 % en peso. De forma alternativa, se han descubierto formulaciones particularmente estables en las que la concentración de palonosetrón excede del 0,3 %, preferentemente en una concentración no mayor del 1 % en peso.

45 Comprimido

Los comprimidos de la presente invención pueden incluir del 20 al 95 % en peso de netupitant, y preferentemente comprende del 60 al 80 % en peso de netupitant. Además, los comprimidos pueden contener diluyentes, disgregantes, tensioactivos, aglutinantes, y/o lubricantes. En un modo de realización particular, el comprimido comprende del 5 al 25 % en peso de celulosa macrocristalina. La celulosa macrocristalina puede funcionar como diluyente y disgregante, y preferentemente comprende el 15 % en peso del comprimido. Otro disgregante adecuado es croscaramelosa de sodio, que puede estar presente en el comprimido en una cantidad de desde el 1 al 5 % en peso, preferentemente el 2 % en peso.

Un aglutinante adecuado para su uso en el comprimido es polivinilpirrolidona, que puede estar presente en el comprimido en una cantidad del 1 al 10 % en peso del comprimido, y preferentemente el 5 % en peso. Un deslizante adecuado para su uso en el comprimido es dióxido de silicio coloidal, que puede estar presente en una cantidad del 2 % en peso. Los lubricantes adecuados para su uso en el comprimido incluyen estearilfumarato de sodio y estearato de magnesio, que pueden estar presentes en el comprimido en una cantidad del 0,7 % en peso y del 0,35 % en peso,

respectivamente.

Aplicación de las formas de dosificación oral combinadas

5 La invención proporciona formas de dosificación para el tratamiento de emesis, es decir, "CINV", "RINV" o "PONV", administrando por vía oral a un paciente que padece emesis, o en riesgo de padecer emesis una o más de las formas de dosificación descritas en el presente documento. Preferentemente, la forma de dosificación se administra un poco antes del acontecimiento de inducción de emesis (es decir, no más de 2 horas antes del acontecimiento). La emesis puede ser emesis de fase aguda (es decir, emesis experimentada dentro de las aproximadamente 24 horas de un acontecimiento de inducción de emesis), o emesis tardía (es decir, emesis experimentada después de la fase aguda, pero dentro de los siete, seis, cinco o cuatro días de un acontecimiento de inducción de emesis). La emesis puede constituir náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia ("CINV"), de quimioterapia moderada o altamente emetógena, náuseas y vómitos inducidos por tratamiento con radiación ("RINV"), o náuseas y vómitos postoperatorios ("PONV").

Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos se proponen para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo se preparan y se evalúan los compuestos reivindicados en el presente documento, y se pretende que sean puramente ejemplares de la invención y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben contabilizar algunos errores y desviaciones. A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o es a temperatura ambiente y la presión es la atmosférica o cercana a ella.

Ejemplo 1 - Preparación de la forma de dosificación oral

25 En un modo de realización preferente, la combinación se administra en una forma de dosificación oral de cápsula, en la que la cápsula aloja una o más cápsulas de gelatina blanda para el palonosetrón y uno o más comprimidos duros para el netupitant. La tabla 1 a continuación describe una formulación representativa para una cápsula de gelatina blanda que contiene 0,5 mg de palonosetrón, adecuada para su inclusión en una cubierta externa dura de este tipo.

Tabla 1: Formulación de gelatina blanda representativa

Ingrediente	Cantidad aproximada (mg/cápsula)	Función
<i>Solución de relleno</i>		
Palonosetrón HCl	0,56 ¹	Activo
Mono- y di-glicéridos de ácido caprílico/cáprico (Capmul MCM)	62,19	Vehículo disolvente
Glicerina, anhidra, USP/Ph Eur	3,37	Plastificante
Oleato de poliglicerilo (Plurol Oleique CC 497)	0,87	Tensioactivo
Agua purificada, USP/Ph Eur	2,94	Codisolvente

(continuación)

Ingrediente	Cantidad aproximada (mg/cápsula)	Función
Hidroxianisol butilado (BHA), NF/Ph Eur	0,07	Antioxidante
Nitrógeno	-	
Peso de relleno teórico	70,00 mg	
<i>Cubierta de cápsula de gelatina, oval de 1,5 (Catalent Pharma Solutions)²</i>		
Gelatina (tipo195), NF/Ph Eur	-	Cubierta
Sorbitol especial/glicerina Combinación 50/50	-	Plastificante
Dióxido de titanio, USP/Ph Eur	-	Colorante/Opacificante
Agua purificada, USP/Ph Eur	-	Disolvente

¹ Corresponde a 0,50 mg de base libre² La composición cuantitativa de cubierta de cápsula es propiedad de Catalent Pharma Solutions

5 La tabla 2 a continuación describe una formulación representativa para un comprimido que contiene 100 mg de netupitant, adecuado para su inclusión en una cubierta dura.

