

DOMENIUL INVENȚIEI

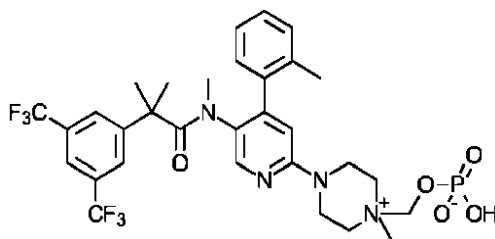
Prezenta invenție se referă la dozaje și formulări injectabile liofilizate și lichide de fosnetupitant și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia, care sunt eficiente, stabile chimic și echilibrate fiziologic ca siguranță și eficacitate.

GENERALITĂȚI PRIVIND INVENȚIA

Fosnetupitantul este un antagonist de neurochinină-1 ("NK-1") aflat în dezvoltare la Helsinn Healthcare SA, Lugano/Pazzallo Elveția, pentru tratamentul greții și vărsăturilor induse de chimioterapie. Fragmentul activ al fosnetupitantului, netupitantul, este aprobat în Statele Unite ca Akynzeo®, o capsulă administrată oral care conține 300 mg netupitant și 0,5 mg palonosetron sub formă de palonosetron HCl.

Fosnetupitantul este cunoscut chimic ca 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-ium.

Compusul are următoarea structură chimică în forma sa de acid/bază liberă:



Masa moleculară a compusului în forma de bază liberă este de 688,6 g/mol. Masa moleculară a sării clorhidrat al clorurii este 761,53 g/mol.

O metodă de preparare a fosnetupitantului este descrisă în WO 2013/082102. Conform WO 2013/082102, compusul s-a elaborat, parțial, pentru a depăși problemele legate de locul de injecție care au apărut când fragmentul său activ (netupitantul) s-a administrat ca bază liberă. Conform WO 2013/082102, "o doză intravenoasă unică de fosnetupitant se administrează intravenos la un dozaj de la aproximativ 10 mg până la aproximativ 200 mg, de la aproximativ 50 mg până la aproximativ 150 mg, de la aproximativ 75 mg până la aproximativ 125 mg sau aproximativ 100 mg, raportată la greutatea componentei netupitant a moleculei." În formulările intravenoase preferate, fosnetupitantul este raportat a fi prezent la o concentrație de aproximativ 10 mg/mL, tot pe baza greutății fragmentului activ.

Doze și formulări intravenoase noi de fosnetupitant sunt necesare pentru utilizare în distribuția clinică și comercială. Totuși, dezvoltarea formulării este complicată de degradarea fosnetupitantului și de unele probleme de solubilitate. După cum se prezintă în Tabelul 1 din WO 2013/082102, degradarea compusului poate fi semnificativă.

Dezvoltarea fosnetupitantului este complicată și de problemele de biodisponibilitate asociate moleculei de bază (netupitant). După cum s-a prezentat în informațiile de prescriere aprobate de FDA pentru Akynzeo®, „a existat o creștere mai mare decât cea proporțională de doză la expunerea sistemică la creșterea dozei de la 10 mg până la 300 mg și o creștere proporțională de doză la expunerea sistemică la o creștere a dozei de la 300 mg până la 450 mg.”

O altă problemă apare din aceea că fosnetupitantul (deși este mai solubil decât netupitantul) rămâne o moleculă moderat solubilă, care necesită aditivi speciali, cum ar fi agenți tensioactivi (de ex., monooleat de polioxietilensorbitan etc.) pentru a menține produsul în soluție în timpul fabricării, depozitării și/sau reconstituirii în apă din formele solide; totuși, utilizarea acestor agenți este, de preferință, evitată, ca potențial dăunătoare, conform recomandărilor privind siguranța. În plus, prezenții inventatori au constatat, în mod neașteptat, în timpul studiilor de dezvoltare, care au condus la prezenta invenție, că solubilitatea soluțiilor de fosnetupitant variază neregulat și imprevizibil funcție de mici modificări ale mediului (de ex., concentrație, temperatură, pH, prezența aditivilor precum agenți de tamponare, agenți de chelatizare etc.); inventatorii au constatat, de asemenea, că comportamentul de solubilitate al fosnetupitantului este complicat de conversia parțială spontană a acestuia într-un fragment activ mai puțin solubil (netupitant) și/sau produși de degradare mai puțin solubili: solubilitatea unor astfel de produși poate răspunde la criterii diferite de cele care optimizează solubilitatea fosnetupitantului. Solubilitatea generală a fosnetupitantului este, prin urmare, rezultatul unei interacțiuni a diferitelor solubilități ale diferitelor componente ale formulării.

Ca urmare, un obiectiv al invenției este de a realiza doze de injecție de fosnetupitant pentru tratamentul bolilor mediate de receptorul NK1, care includ greața, vărsăturile și greața și vărsăturile induse de chimioterapie.

Un alt obiectiv al prezentei invenții este de a realiza formulări injectabile de fosnetupitant cu stabilitate îmbunătățită, solubilitate, degradare mai mică și toleranță fiziologică îmbunătățită.

Un alt obiectiv este de a realiza metode de obținere a formulărilor injectabile de fosnetupitant și metode de utilizare a acestor formulări în tratamentul bolilor modulate de receptorul NK-1.

Alte obiective constau în realizarea de formulări care rămân stabile și solubile la reconstituire cu medii de injecție tradiționale, cum ar fi glucoza și soluția salină.

Alte obiective constau în realizarea formulărilor care rămân stabile și solubile atunci când sunt formulate și/sau depozitate ca soluții; sau atunci când sunt formulate și/sau depozitate în formă solidă; sau atunci când sunt reconstituite din forma solidă cu medii de injecție tradiționale, cum ar fi glucoza și soluția salină.

Obiective suplimentare constau în realizarea de metode de fabricare a formulărilor de fosnetupitant care protejează formularea finală împotriva degradării.

EXPUNEREA INVENȚIEI

Inventatorii au făcut mai multe descoperiri importante care permit, pentru prima dată, formulări injectabile lichide și liofilizate de fosnetupitant stabile la depozitare și care nu produc reacții secundare nedorite la locul injecției. Prin echilibrarea cu atenție a concentrațiilor de netupitant și fosnetupitant în formulare și alegerea unui pH corespunzător sau a agenților adecvați de ajustare a pH-ului soluției finale, se obține o formulare elegantă, care rămâne stabilă perioade îndelungate de timp și nu produce reacții la locul injectării.

Prin urmare, într-o primă variantă de realizare principală, invenția se referă la o formulare injectabilă de fosnetupitant, lichidă sau liofilizată, care cuprinde: a) fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; b) opțional palonosetron sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; c) hidroxid de sodiu; d) edetat disodic; e) opțional, acid clorhidric și f) manitol.