Tabla 2: Formulación de comprimido representativa

Ingrediente	Cantidad aproximada (mg/comprimido)	Función
Netupitant, molido	100	Activo
Celulosa microcristalina pH 101	20,5	Diluyente y disgregante
Ésteres de ácido láurico y sacarosa	10,0	Tensioactivo
Polivinilpirrolidona K30	7,0	Aglutinante
Croscarmelosa de sodio	3,0	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal	3,0	Deslizante
Estearilfumarato de sodio	1,0	Lubricante
Estearato de magnesio	0,5	Lubricante
Peso total	145 mg	

Ejemplo 2 - Farmacocinética de la forma de dosificación combinada

Objetivo

10 Los efectos de palonosetrón sobre la farmacocinética (FC) de netupitant y los efectos de netupitant sobre la FC de palonosetrón se examinaron en voluntarios sanos.

Procedimientos

15 Se llevó a cabo un estudio con grupos cruzados de 3 días, abierto, aleatorizado. Cada sujeto participó en 3 periodos de tratamiento, durando cada uno aproximadamente 12 días (de día -1 a día 11). Los periodos de tratamiento se separaron por periodos de reposo farmacológico de no menos de 14 días (entre el día 1 de cualquiera de 2 periodos de tratamiento consecutivos).

Se investigaron los siguientes tratamientos:

Tratamiento A: netupitant oral 450 mg administrado como una única dosis de tres cápsulas de 150 mg.

Tratamiento B: palonosetrón oral 0,75 mg y netupitant oral 450 mg administrados simultáneamente como tres cápsulas de 150 mg de netupitant seguido de 1 cápsula de 0,75 mg de palonosetrón.

20 Tratamiento C: palonosetrón oral 0,75 mg administrado como una única dosis como una cápsula de 0,75 mg.

Se administraron las dosis en condiciones de ayuno. Los sujetos ayunaron durante la noche durante aproximadamente 10 horas. Sin embargo, se permitió agua hasta 1 hora antes de la dosis. Se permitió la ingesta de alimento 4 horas después de la dosis, y se dejó agua a voluntad 1 hora después de la dosis.

25 Se administraron las dosis con el sujeto en una posición erguida. Los sujetos permanecieron en una posición erguida durante 4 horas después de la dosis. Las cápsulas se tragaron enteras con 250 ml de agua corriente a temperatura ambiente. Se realizó un muestreo de sangre FC repetido (para netupitant y/o palonosetrón).

Resultados

- Las variables FC principales evaluadas para netupitant y palonosetrón fueron la concentración en plasma máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$), el área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo desde tiempo cero hasta el último punto temporal de muestreo cuantificable (t) (ABC_{0-t}), y el área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo desde tiempo cero hasta el infinito (ABC_{0-inf}). Las variables FC secundarias evaluadas fueron la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2,z}$), y el tiempo en el que se observó la concentración en plasma máxima ($t_{m\acute{a}x}$). Los resultados se representan en las tablas 3 y 4 a continuación, así como en las figuras 2 y 3.

Tabla 3: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de Netupitant

Parámetro	Netupitant 450 mg	Palonosetrón 0,75 mg + Netupitant 450 mg
ABC_{0-t} [$h \cdot \mu g/l$]	22808 (7270)	22775 (10064)
ABC_{0-inf} [$h \cdot \mu g/l$]	25927 (10156)	26241 (13219)
$C_{m\acute{a}x}$ [$\mu g/l$]	650,2 (257,8)	659,7 (325,7)
$t_{m\acute{a}x}$ (h)	4,50 (3,00 ; 24,00)	4,50 (3,00; 23,95)
$t_{1/2,z}$ (h)	71,81 (37,10; 261,61)	78,31 (50,17; 196,13)

Se muestran la media y la DE, excepto para $t_{m\acute{a}x}$ y $t_{1/2,z}$, donde se muestran la mediana y el intervalo.

- Como se puede observar en la tabla 4 a continuación, el palonosetrón muestra un perfil farmacocinético mejor cuando se combina con Netupitant en contraposición a cuando se administra como una única dosis de palonosetrón, por ejemplo, cuanto mayor es el ABC, mayor es $C_{m\acute{a}x}$, menor es $t_{m\acute{a}x}$ (la mediana de $t_{m\acute{a}x}$ fue de 0,5 horas menor después de la administración de palonosetrón en combinación con netupitant), y mayor es $t_{1/2,z}$.

Tabla 4: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de Palonosetrón

Parámetro	Palonosetrón 0,75 mg	Palonosetrón 0,75 mg + Netupitant 450 mg
ABC_{0-t} [$h \cdot \mu g/l$]	67415 (19554)	74230 (24866)
ABC_{0-inf} [$h \cdot \mu g/l$]	70813 (20415)	77254 (25402)
$C_{m\acute{a}x}$ [$\mu g/l$]	1638,4 (415,5)	1863,1 (487,1)
$t_{m\acute{a}x}$ (h)	5,02 (4,00; 8,00)	4,50 (3,00; 6,02)
$t_{1/2,z}$ (h)	34,73 (19,61; 70,46)	36,91 (20,23; 56,08)

- Se muestran la media y la DE, excepto para $t_{m\acute{a}x}$ y $t_{1/2}$, donde se muestran la mediana y el intervalo.

Ejemplo 3: Estudio de la interacción de los fármacos netupitant + dexametasona

- En este estudio se evaluó el efecto de netupitant sobre la farmacocinética de dexametasona administrada por vía oral. Este fue un estudio de grupos cruzados de 3 periodos, abierto, aleatorizado que utilizó un diseño de cuadrado latino incompleto en el que a los sujetos se les administró dexametasona sola, o Netupitant oral 100 mg, 300 mg o 450 mg dada cada una con dexametasona. El netupitant se administró por vía oral sólo el día 1. El régimen de dexametasona para cada tratamiento fue de 20 mg por vía oral el día 1, seguido de 8 mg por vía oral cada 12 horas desde el día 2 hasta el día 4. Diecinueve sujetos (12 hombres y 7 mujeres) completaron el estudio (es decir, los 3 periodos de tratamiento).

- Las concentraciones en plasma medias de dexametasona fueron mayores cuando la dexametasona se coadministró con netupitant (figura 4). El incremento parecía que era dependiente de la exposición a netupitant.

- El ABC_{0-24} (día 1) de dexametasona se incrementó 1,5, 1,7 y 1,8 veces con la coadministración de 100, 300 y 450 mg de netupitant, respectivamente. El ABC_{24-36} (día 2) de dexametasona se incrementó 2,1, 2,4 y 2,6 veces y el ABC_{84-108} y el ABC_{84-inf} (día 4) se incrementó 1,7, 2,4 y 2,7 veces con la coadministración de 100, 300 y 450 mg de netupitant, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ de dexametasona el día 1 sólo se vio ligeramente afectada por la coadministración de netupitant (incremento de 1,1 veces durante la coadministración con 100 y 300 mg de netupitant, respectivamente, y un incremento de 1,2 veces durante la coadministración con 450 mg de netupitant). La $C_{m\acute{a}x}$ el día 2 y el día 4 se incrementó aproximadamente 1,7 veces en sujetos a los que se les administró netupitant. La C_{min} de dexametasona los días 2-4 se incrementó aproximadamente 2,8, 4,3 y 4,6 veces con la coadministración de 100, 300 y 450 mg de netupitant, respectivamente. Esto muestra claramente que la coadministración de netupitant y dexametasona potencia la biodisponibilidad de dexametasona y proporciona un margen terapéutico mejor de dexametasona.

Ejemplo 4: Estudio de la ocupación del receptor PET de netupitant

Este fue un estudio de tomografía de emisión de positrones (PET) en abierto, aleatorizado, usando 11C-GR205171 como marcador en 6 voluntarios varones sanos (2 por nivel de dosis) que recibieron dosis únicas de netupitant (100, 300 o 450 mg) para investigar el grado de ocupación de receptores NK₁ en el cerebro humano, y para determinar la relación entre la concentración en plasma de netupitant y la ocupación de receptores NK₁ (RO).

- 5 Se alcanzó la NK₁-RO alta anticipada (90 % o mayor) cerca de la C_{máx} esperada (6 horas después de la dosis) para el cuerpo estriado, corteza occipital, corteza frontal y corteza cingulada anterior en 3 de 6 sujetos, de los que 1 recibió 300 mg y 2 recibieron 450 mg de netupitant como una dosis oral única.

- 10 Todas las dosis mostraron una duración relativamente larga de bloqueo de los receptores NK₁ y la disminución con el tiempo fue dependiente de la dosis. En el grupo de dosis de 100 mg, 4 de 6 regiones aún tenían una media de NK₁-RO sobre el 70 % a las 96 horas después de la dosis. En el grupo de mayor dosis (450 mg), 5 de 6 regiones tenían una media de NK₁-RO del 80 % o mayor a las 96 horas después de la dosis. Una comparación de los resultados para los grupos de dosis (100 mg, 300 mg y 450 mg) mostró un incremento pequeño pero consistente en las NK₁-RO con un incremento en la dosis de netupitant. (Figura 5)

Ejemplo 5: Estudio de la eficacia clínica

- 15 Un ensayo en fase 2 evaluó tres dosis individuales de netupitant combinado con palonosetrón y dexametasona en comparación con palonosetrón solo y dexametasona para obtener información sobre la búsqueda de dosis para netupitant usado con palonosetrón oral en la población de pacientes de CINV.

- 20 El objetivo del estudio era comparar la eficacia y seguridad de tres dosis orales individuales de netupitant combinado con palonosetrón oral y administrado con dexametasona, frente a palonosetrón oral solo administrado con dexametasona (sin netupitant) para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia altamente emetógena (HEC). En el estudio se incluyó el régimen de aprepitant oral aprobado por la FDA administrado con iv ondansetrón y dexametasona, como comparados activo para propósitos exploradores. Se usó una dosis de 0,5 mg de palonosetrón oral aprobado por la FDA en cada grupo de tratamiento aplicable en este estudio.