Este descrisă în prezenta descriere o formulare injectabilă stabilă farmaceutic de fosnetupitant și netupitant în raport echilibrat, sub formă de soluție lichidă sau de pulbere liofilizată, care cuprinde: (a) de la 95 până la 99,99 părți în greutate fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; și (b) de la 0,01 până la 5 părți în greutate netupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; și (c) mijloace de ajustare a pH-ului pentru menținerea numitului raport echilibrat. Când formularea este sub formă de soluție lichidă apoasă, la o concentrație de fosnetupitant de aproximativ 11,8 mg/ml (raportată la greutatea de fosnetupitant bază liberă), numitul fosnetupitant sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este, de preferință, dizolvat complet în numita formulare. Mijloacele de ajustare a pH-ului pot fi caracterizate prin pH-ul rezultat (de preferință 7 până la 10 în formularea finală) sau prin agenții folosiți pentru ajustarea pH-ului (de preferință acid clorhidric ca agent de acidulare și hidroxid de sodiu ca agent de alcalinizare).

Într-o altă variantă de realizare principală, invenția se referă la o soluție lichidă injectabilă care cuprinde: (a) de la 2,3 până la 30 mg/mL fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, raportat la greutatea bazei libere (b) opțional, de la 5 până la 30 μ g/ml palonosetron sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, raportat la greutatea bazei libere; (c) hidroxid de sodiu; (d) edetat disodic; (e) opțional, acid clorhidric; (f) manitol; și (g) apă q.s.

Într-o altă variantă de realizare principală, invenția se referă la o pulbere liofilizată injectabilă care, când este reconstituită la un volum adecvat, cuprinde (a) de la 2,3 până la 30 mg/mL fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, raportat la greutatea bazei libere; (b) opțional, de la 5 până la 50 μ g/mL palonosetron sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, raportat la greutatea bazei libere; (c) hidroxid de sodiu; (d) edetat disodic; (e) opțional, acid clorhidric; și (f) manitol.

Alte variante de realizare se referă la o formulare injectabilă cu doză unitară de fosnetupitant (lichid sau pulbere liofilizată) care cuprinde aproximativ 235 mg fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, raportat la greutatea bazei libere (corespunzătoare unei greutatei de sare de 260 mg, în cazul sării clorhidrat a clorurii de fosnetupitant). Alte variante de realizare se referă la o metodă de tratare a vărsăturilor, la un subiect uman care are nevoie de aceasta, prin administrarea unei doze intravenoase de aproximativ 235 mg fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, raportat la greutatea bazei libere a fosnetupitantului.

Alte variante de realizare se referă la metode de fabricare a formulării pentru a realiza o formulare stabilă, sigură și eficientă. Astfel, într-o variantă de realizare, invenția se referă la o metodă de fabricare a unei formulări lichide injectabile de fosnetupitant care cuprinde: (a) amestecarea sării clorhidrat al clorurii de fosnetupitant cu hidroxid de sodiu în apă, la pH bazic, pentru a forma o soluție; (b) reducerea pH-ului soluției prin adăugarea unuia sau mai multor agenți de ajustare a pH-ului acid; (c) amestecarea soluției cu edetat disodic, manitol și, opțional, unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic. Într-o variantă de realizare preferată în mod special, unul sau mai mulți dintre agenții de ajustare a pH-ului acid cuprind(e) edetat disodic și/sau acid clorhidric.

Avantaje suplimentare ale invenției sunt prezentate parțial în descrierea care urmează și parțial vor fi evidente din descriere, sau pot fi obținute prin aplicarea invenției. Avantajele invenției vor fi realizate și obținute cu ajutorul elementelor și combinațiilor evidențiate în special în revendicările anexate. Trebuie înțeles că atât descrierea generală de mai sus, cât și următoarea descriere detaliată sunt doar exemplificative și explicative și nu sunt restrictive pentru invenția revendicată.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Desenele însoțitoare, care sunt incorporate și constituie parte a prezentei specificații, ilustrează mai multe variante de realizare ale invenției și împreună cu descrierea contribuie la explicarea principiilor invenției.

Figura 1 și 2 prezintă un procedeu reprezentativ de fabricare a formulărilor prezentei invenții, așa cum se descrie mai în detaliu în Exemplul 4.

DESCRIEREA DETALIATĂ

Definiții și utilizarea termenilor

În întreaga cerere se face referire la diverse publicații. Dezvăluirile acestor publicații în integralitatea lor sunt incorporate prin referire în prezenta cerere pentru a descrie mai complet stadiul tehnicii căruia îi aparține prezenta invenție. Referințele dezvăluite sunt incorporate și în mod individual și specific prin referire la materialul conținut în acestea, care este discutat în afirmația pe care se bazează referința.

Așa cum se folosește în specificație și în revendicări, formele de singular *un*, *o* și *forma articulată* includ și referințele la plural, dacă contextul nu prevede altfel. De exemplu, termenul "excipient farmaceutic" se referă la unul sau mai mulți excipienți farmaceutici pentru utilizare în formulările și metodele dezvăluite în prezenta descriere.

Când intervalele sunt date prin specificarea limitei inferioare a unui interval, separat de limita superioară a intervalului, se va înțelege că intervalul poate fi definit prin combinarea selectivă, care este posibilă matematic, a oricăreia dintre variabilele limitei inferioare cu oricare dintre variabilele limitei superioare.

Când se utilizează în prezenta descriere termenul „aproximativ” acesta va compensa variabilitatea admisă în industria farmaceutică și inerentă produselor farmaceutice, cum ar fi diferențele privind rezistența produsului datorate variației fabricației și degradării produsului în timp. Într-o variantă de realizare, termenul permite orice variație care, în practica farmaceutică, permite ca produsul evaluat să fie considerat echivalent farmaceutic sau bioechivalent cu rezistența menționată. Într-o altă variantă de realizare, termenul permite orice variație în limita a 5% a rezistenței menționate sau a concentrației formulării.

Termenii „tratare” și „tratament”, utilizați în prezenta descriere, se referă la managementul medical al unui pacient cu intenția de a vindeca, ameliora, stabiliza sau preveni o boală, o stare patologică sau o tulburare (în mod colectiv „tulburare”). Acest termen include un tratament activ, adică un tratament îndreptat în mod special spre îmbunătățirea unei tulburări și include, de asemenea, un tratament cauzal, adică un tratament îndreptat către înlăturarea cauzei tulburării asociate. În plus, acest termen include un tratament paliativ, adică un tratament conceput pentru ameliorarea simptomelor și nu pentru vindecarea tulburării; tratament preventiv, adică un tratament îndreptat către minimizarea sau inhibarea parțială sau completă a dezvoltării tulburării; și un tratament de susținere, adică un tratament utilizat pentru a suplimenta o altă terapie specifică îndreptată spre îmbunătățirea tulburării.

Așa cum se utilizează în prezenta descriere, „cantitate eficientă terapeutic” se referă la o cantitate suficientă pentru a declanșa răspunsul biologic dorit. Cantitatea sau doza eficientă terapeutic depinde de vârsta, sexul și greutatea pacientului și de starea medicală curentă a pacientului. Persoana de specialitate în domeniu va putea stabili dozele adecvate în funcție de acești factori și de alți factori, în plus față de prezenta descriere.