- 25 Este fue un estudio estratificado, con grupos paralelos, con doble simulación, con enmascaramiento doble, aleatorizado, multicéntrico. Se aleatorizaron los pacientes elegibles (se estratificaron por género) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Grupo 1 - 0,5 mg de palonosetrón oral el día 1 (con un régimen estándar de dexametasona oral: 20 mg el día 1 y 8 mg BID del día 2 al día 4)
- 30 Grupo 2 - 100 mg de netupitant oral más 0,5 mg de palonosetrón oral el día 1 (con un régimen ajustado de dexametasona oral*: 12 mg el día 1 y 8 mg diariamente del día 2 al día 4)
- Grupo 3 - 200 mg de netupitant oral más 0,5 mg de palonosetrón oral el día 1 (con un régimen ajustado de dexametasona oral*: 12 mg el día 1 y 8 mg diariamente del día 2 al día 4)
- Grupo 4 - 300 mg de netupitant oral más 0,5 mg de palonosetrón oral el día 1 (con régimen ajustado de dexametasona*: 12 mg el día 1 y 8 mg diariamente del día 2 al día 4)
- 35 Grupo 5 - 125 mg de aprepitant oral más IV ondansetrón 32 mg (ambos el día 1) a continuación 80 mg de aprepitant oral el día 2 y el día 3, (todos con un régimen ajustado de dexametasona oral: 12 mg el día 1 y 8 mg diariamente del día 2 al día 4)

Además, se añadió el Grupo 6 al análisis con propósitos comparativos, basados en los resultados informados por Grunberg et al., Support Cancer Care (2009) 17:589-594:

- 40 Grupo 6 - 285 mg de aprepitant oral más 20 mg de dexametasona oral más 0,2 mg de palonosetrón i.v. (todos el día 1) a continuación 80 mg de aprepitant oral

El criterio de valoración de eficacia principal fue la tasa de respuesta completa (definida como episodios no eméticos, sin medicamento de rescate) en las 120 horas después del inicio de la administración de quimioterapia altamente emetógena. Los criterios de valoración de eficacia secundarios fueron:

- 45
- Respuesta completa para el intervalo de 0-24 horas (fase aguda); y para el intervalo de 25-120 horas (fase tardía);
 - Protección completa (definida como sin emesis, sin tratamiento de rescate, sin náuseas significativas); Control total (definido como sin emesis, sin tratamiento de rescate y sin náuseas); Sin náuseas (máximo VAS <5 mm); Sin náuseas significativas (máximo VAS <25 mm); Sin medicamentos de rescate; Sin emesis. Estos criterios de valoración se evaluaron para el intervalo de 0-120 horas (global), fase aguda y tardía.
- 50
- Tiempo hasta el primer episodio emético, Tiempo hasta el primer medicamento de rescate, Tiempo hasta el fracaso terapéutico (basado en el tiempo hasta el primer episodio emético o en el tiempo hasta el primer medicamento de rescate, lo que se produzca en primer lugar);

- Gravedad de las náuseas para la fase global, aguda y tardía; • Satisfacción global del paciente con el tratamiento antiemético por medio de VAS para cada intervalo de 24 horas.

Las tasas de respuesta completa se resumen en la tabla 5. El porcentaje de pacientes con respuesta completa sobre 0-120 horas después del inicio de la administración de cisplatino fue del 76,5 % en el grupo de palonosetrón solo y del 87,4 %, 87,6 %, y del 89,6 % en los grupos de netupitant 100 mg, 200 mg, y 300 mg, respectivamente. Las diferencias de palonosetrón solo fueron mayores del 10 % (del 10,9 % al 13,2 %). Todas las dosis de netupitant fueron estadísticamente superiores a palonosetrón solo (valor p = 0,004 para el grupo de combinación de netupitant 300 mg).

Tabla 5: Tasa de respuesta completa para la fase global, aguda y tardía: Población MFAS

Criterio de valoración de eficacia	Palo solo (n=136)	Palo + Netu 100 mg (n=135)	Palo + Netu 200 mg (n=137)	Palo + Netu 300 mg (n=135)	Régimen de aprepitant (N=134)
RC, fase global, 0-120 h					
Porcentaje de pacientes	76,5	87,4	87,6	89,6	86,6
Diferencia de Palo solo (%)		10,9	11,1	13,2	10,1
Valor p (*)		0,018	0,017	0,004	0,027
RC, fase aguda, 0-24 h					
Porcentaje de pacientes	89,7	93,3	92,7	98,5	94,8
Diferencia de Palo solo (%)		3,6	3,0	8,8	5,1
Valor p (*)		0,278	0,383	0,007	0,114
RC, fase tardía, 25-120 h					
Porcentaje de pacientes	80,1	90,4	91,2	90,4	88,8
Diferencia de Palo solo (%)		10,2	11,1	10,2	8,7
Valor p (*)		0,018	0,010	0,018	0,043

(*) valor p del análisis de regresión logística, valor p de aprepitant del análisis de regresión logística a posteriori.

La tabla 6 resume los principales criterios de valoración secundarios. En la fase global, el 76,5 % de los pacientes en el grupo de palonosetrón solo no experimentó emesis, mientras que el 87,4, 87,6, y 91,1 % de los pacientes no experimentó emesis en los grupos de combinación de netupitant 100 mg, 200 mg y 300 mg, respectivamente (p<0,05 para todas las dosis).

Tabla 6: Resumen de los resultados de eficacia secundaria: porcentaje de pacientes. Población MFAS

Criterio de valoración de eficacia	Palo solo (n=136)	Palo + Netu 100 mg (n=135)	Palo + Netu 200 mg (n=137)	Palo + Netu 300 mg (n=135)	Régimen de aprepitant (N=134)	Palo + Aprep 285 mg (N=41) **
Sin emesis						
Global	76,5	87,4*	87,6*	91,1*	87,3*	
Aguda	89,7	93,3	92,7	98,5*	94,8	
Tardía	80,1	90,4*	91,2*	91,9*	89,6*	
Sin rescate						
Global	95,6	97,8	100	98,5	97,8	
Aguda	97,8	99,3	100	100	100	
Tardía	97,1	97,8	100	98,5	97,8	
Sin náuseas						
Global	50,7	54,8	62,0	61,5	58,2	32
Aguda	75,0	72,6	77,4	80,0	77,6	59
Tardía	53,7	59,3	65,0	68,1*	60,4	41
Sin náuseas significativas						
Global	79,4	80,0	86,1	89,6*	85,8	56
Aguda	93,4	94,1	94,2	98,5*	94,0	79
Tardía	80,9	81,5	89,8*	90,4*	88,1	59
Control total						
Global	50,0	54,8	61,3	59,3	56,0	
Aguda	71,3	71,9	76,6	80,0	74,6	
Tardía	52,2	59,3	65,0*	65,9*	58,2	
Protección completa						
Global	69,9	76,3	80,3*	83,0*	78,4	51
Aguda	87,5	89,6	88,3	97,0*	89,6	76

Tardía	73,5	80,0	87,6*	84,4*	82,1	66
--------	------	------	-------	-------	------	----

* valor p <0,05 en comparación con palonosetrón solo; valores p de comparaciones de aprepitant calculados por análisis a posteriori

** Informado por Grunberg *et al*, Support Cancer Care (2009) 17:589-594

Ejemplo 7: Resultados comparativos del régimen de dosificación de aprepitant

- 5 La siguiente tabla 8 informa de los resultados observados para un régimen de dosificación de aprepitant, descrito en la información de prescripción aprobada por la FDA para aprepitant, lo que demuestra, entre otras cosas, que aprepitant no tiene ningún efecto significativo sobre las náuseas. La tabla 7 informa del régimen de dosificación:

Tabla 7

Régimen de tratamiento	Día 1	Días 2 a 4
Aprepitant	Aprepitant 125 mg PO dexametasona 12 mg PO Ondansetrón 32 mg I.V.	Aprepitant 8a mg PO diario (días 2 y 3 sólo) Dexametasona 8 mg PO diario (mañana)

Tabla 8

- 10 Porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia altamente emetógena que respondieron por grupo de tratamiento y fase para el estudio 1 — ciclo 1

CRITERIOS DE VALORACIÓN	Régimen de aprepitant (N=260) [†] %	Tratamiento estándar (N = 261) [†] %	Valor de P
CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL			
Respuesta completa			
Global [‡]	73	52	<0,001
OTROS CRITERIOS DE VALORACIÓN PREESPECIFICADOS			
Respuesta completa			
Fase aguda ^d	89	78	<0,001
Fase tardía ^{‡‡}	75	56	<0,001
Protección completa			
Global	63	49	0,001
Fase aguda	85	75	NS*
Fase tardía	66	52	<0,001
Sin emesis			
Global	78	55	<0,001
Fase aguda	90	79	0,001
Fase tardía	81	59	<0,001
Sin náuseas			
Global	48	44	NS**
Fase tardía	51	43	NS**
Sin náuseas significativas			
Global	73	66	NS**
Fase tardía	75	69	NS**

[†] N: Número de pacientes (mayores de 18 años de edad) que recibieron cisplatino, fármaco del estudio, y que tuvieron al menos una evaluación de la eficacia post-tratamiento.

[‡] Global: de 0 a 120 horas de post-tratamiento con cisplatino.

^d Fase aguda: de 0 a 24 horas de post-tratamiento con cisplatino.

^{‡‡} Fase tardía: de 25 a 120 horas, de post-tratamiento con cisplatino.