"Acceptabil farmaceutic" înseamnă care este util la prepararea unei compoziții farmaceutice care, în general, prezintă siguranță, este netoxic și nu este nedorit din punct de vedere biologic sau altfel și include cea ce este acceptabil pentru uz veterinar, precum și pentru utilizare farmaceutică umană. "Săruri acceptabile farmaceutic" înseamnă săruri care sunt acceptabile farmaceutic, așa cum sunt definite mai sus și care au activitatea farmacologică dorită.

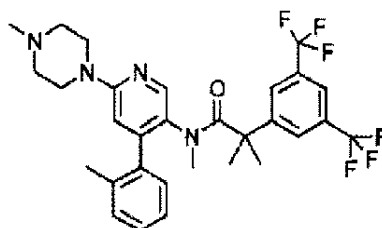
Când greutatea unui ingredient activ este dată fără referire la baza liberă sau la sarea ingredientului activ, se va înțelege că respectiva greutate se poate referi la greutatea bazei libere sau la greutatea întregii sări. În mod similar, când molecula poate exista ca hidrat și se dă greutatea moleculei, se va înțelege că greutatea se poate referi la greutatea hidratului sau la greutatea moleculei fără apa de hidratare.

"Edetat disodic" se referă la edetatul disodic anhidru sau la oricare dintre formele sale hidratate.

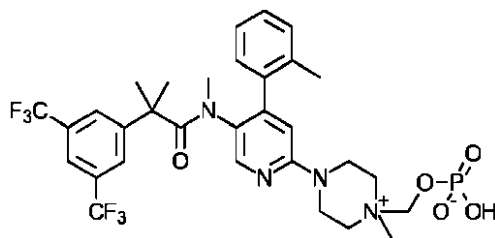
Termenul "formulare lichidă" sau "soluție lichidă" sau "soluție injectabilă" sau termeni similari, atunci când se utilizează cu referire la o soluție injectabilă de fosnetupitant, se referă la orice formulare lichidă de fosnetupitant adecvată pentru injecție intravenoasă. Soluția se poate fabrica ca lichid și ambala ca atare, sau poate fi o formulare destinată liofilizării sau o formulare liofilizată reconstituită cu apă.

Dacă nu se specifică altceva, termenul "concentrație" înseamnă în prezenta descriere cantitatea de produs prezentă într-un volum de soluție; când valorile concentrațiilor sunt date pentru o pulbere liofilizată, valorile concentrațiilor se bazează pe reconstituirea pulberii cu un volum adecvat de reconstituire cu apă, adică, pulberea liofilizată conține produsul dat în cantități care furnizează valorile concentrației date când pulberea se dizolvă în volumul de reconstituire; volumele de reconstituire adecvate pot varia de obicei de la 1 la 30 mL, de preferință de la 3 la 25 mL, mai preferat de la 8 la 22 mL, cum ar fi 19-21 mL sau 9-11 mL, de exemplu 10 ± 1 mL sau 20 ± 1 mL; alte volume de reconstituire tipice sunt 10-30 mL sau 15-25 mL sau aproximativ 20 mL.

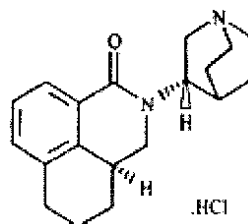
"Netupitant" se referă la 2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetil-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(o-tolil)piridin-3-il)propanamidă. Compusul are masa moleculară 579 g/mol și următoarea structură chimică:



Fosnetupitant se referă la 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-N,2-dimetilpropanamido)-4-(o-tolil)piridin-2-il)-1-metil-1-((fosfonooxi)metil)piperazin-1-iiu, denumit în prezenta descriere ca p-Netu, 08-PNET sau API. Compusul are următoarea structură chimică:



"Palonosetron" se referă la (3a*S*)-2-[(*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,3,3a, 4,5,6-hexahidro-1-oxo1*H*benz[*de*]izochinolină. Sarea clorhidrat are următoarea structură chimică:



Discutarea principalelor variante de realizare

Invenția poate fi definită pe baza mai multor variante de realizare principale, care pot fi combinate, în orice mod posibil fizic și matematic, pentru a crea variante de realizare principale suplimentare.

Este descrisă în prezenta descriere o formulare injectabilă stabilă farmaceutic de fosnetupitant și netupitant la un raport echilibrat care cuprinde: (a) de la 95 până la 99,99 părți în greutate fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; și (b) de la 0,01 până la 5 părți în greutate netupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; și (c) mijloace de ajustare a pH-ului pentru menținerea numitului raport echilibrat fiziologic; în care, atunci când formularea este o formulare lichidă, numitul fosnetupitant sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este dizolvat(ă) complet în respectiva formulare.

Într-o altă variantă de realizare principală, invenția se referă la o formulare injectabilă lichidă de fosnetupitant care cuprinde: (a) de la 2,3 până la 30 mg/mL fosnetupitant sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic, raportat la greutatea bazei libere; (b) opțional, de la 5 până la 30 μ g/L palonosetron sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, raportat la greutatea bazei libere; (c) hidroxid de sodiu; (d) edetat disodic; (e) opțional, acid clorhidric; (f) manitol; și (g) apă q.s.

O altă variantă de realizare principală se referă la o formulare injectabilă lichidă de fosnetupitant care cuprinde: (a) de la 2,3 până la 30 mg/mL sare clorhidrat a clorurii de fosnetupitant, raportat la greutatea bazei libere; (b) opțional, de la 5 până la 50 μ g/mL clorhidrat de palonosetron, raportat la greutatea bazei libere; (c) de la 0,05 până la 0,9 mg/mL edetat disodic (ca formă anhidră); (d) de la 10 până la 100 mg/mL manitol; (e) NaOH și opțional HCl qs până la pH 7,0-10,0; și (f) apă q.s.

O altă variantă de realizare principală se referă la o formulare injectabilă de pulbere liofilizată de fosnetupitant care cuprinde, când este reconstituită în apă la un volum adecvat: (a) de la 2,3 până la 30 mg/mL fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, raportat la greutatea bazei libere; (b) opțional, de la 5 până la 30 μ g/mL palonosetron sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, raportat la greutatea bazei libere; (c) hidroxid de sodiu; (d) edetat disodic; (e) opțional acid clorhidric; (f) manitol;

O altă variantă de realizare principală se referă la o formulare injectabilă de pulbere liofilizată de fosnetupitant care cuprinde, când este reconstituită în apă la un volum adecvat: (a) de la 2,3 până la 30 mg/mL sare clorhidrat a clorurii de fosnetupitant, raportat la greutatea bazei libere; (b) opțional, de la 5 până la 50 μ g/mL clorhidrat de palonosetron raportat la greutatea bazei libere; (c) de la 0,1

până la 2,0 mg/mL edetat disodic (ca formă anhidră); (d) de la 10 până la 100 mg/mL manitol; și (e) NaOH și opțional HCl q.s. până la pH 7,0-10,0.