* No es estadísticamente significativo cuando se ajustó por múltiples comparaciones.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de dosificación administrable por vía oral, para su uso en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia ("CINV"), náuseas y vómitos inducidos por tratamiento con radiación ("RINV"), o náuseas y vómitos postoperatorios ("PONV"), que comprende una combinación de palonosetrón y netupitant, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que comprende:
- a) una cubierta externa;
- 10 b) una o más unidades de netupitant alojadas dentro de dicha cubierta externa, comprendiendo cada una dicho netupitant o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- c) una o más unidades de palonosetrón alojadas dentro de dicha cubierta externa, comprendiendo cada una dicho palonosetrón y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- en la que dicha forma de dosificación comprende (3S)-3-[(3aS)-1-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1*H*-benzo[de]isoquinolin-2-il]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-1-olato en una cantidad que no excede del 3 % en peso.
- 15 2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 0,56 mg de clorhidrato de palonosetrón y de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 300 mg de netupitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 3. La forma de dosificación de la reivindicación 1 o 2, en la que dichas una o más unidades de netupitant están en forma de uno o más comprimidos administrados por vía oral, y dichas unidades de palonosetrón están en forma de una o más cápsulas de gelatina blanda administradas por vía oral.
4. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que cada uno de dichos comprimidos comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 100 mg de netupitant.
- 25 5. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que cada una de dichas cápsulas de gelatina blanda comprende una composición de relleno interna que comprende de 0,1 a 2,0 mg de clorhidrato de palonosetrón.
6. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que cada una de dichas cápsulas de gelatina blanda comprende una composición de relleno interno que comprende del 75 al 98 % en peso de uno o más componentes lipófilos.
- 30 7. Una forma de dosificación de cápsula administrable por vía oral, para su uso en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia ("CINV"), náuseas y vómitos inducidos por tratamiento con radiación ("RINV"), o náuseas y vómitos postoperatorios ("PONV"), que comprende:
- a) una cubierta externa;
- 35 b) uno o más comprimidos alojados dentro de dicha cubierta externa, comprendiendo cada uno netupitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- c) una o más cápsulas de gelatina blanda alojadas dentro de dicha cubierta externa, comprendiendo cada una palonosetrón y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 40 en la que dicha forma de dosificación comprende (3S)-3-[(3aS)-1-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1*H*-benzo[de]isoquinolin-2-il]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-1-olato en una cantidad que no excede del 3 % en peso.
8. La cápsula de la reivindicación 7 que comprende aproximadamente 0,56 mg de clorhidrato de palonosetrón y de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 300 mg de netupitant.
- 45 9. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, en la que cada uno de dichos comprimidos comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 100 mg de netupitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que dicha cápsula de gelatina blanda comprende una composición de relleno interna que comprende de 0,1 a 2,0 mg de clorhidrato de palonosetrón.
- 50 11. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la que dicha cápsula de gelatina blanda

comprende una composición de relleno interno que comprende del 75 al 98 % en peso de uno o más componentes lipófilos.

12. La forma de dosificación o cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en la que netupitant y palonosetrón se formulan en forma separada y a continuación se combinan en una dosificación.