Se descrie în prezenta descriere un flacon etanș, fără conservant, pentru o singură administrare de fosnetupitant care cuprinde: (a) de la 100 până la 600 mg fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, ca greutate a bazei libere; și (b) opțional, de la 100 până la 300 μ g palonosetron sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, ca greutate a bazei libere. Formularea din flacon poate fi o soluție lichidă sau o pulbere liofilizată. O cantitate preferată în mod deosebit de fosnetupitant sau de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este de 235 mg, ca greutatea bazei libere. Formularea injectabilă conform invenției se poate utiliza într-o metodă de tratare a vărsăturilor prin administrarea unei doze intravenoase de aproximativ 235 mg fosnetupitant sau de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, ca greutate a bazei libere a fosnetupitantului.

Într-o altă variantă de realizare principală, invenția se referă la o metodă de fabricare a unei formulări injectabile de fosnetupitant care cuprinde: (a) amestecarea sării clorhidrat a clorurii de fosnetupitant cu hidroxid de sodiu în apă, la pH bazic, pentru a forma o soluție; (b) reducerea pH-ului soluției prin adăugarea unuia sau a mai multor agenți de ajustare a pH-ului acid, de preferință la pH peste 7; și (c) amestecarea soluției cu edetat disodic și manitol și, opțional, cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic, opțional urmată de liofilizare.

Discutarea variantelor de realizare secundare

Invenția poate fi înțeleasă, în plus, cu referire la diverse variante de realizare secundare, care pot modifica oricare dintre variantele de realizare principale. Aceste variante de realizare secundare pot fi combinate, în orice manieră posibilă atât din punct de vedere matematic, cât și din punct de vedere fizic, pentru a crea variante de realizare secundare suplimentare, care, la rândul lor, pot modifica oricare dintre variantele de realizare principale. De exemplu, orice aspect al formulării prezentată mai jos poate fi utilizat pentru a defini în plus o soluție lichidă a variantelor de realizare principale, sau o pulbere liofilizată a variantelor de realizare principale. În măsura în care formulările preferate lichide și liofilizate diferă, aceste diferențe vor fi menționate în mod specific în variantele de realizare secundare.

În oricare dintre variantele de realizare anterioare, fosnetupitantul este, de preferință, prezent ca sare clorhidrat a clorurii. Totuși, se înțelege că fosnetupitantul poate fi prezent în formulare și ca bază liberă sau orice altă sare acceptabilă farmaceutic. De asemenea, se înțelege că sarea poate disocia într-

un mediu lichid în perechi de ion/contraioni și constituie încă o „sare”, deoarece acest termen este utilizat în documentul de față conform uzanței din industrie.

Diferitele variante de realizare secundare se pot defini și pe baza concentrației de fosnetupitant în soluție. Într-o variantă de realizare secundară, concentrația de fosnetupitant sau de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în soluție este de la 4,5 până la 27 mg/mL, ca greutate a bazei libere. În alte variante de realizare secundare, concentrația de fosnetupitant în soluție variază de la 6 până la 26 mg/mL, de la 8 până la 20 mg/mL sau de la 10 până la 15 mg/mL, ca greutate a bazei libere. Într-o variantă de realizare deosebit de preferată, când într-un flacon pentru o singură utilizare sunt 20 mL formulare, formularea cuprinde aproximativ 11,76 mg/mL fosnetupitant (ca greutate a bazei libere) sau 13 mg/mL fosnetupitant (ca greutate a sării clorhidrat a clorurii). Când formularea este o pulbere liofilizată, concentrațiile de mai sus sunt, de preferință, raportate la volumul de reconstituire de 20 mL în apă.

Diferitele variante de realizare secundare se pot defini și pe baza raportului dintre netupitant și fosnetupitant din formulare. Netupitantul și fosnetupitantul sunt prezente, de preferință, într-un raport în greutate mai mare de 0,01: 99,99 (0,01 părți în greutate netupitant și 99,99 părți în greutate fosnetupitant). Raportul în greutate dintre netupitant și fosnetupitant este, de preferință, mai mic de 5:95, 4:96, 3:97, 2:98, 1:99 sau 0,5: 99,5.

Alte variante de realizare secundare pot fi definite pe baza pH-ului formulării. Toate formulările prezente au, de regulă, pH-ul cuprins între 7 și 10. Într-o variantă de realizare detaliată, intervalul de pH variază de la > 7,0 până la 10,0. Un interval de pH preferat este de la 8,5 până la 9,5. Alte subintervale sunt de asemenea avute în vedere, și anume, de la > 7,0 până la 7,5 sau de la 7,5 până la 8,0 sau de la 8,0 până la 8,5 sau de la 8,5 până la 9,0 sau de la 9,0 până la 9,5 sau de la 9,5 până la 10 și combinații ale acestor limite.

Alte variante de realizare secundare se pot defini pe baza combinațiilor agenților de acidulare și de alcalinizare folosiți ca „mijloace de ajustare a pH-ului”. Trebuie să fie prezent cel puțin un agent de alcalinizare printre mijloacele de ajustare a pH-ului, pentru a asigura un pH suficient de ridicat pentru a dizolva fosnetupitantul, dar nu atât de ridicat încât fosnetupitantul să fie hidrolizat la netupitant în afara rapoartelor în greutate descrise în prezenta sau să aibă loc o altă degradare nedorită.

Un mijloc preferat, în mod special, de ajustare a pH-ului este hidroxidul de sodiu, deși pot fi folosiți și alți agenți de alcalinizare cum ar fi amoniacul, hidroxidul de calciu, dietanolamina, monoetanolamina, bicarbonatul de potasiu, citratul de potasiu, hidroxidul de potasiu, bicarbonatul de

sodiu, boratul de sodiu, carbonatul de sodiu, citratul de sodiu dihidrat, dimeglumina, tris(hidroximetil)aminometanul și trietanolamina. Oricare dintre acești agenți de alcalinizare trebuie utilizat în concentrație adecvată pentru a da un pH de aproximativ 11 până la 14 (de preferință 12) după adăugarea de fosnetupitant la concentrația țintă a acestuia. Într-o formulare de fosnetupitant de 11,76 mg/mL (ca greutate a bazei libere), concentrația de hidroxid de sodiu folosită pentru dizolvarea acestuia variază, de regulă, de la 1,5 până la 3,0 mg/mL, de la 2,0 până la 2,5 mg/mL sau aproximativ 2,18 mg/mL.

Mijloacele de ajustare a pH-ului pot cuprinde, de asemenea, unul sau mai mulți agenți de acidulare, pentru a reduce pH-ul soluției după solubilizarea completă a fosnetupitantului în timpul procesului de fabricație și pentru a stabiliza formularea în timpul depozitării. Agenții de acidulare tipici includ acidul adipic, clorura de amoniu, acidul citric monohidrat, acidul acetic glacial, acidul clorhidric, acidul lactic, acidul fosforic, acidul propionic, acidul sulfuric, acidul tartric, precum și acidul edetic și diferitele săruri ale acestuia.

Într-o variantă de realizare, mijlocul de ajustare a pH-ului include acidul clorhidric și este prezent, dacă este necesar, în cantitate suficientă pentru a ajusta pH-ul în intervalul 7 până la 10 după ce s-a combinat fosnetupitantul cu hidroxidul de sodiu. Astfel, cantitatea finală de acid clorhidric adăugat va fi, de regulă, egală cu 0,5 până la 3,0 litri sau de la 1,0 până la 2,0 litri sau aproximativ 1,5 litri (1,0 M) la 300 litri de soluție.

Într-o variantă de realizare, mijlocul de ajustare a pH-ului include numai un agent de alcalinizare. Într-o altă variantă de realizare, mijlocul de ajustare a pH-ului include un agent de alcalinizare și un agent de acidulare. Într-o altă variantă de realizare, mijlocul de ajustare a pH-ului include un agent de alcalinizare și doi agenți de acidulare.

Cantitățile menționate mai sus a mijloacelor de ajustare a pH-ului sunt cantități utilizate în timpul fabricării formulării pentru a ajusta pH-ul la valorile pH-ului dorit; aceste cantități nu corespund neapărat cu cele prezente în compoziția finală, deoarece ajustarea pH-ului implică un consum de reactivi acizi/bazici folosiți în acest scop.

Alte variante de realizare secundare se pot baza pe concentrația de edetat disodic din formulare. Această componentă s-a constatat a fi surprinzător de eficientă în prevenirea conversiei hidrolitice a p-Netu la netupitant, precum și în formarea nedorită a opalescenței în soluție după fabricarea acestuia și/sau în timpul depozitării; acest lucru a permis, în mod avantajos, formularea fosnetupitantului la valori finale ale pH-ului relativ apropiate de neutralitate (caracteristică apreciată în special pentru

formulările administrabile pacienților) fără riscul precipitării fosnetupitantului și/sau a subprodusilor asociați.

Când este prezent într-o formulare lichidă, concentrația de edetat disodic este, de preferință, de la 0,05 până la 0,9 mg/mL, de la 0,1 până la 0,25 mg/mL sau de la 0,125 până la 0,2 mg/mL, ca formă anhidră. O concentrație preferată este 0,14 mg/mL, ca formă anhidră (sau 0,16 mg/mL, ca formă dihidrat); o altă concentrație preferată de edetat disodic este de 0,29 mg/mL, ca formă anhidră (sau 0,32 mg/mL, ca formă dihidrat); ca alternativă, o concentrație preferată este de 0,16 mg/mL, ca formă anhidră (sau 0,18 mg/mL, ca formă dihidrat); o altă concentrație preferată de edetat disodic este 0,32 mg/mL, ca formă anhidră (sau 0,35 mg/mL, ca formă dihidrat).

Când este prezent într-o formulare liofilizată, concentrația de edetat disodic este, de preferință, de la 0,1 până la 2,0 mg/mL, de la 0,2 până la 0,5 mg/mL sau de la 0,25 până la 0,4 mg/mL, ca formă anhidră; o concentrație preferată fiind 0,29 mg/mL sau 0,32 mg/mL, ca formă anhidră.

Formularea poate include și palonosetron sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și într-o variantă de realizare preferată include clorhidrat de palonosetron. Concentrația de palonosetron variază, de preferință, de la 1 până la 100 $\mu\text{g/mL}$, de la 2 până la 50 $\mu\text{g/mL}$, de la 5 până la 50 $\mu\text{g/mL}$, de la 5 până la 30 $\mu\text{g/mL}$ sau de la 10 până la 20 $\mu\text{g/mL}$, ca greutate a bazei libere. Palonosetronul este prezent, cel mai preferat, sub formă de clorhidrat de palonosetron și este prezent, cel mai preferat, în concentrație de aproximativ 14,04 $\mu\text{g/mL}$, raportat la greutatea sării clorhidrat. Când formularea este o pulbere liofilizată, concentrațiile de mai sus se raportează la un volum de reconstituire adecvat în apă, așa cum s-a descris anterior, de regulă 10-30 mL, sau 15-25 mL sau aproximativ 20 mL.

Într-o altă variantă de realizare, concentrația de palonosetron este proporțională cu concentrația de netupitant. Astfel, într-o variantă de realizare deosebit de preferată formularea include 0,28 μg clorhidrat de palonosetron pentru fiecare 260 mg sare clorhidrat a clorurii de fosnetupitant. În alte variante de realizare, formularea include de la 0,10 până la 1,0 μg sau de la 0,25 până la 0,75 μg clorhidrat de palonosetron (ca greutate a bazei libere) pentru fiecare 200 până la 450 mg sare clorhidrat a clorurii de fosnetupitant.

Alte variante de realizare secundare pot fi definiite pe baza agentului de volum, care poate fi prezent în formulare și care este întotdeauna prezent atunci când formularea este liofilizată. În diferite variante de realizare, agentul de volum cuprinde manitol, polivinilpirolidonă (PVP), lactoză, celuloză sau glicină. Un agent de volum preferat este manitolul și este prezent, de preferință, în concentrație de la 10 până la 100 mg/mL, de la 20 până la 70 mg/mL sau de la 30 până la 50 mg/mL, cel mai preferat

38 mg/mL. Când formularea este o pulbere liofilizată, această concentrație se raportează la volumul adecvat de reconstituire în apă, așa cum s-a descris anterior, de regulă 10-30 mL, sau 15-25 mL sau aproximativ 20 mL. Agentul de volum acționează, de preferință și ca agent de tonicitate și este prezent, de preferință, în cantitate suficientă pentru a face formularea izotonică.

Formularea este, de preferință, o formulare pe bază de apă, cu ingredientele combinate și dizolvate în apă pentru injecție. Formularea poate fi prezentă și sub formă de pulbere liofilizată. Formularea este, de preferință, izotonică. Formularea liofilizată are, de preferință, aceeași excipienți activi și inactivi ca formularea apoasă, în aceleași concentrații relative, cu diferența că apa s-a uscat prin congelare din formulare; într-o variantă, cantitatea de edetat disodic prezent în formulările liofilizate este mai mare (de regulă dublă) decât cantitatea utilizată în formulările apoase.

Formularea este, de preferință, într-un recipient de unică folosință, cum ar fi un flacon, în special un flacon fără conservanți, deși conservanții pot fi prezenți, în special atunci când flaconul este pentru utilizări multiple. Formularea și recipientul sunt, de asemenea, de preferință, sterile, în timpul și după ambalare. Formularea și recipientul pot fi sterilizate aseptice sau sterilizate în final.

Când este prezentă într-un recipient cu doză fixă, formularea poate fi caracterizată și prin cantitatea de fosnetupitant prezentă. Astfel, în diverse variante de realizare secundare, un recipient cu doză fixă de o singură utilizare va conține de la aproximativ 100 până la aproximativ 500 mg fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, de la aproximativ 150 până la aproximativ 350 mg sau de la aproximativ 200 până la aproximativ 300 mg. Cel mai preferat, recipientul pentru o singură utilizare conține aproximativ 235 mg fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, ca greutate a bazei libere sau aproximativ 260 mg sare clorhidrat a clorurii de fosnetupitant.

Metode de tratament

Alte variante de realizare secundare se referă la oricare dintre formulările de mai sus pentru utilizare în tratamentul bolilor modulate de receptorul NK-1. O utilizare deosebit de preferată este pentru a trata greața sau vărsăturile asociate în special chimioterapiei (adică, greața și vărsăturile induse de chimioterapie). The New England Journal of Medicine, Vol. 340, nr 3, 190-195 (1999) descrie reducerea vărsăturilor induse de cisplatin, un antagonist selectiv al receptorului NK-1.