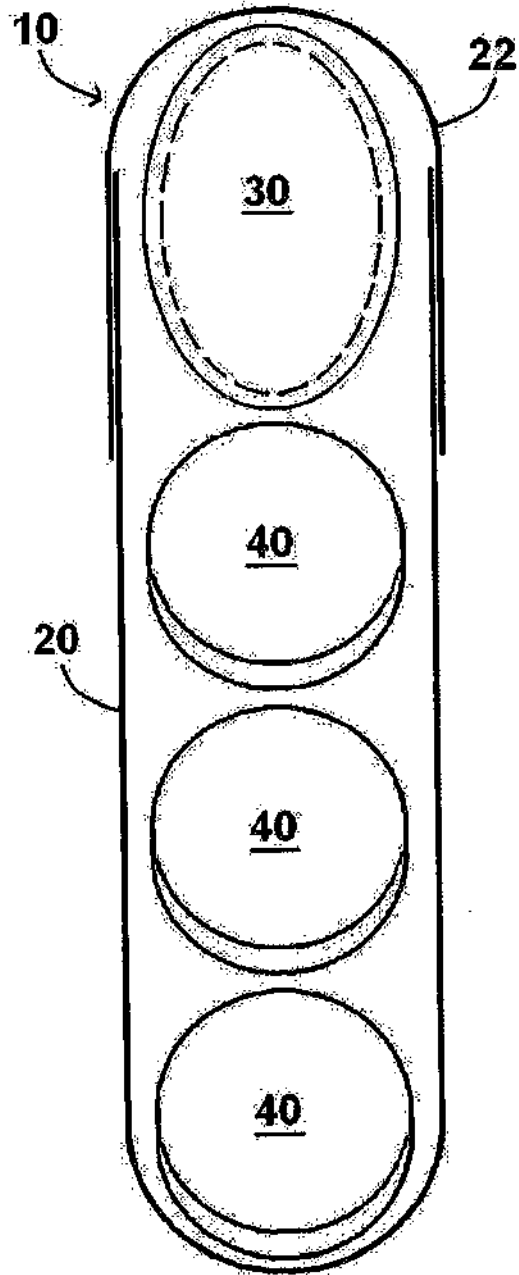


Figura 1

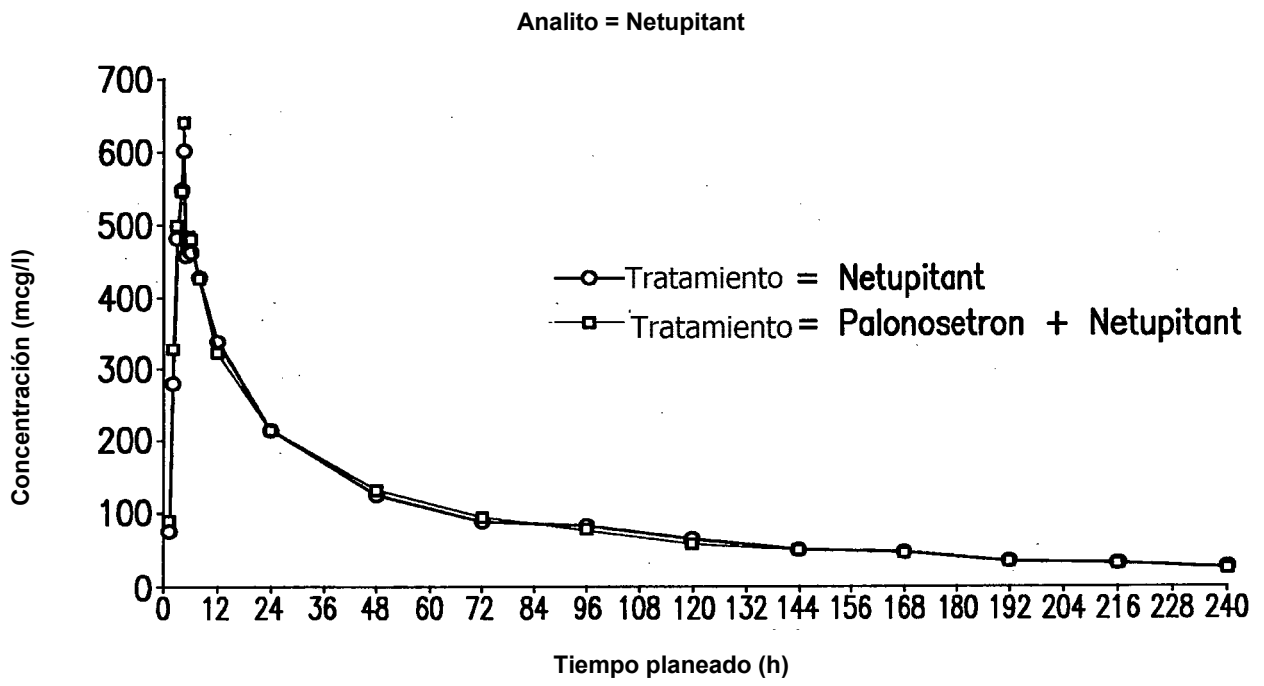


FIG. 2

Analito = Palonosetrón

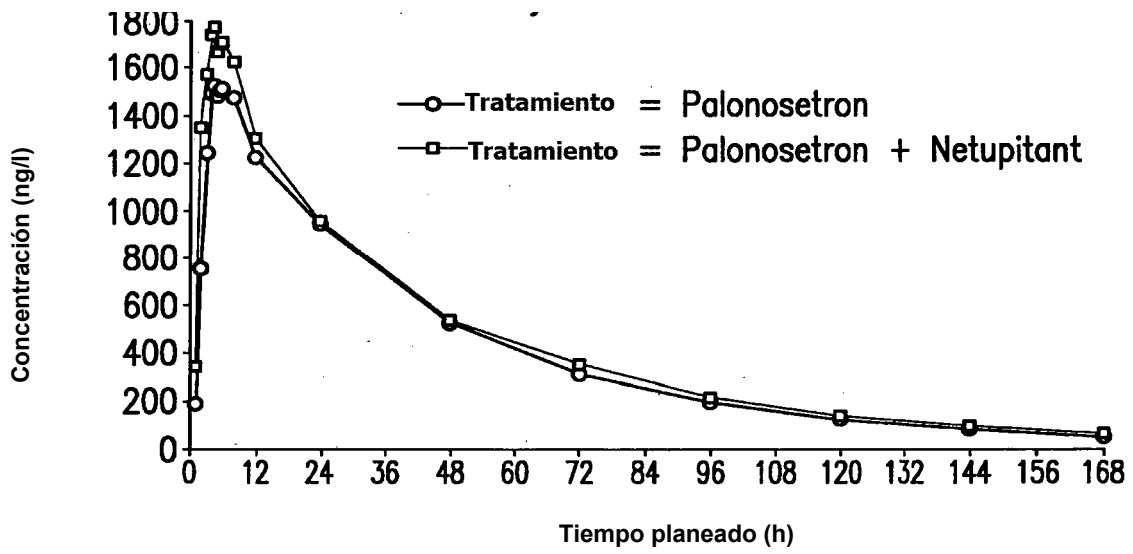


FIG. 3

Concentraciones medias de dexametasona en plasma frente al tiempo, con y sin coadministración de Netupitant.