De asemenea, sunt posibile și alte utilizări. De exemplu, acțiunile centrală și periferică ale substanței P tahichinina de mamifer, ligandul natural pentru receptorul NK-1, s-au asociat numeroaselor stări inflamatorii care includ migrena, artrita reumatoidă, astmul și boala intestinală inflamatorie, precum și modularea tulburărilor sistemului nervos central (SNC), cum ar fi boala Parkinson (Neurosci. Res.,

1996, 7, 187-214), anxietatea (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) și depresia (Science, 1998, 281, 1640-1645). A apărut, de asemenea, dovada utilității antagoniștilor receptorilor de tachinină în durere, cefalee, în special migrenă, boala Alzheimer, scleroza multiplă, atenuarea sevrajului de morfină, modificări cardiovasculare, edem, cum ar fi edemul cauzat de leziuni termice, boli inflamatorii cronice, cum ar fi artrita reumatoidă, astmul /hiperreactivitatea bronșică și alte boli respiratorii, care includ rinita alergică, boli inflamatorii intestinale, care includ colita ulceroasă și boala Crohn, leziuni oculare și boli inflamatorii oculare ("Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993). Alte exemple de stări în care substanța P este implicată includ tulburări ale sistemului nervos central, cum ar fi anxietatea, depresia și psihoza. A se vedea WO 95/16679, WO 95/18124 și WO 95/23798.

Prin urmare, în diverse variante de realizare secundare, invenția poate fi utilizată într-o metodă de modulare a activității substanței-P sau de tratare a unei boli mediată de activitatea substanței-P, prin administrarea unei doze eficiente terapeutic din oricare dintre formulările sau unitățile de dozare de mai sus. O doză eficientă terapeutic cuprinde, de preferință, de la 100 până la 500 mg fosnetupitant sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și, de preferință, cuprinde de la 200 până la 300 mg fosnetupitant sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-o variantă de realizare preferată în mod deosebit, doza eficientă terapeutic cuprinde 260 mg sare clorhidrat a clorurii de fosnetupitant (ca greutate a sării) administrată intravenos,. Bolile preferate care pot fi tratate prin aceste metode includ greața, vărsăturile și greața și vărsăturile induse de chimioterapie.

Înainte de administrare, formularea se reconstituie, de preferință, cu o soluție perfuzabilă pentru a realiza o perfuzie de 30 minute. Soluțiile perfuzabile adecvate includ, de exemplu, 5% glucoză și 0,9% NaCl. Atunci când este reconstituită în oricare dintre perfuzii, concentrația finală de fosnetupitant sau de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia variază, de preferință, de la 0,5 până la 13,0 mg/mL sau de la 2,0 până la 8,0 mg/mL. Într-o variantă de realizare, preferată în mod deosebit, concentrația în soluția perfuzabilă este, de preferință, de aproximativ 5,2 mg/mL, ca greutate a sării clorhidrat a clorurii de fosnetupitant.

EXEMPLE

În următoarele exemple s-au depus eforturi pentru a asigura precizie în ceea ce privește valorile numerice (de ex., cantități, temperatură etc.), dar trebuie luate în considerare unele erori și abateri. Următoarele exemple sunt prezentate astfel încât să ofere persoanelor de specialitate din domeniu o dezvăluire și o descriere completă a modului în care metodele revendicate sunt realizate și evaluate și

au scopul de-a fi doar exemplificative pentru invenție și nu de a limita sfera a ceea ce inventatorii consideră ca fiind invenția lor. P-Netu (sau API sau 08-PNET) se referă la sarea clorhidrat a clorurii de fosnetupitant. Cantitățile de edetat disodic ("EDTA") sunt raportate la greutatea dihidratului. 14-netu se referă la netupitant. Palo se referă la palonosetron HCl cu concentrațiile raportate la baza liberă

EXEMPLUL 1. EFECTUL CONCENTRAȚIILOR DE NETUPITANT

S-a efectuat un studiu pentru a determina concentrația maximă admisă de netupitant în soluții apoase de p-Netu, peste care se observă precipitare inacceptabilă. Pe baza studiilor de solubilitate a p-Netu, care indică faptul că solubilitatea p-Netu scade semnificativ în apă la valori ale pH-ului acid mai mici de 7,0 și a cunoștințelor chimice conform cărora valorile mari ale pH-ului contribuie la hidroliza p-Netu la molecula sa de bază, s-a ales pentru acest exemplu o soluție cu pH 7,8. p-Netu s-a formulat la o concentrație de 13 mg/mL și un pH de 7,8. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Netupitant în soluție de p-Netu	Aspect
0%	Soluție limpede
0,5% (0,065 mg/mL)	Soluție limpede
1% (0,13 mg/mL)	Soluție limpede
1,5% (0,195 mg/mL)	Soluție ușor opalescentă
2% (0,26 mg/mL)	Soluție ușor opalescentă
3% (0,39 mg/mL)	Suspensie
4% (0,52 mg/mL)	Suspensie
5% (0,65 mg/mL)	Suspensie

Pe baza acestor studii, s-a determinat o concentrație de netupitant de 2,5-3% ca limită pentru precipitarea apreciabilă într-o soluție de 13 mg/mL p-Netu (raport maxim cca 1:50 netu: p-Netu).

EXEMPLUL 2. STUDII DE ELABORARE A FORMULĂRILOR

S-au preparat și testat numeroase formulări, atât ca soluții lichide, cât și după liofilizare. Aceste studii au stabilit următoarele tendințe preliminare:

- Creșterea concentrației API duce la un produs liofilizat mai degradat.

- Soluțiile mumă sunt mai stabile decât produsul liofilizat corespunzător; acest fapt este surprinzător pentru un produs susceptibil la degradare hidrolitică.
- Prezența agenților tampon, în special a fosfaților, determină o hidroliză mai mare.
- O concentrație inițială mai mică de netupitant nu previne degradarea.

EXEMPLUL 3. STUDIUL FACTORIAL AL FORMULĂRII

Pe baza rezultatelor preliminare din Exemplul 2, s-a efectuat un studiu factorial de formulare pentru a investiga impactul concentrației de API, edetat disodic și PVP și Tween 80 ca agenți tensioactivi, la pH 8,5-9,5. Formulările sunt descrise în Tabelele 2a și 2b.

Tabelul 2a

Ingredientele formulărilor	Cantitate F1*	Cantitate F2	Cantitate F3	Cantitate F4	Cantitate F5	Cantitate F6	Cantitate F7	Cantitate F8	Cantitate F9
API									
08-PNET (mg/mL)	5	26	15,5	5	26	26	26	5	5
Excipienți									
PVP K12 (% v/v)	0	0	1	0	2	2	0	2	2
Sare disodică a EDTA (% gr./v)	0,127	0,127	0,064	0	0	0,127	0	0	0,127
Tween 80 (% gr./v)	0	0,5	0,25	0,5	0,5	0	0	0	0,5

Tabelul 2b

Ingredientele formulărilor	Cantitate F10	Cantitate F11	Cantitate F12	Cantitate F13	Cantitate F14	Cantitate F15	Cantitate F16	Cantitate F17	Cantitate F18	Cantitate F19
API										
08-PNET (mg/mL)	5	26	26	26	5	15,5	5	5	26	15,5
Excipienți										
PVP K12 (% v/v)	0	2	2	N/A	2	1	0	2	0	0
Sare disodică a EDTA (% gr./v)	0	0	0,127	0,127	0,127	0,064	0,127	0	0	0
Tween 80 (% gr./v)	0	0	0,50	0	0	0,25	0,50	0,50	0,50	0

Soluțiile s-au evaluat timp de o lună la 40°C și 75% RH și la 25°C și 60% umiditate relativă. După 30 de zile, toate soluțiile de la 40°C au fost limpezi și aproximativ jumătate din cele la temperatura camerei au fost limpezi. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 2c.

Tabelul 2c

	Condiții de depozitare (30 de zile)	Cantitate 14-Netu %
F1	40°C/75% RH	1,2
	25°C/60% RH	1,2
F1b	40°C/75% RH	1,5
	25°C/60% RH	1,3
F2	40°C/75% RH	1,3
	25°C/60% RH	opalescent
F3	40°C/75% RH	1,4
	25°C/60% RH	1,2
F4	40°C/75% RH	1,2
	25°C/60% RH	0,9
F5	40°C/75% RH	1,5
	25°C/60% RH	opalescent
F6	40°C/75% RH	1,4
	25°C/60% RH	opalescent
F7	40°C/75% RH	1,5
	25°C/60% RH	opalescent
F8	40°C/75% RH	1,8
	25°C/60% RH	opalescent
F9	40°C/75% RH	1,0
	25°C/60% RH	0,9
F10	40°C/75% RH	1,7

	Condiții de depozitare (30 de zile)	Cantitate 14-Netu %
	25°C/60% RH	1,8
F11	40°C/75% RH	1,5
	25°C/60% RH	opalescent
F12	40°C/75% RH	1,4
	25°C/60% RH	opalescent
F13	40°C/75% RH	1,5
	25°C/60% RH	opalescent
F14	40°C/75% RH	1,4
	25°C/60% RH	opalescent
F15	40°C/75% RH	1,4
	25°C/60% RH	1,2
F16	40°C/75% RH	1,2
	25°C/60% RH	0,9
F17	40°C/75% RH	2,9
	25°C/60% RH	1,0
F18	40°C/75% RH	1,6
	25°C/60% RH	opalescent
F19	40°C/75% RH	1,5
	25°C/60% RH	1,3

Alte experimente au arătat că prezența EDTA a redus, proporțional cu concentrația sa în soluție, conversia p-Netu la 14-Netu, cu o stabilizare corespunzătoare a soluției, care a rămas limpede pe toată perioada de testare.

EXEMPLUL 4. FORMULĂRI TIPICE

Pe baza studiilor descrise în exemplele anterioare, sunt prezentate mai jos, în Tabelele 3a până la 3c, formulări liofilizate și lichide tipice; în aceste tabele, cantitățile de EDTA sunt raportate la sarea disodică dihidrat.

Tabelul 3a (formulare liofilizată)

Ingredient	Concentrație	Scop
p-Netu	13 mg/mL	Activ
Palo HCl (opțional)	14,04 µg/mL	Activ
EDTA	0,32 mg/mL	Agent de chelatizare
Manitol	38 mg/mL	Agent de volum
NaOH (0,5 M)	q.s. pentru dizolvarea p-Netu și ajustarea pH-ului	dizolvare p-Netu și ajustare pH
HCl (0,1 M și 1,0 M)	q.s. pentru ajustarea pH-ului	ajustarea pH-ului
WFI (apă pentru injecții)	q.s. la 1 mL	Solvent (îndepărat în timpul liofilizării)
Unitatea de produs liofilizat conține de 20 de ori cantitățile de mai sus, care trebuie reconstituit cu 20 mL apă		
*13 mg p-Netu corespunde la 11,8 mg fosnetupitant bază liberă (raport 1,106:1 ** 14,04 µg clorhidrat de palonosetron corespunde la 12,5 µg palonosetron bază liberă (raport 1,123:1)		

Tabelul 3b (formulare injectabilă lichidă)

Ingredient	Concentrație	Cantitate per flacon ***
p-Netu	26 mg/mL	273 mg *
Palo HCl (opțional)	28,08 ng/mL	294,84 µg **
EDTA	0,32 mg/mL	3,36 mg
Manitol	25 mg/mL	262,5 mg
NaOH (0,5 M)	q.s. pentru dizolvarea p-Netu	
HCl (0,1 M și 1,0 M)	q.s. pentru ajustarea pH-ului	
WFI (apă pentru injecții)	q.s. până la 1 mL	10,5 mL
10,5 mL soluție se utilizează pentru umplerea flaconului		
*273 mg p-Netu corespunde la 246,8 mg fosnetupitant bază liberă (raport 1,106:1)		

Ingredient	Concentrație	Cantitate per flacon ***
** 294,84 µg palonosetron HCl corespunde la 262,5 µg palonosetron bază liberă (raport 1,123:1)		
*** Cantități etichetate: 260,0 mg fosnetupitant și 0,250 mg palonosetron bază liberă		

Tabelul 3c (formulare injectabilă lichidă)

Ingredient	Concentrație	Cantitate per flacon ***
p-Netu	13 mg/mL	267,8 mg *
Palo HCl (opțional)	14,04 µg/mL	289,22 µg **
EDTA	0,16 mg/mL	3,30 mg
Manitol	38 mg/mL	782,8 mg
NaOH (0,5 M)	q.s. pentru dizolvarea p-Netu	
HCl (0,1 M și 1,0 M)	q.s. pentru ajustarea pH-ului	
WFI (apă pentru injecții)	q.s. până la 1 ml	20,6 mL
20,6 mL soluție se utilizează pentru umplerea flaconului		
* 267,8 mg p-Netu corespund la 242,1 mg fosnetupitant bază liberă (raport 1,106:1)		
**289,22 µg palonosetron HCl corespund la 257,5 µg palonosetron bază liberă (raport 1,123: 1)		
*** Cantități etichetate: 260,0 mg fosnetupitant și 0,250 mg palonosetron bază liberă		

S-au preparate alte trei formulări (prima fiind o formulare liofilizată, în timp ce a doua și a treia au fost formulări injectabile lichide) ale căror compoziții au fost identice cu cele prezentate în Tabelele 3a, 3b și 3c, cu singura diferență că greutatea sării de sodiu a EDTA (adică 0,32, 0,32 și, respectiv, 0,16 mg/mL) a fost a produsului anhidru (adică, sarea disodică a EDTA în forma sa nehidratată): fiecare dintre aceste formulări reprezintă o altă variantă de realizare a prezentei invenții.