Analito = Dexametasona

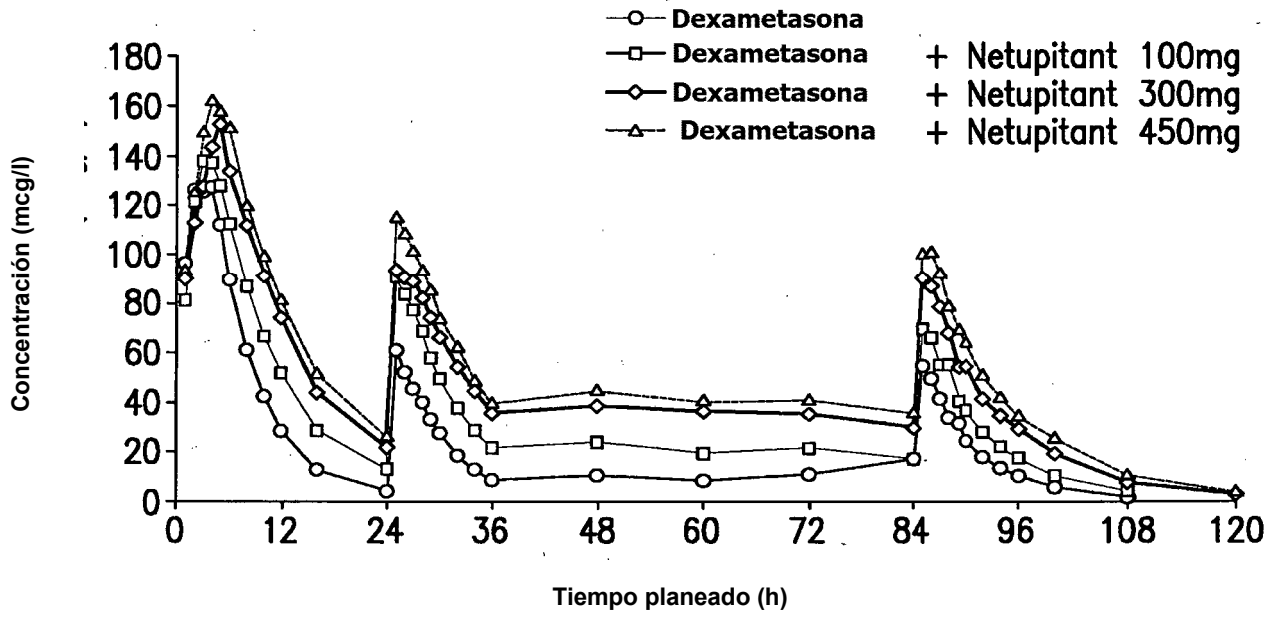


FIG. 4

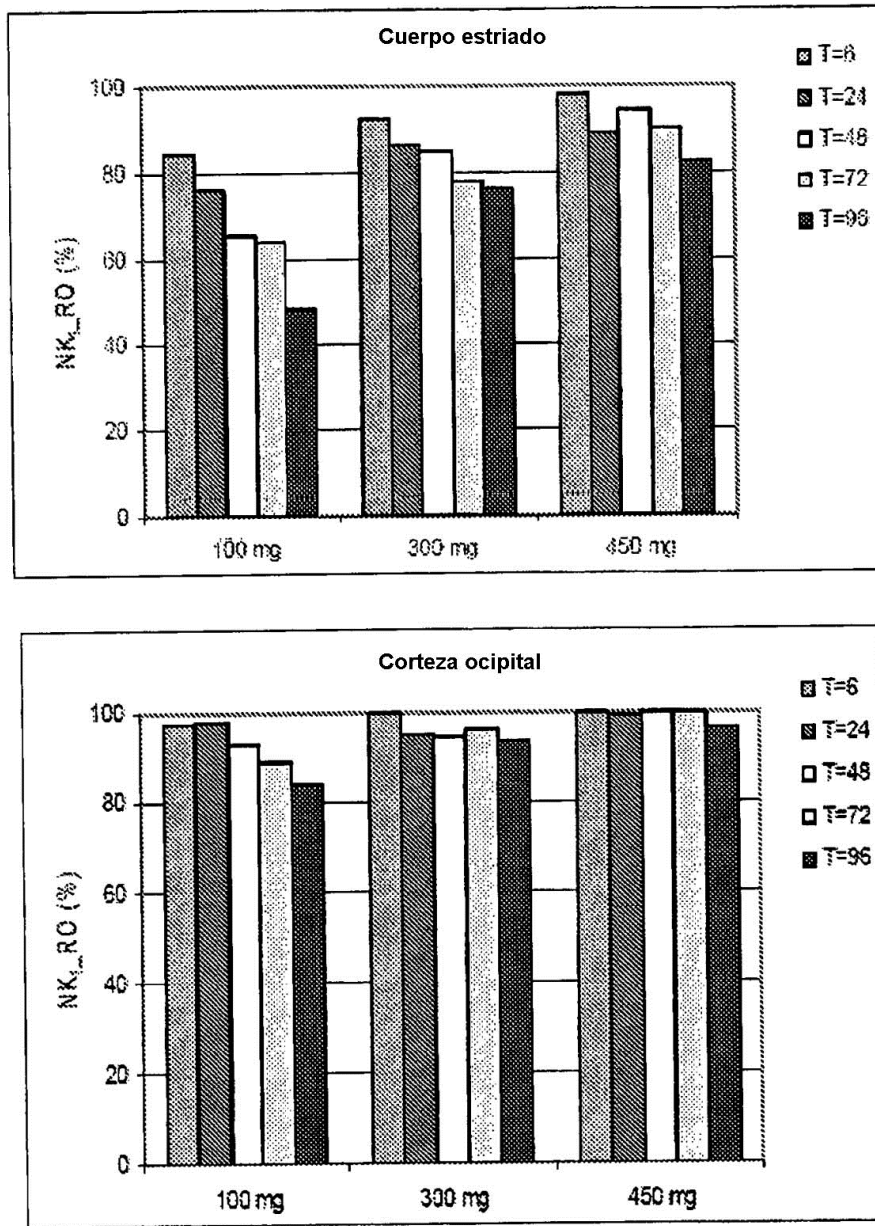


Figura 5: Promedio de la ocupación del receptor de Neuroquinina 1 (NK₁-RO), obtenido 6, 24, 48, 72 y 96 horas después de una única dosis oral de 100, 300 y 450 mg de netupitant (N=2 para cada dosis) en el cuerpo estriado y la corteza occipital, estudio PET.