EXEMPLUL 5. PROTOCOLUL DE FABRICARE

Protocolul de fabricare a formulării descrise în Exemplul 4 este descris mai jos și ilustrat în Figurile 1 și 2. Pentru prepararea soluției s-au utilizat două rezervoare de 325 litri. Sistemul de amestecare al vasului de amestecare a fost un sistem de agitare magnetică. Acest sistem este prevăzut cu un cap de amestecare în formă de elice plasat în partea de jos a rezervorului și acționat de un câmp magnetic rotativ. Etapele de preparare sunt următoarele:

1. Se încarcă vasul de amestecare cu WFI (la $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$) până la o masă de 40 ± 1 kg.
 2. Se adaugă în vasul de amestecare 654 g NaOH solid.
 3. După dizolvarea NaOH, în vasul de amestecare se încarcă WFI (la $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$) până la o masă de $183 \text{ kg} \pm 1 \text{ kg}$ (aproximativ 60% din volumul final).
 4. Soluția se amestecă timp de 10 minute. pH-ul soluției în vasul de amestecare se crește la pH cca. 13 (intervalul de pH: 11-14).
 5. Se adaugă treptat p-Netu în vasul de amestecare.
 6. Se verifică pH-ul la temperatura camerei ($22 \pm 5^{\circ}\text{C}$). Deoarece adăugarea p-Netu tinde să scadă pH-ul, se poate efectua titrarea manuală a unei cantități de NaOH 0,5M până la o valoare a pH-ului în intervalul 9-13, cu pH=12 ca țintă.
 7. După dizolvarea p-Netu, pH-ul se verifică la temperatura camerei ($22 \pm 1^{\circ}\text{C}$) și se ajustează, dacă este necesar, la intervalul 9-13, cu 12 ca valoare țintă.
 8. Se adaugă în vasul de amestecare 96 g sare disodică a EDTA dihidrat și soluția se agită până la dizolvare completă.
 9. După adăugarea EDTA, pH-ul se verifică la temperatura camerei ($24 \pm 1^{\circ}\text{C}$) și se ajustează, dacă este necesar, la $9,00 \pm 0,50$ cu HCl (0,1 și 1,0 M) sau NaOH 0,5M.
 10. Se adaugă în vasul de amestecare 11,4 kg manitol.
 11. Palonosetron·HCl, cântărit în zona de distribuie, se solubilizează într-un pahar de laborator folosind 490 g WFI, în camera de pregătire a soluției combinației p-Netu-Palo.
 12. Se adaugă soluție de Palonosetron·HCl în vasul de amestecare.
 13. După adăugarea de palonosetron·HCl, se verifică din nou pH-ul la temperatura camerei ($24^{\circ}\text{C} \pm 1$) și se ajustează, dacă este necesar, la $9,00 \pm 0,50$ cu HCl (0,1 și 1,0M) sau NaOH 0,5M.
 14. În final, greutatea finală QS se obține prin introducerea de WFI, la temperatura camerei, în vas.
 15. Soluția combinației p-Netu-Palo se aduce la volumul final ($300 \text{ L} \rightarrow 305,7 \text{ kg}$) cu WFI.
- Liofilizarea se realizează folosind un ciclu de liofilizare standard. Pe scurt, ciclul de liofilizare se face într-un uscător prin congelare BOC Edwards de 33 m², folosind tăvi fără fund. Flacoanele parțial închise se introduc în uscătorul prin congelare BOC Edwards 33" la $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Pe fiecare tavă se pun 47 flacoane și fiecare raft are 30 tăvi fără fund. Când uscarea este finalizată, se injectează în cameră

azot steril, filtrat, printr-un filtru steril de 0,22 microni. Flacoanele se închid automat în cameră, se descarcă și apoi se transportă cu ajutorul unui troleu cu flux laminar la mașina de căpăcire, unde flacoanele sunt încărcate pe un platou turnant (care alimentează mașina de căpăcire).

EXEMPLUL 6. TESTAREA STABILITĂȚII

Formulările liofilizate și lichide descrise în Exemplul 4 s-au testat pentru determinarea stabilității și rezultatele sunt prezentate mai jos în Tabelele 4a, 4b și 4c.

Tabelul 4a

(formulare liofilizată din Exemplul 4, Tabelul 3a)							
Test	T=0	1M 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; 40°C/75%RH	3M 5° 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; -	6M 5°C 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; -	12M 5°C 25°C/60%RH; - -	18M 5°C - - -	24M 5°C - - -
pH	9,6	- 9,8 9,8 9,6	9,7 9,6 9,6 -	9,6 9,7 9,5 -	9,7 9,5 - -	9,7 - - -	9,7 - - -
Aspect soluție reconsti- tuită	limpede	- limpede limpede limpede	limpede limpede limpede -	limpede limpede limpede -	limpede limpede - -	limpede - - -	limpede - - -
(continuare)							
(formulare liofilizată din Exemplul 4, Tabelul 3a)							
Test	T=0	1M 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; 40°C/75%RH	3M 5° 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; -	6M 5°C 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; -	12M 5°C 25°C/60%RH; - -	18M 5°C - - -	24M 5°C - - -
Osmola- litate	336	- 302 302 296	317 312 309 -	308 330 312 -	308 320 - -	316 - - -	303 - - -

KF(%)	0,29	- 0,48 0,44 0,40	0,36 0,40 0,46 -	0,34 0,44 0,52 -	0,31 0,65 - -	0,29 - - -	0,35 - - -
14-Netu %	0,82	- 1,07 1,30 2,50	0,76 1,33 1,97 -	0,87 1,76 2,81 -	0,85 2,59 - -	0,87 - - -	0,97 - - -
Analiza 08-PNET (mg/flacon)	270,4	- 262,6 259,4 257,3	259,9 258,3 260,8 -	262,7 260,8 253,6 -	270,0 269,5 - -	261,2 - - -	255,6 - - -
Analiza Palo (mg/flacon)	0,245	- 0,247 0,245 0,237	0,255 0,250 0,249 -	0,254 0,252 0,250 -	0,271 0,248 - -	0,252 - - -	0,239 - - -
Substanțe înrudite % (Palo)	-	- - - -	- - - -	<LOQ <LOQ <LOQ -	<LOQ <LOQ - -	<LOQ - - -	<LOQ - - -

Tabelul 4b

Test	T=0	1M 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; 40°C/75%RH	3M 5°C 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; -	6M 5°C 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; -	9M 5°C 25°C/60%RH; - -	12M 5°C - - -
pH	9,4	9,2 9,2 9,2	9,3 9,3 9,2	9,3 9,2 9,0	9,2 - -	9,3 - -
Aspect soluție reconsti- tuită	limpede	limpede limpede limpede	limpede limpede limpede	limpede limpede limpede	limpede - -	limpede - -

Osmola- litate (mOsm/kg)	303	309 313 308	313 310 313	312 312 313	313 - -	312 - -
14-Netu %	0,46	0,57 0,58 0,73	0,58 0,61 0,93	0,60 0,66 1,21	0,64 - -	0,63 - -
Analiza 08-PNET (mg/ml)	26,3	26,6 26,1 28,3	26,6 26,7 26,6	26,1 26,1 25,8	26,4 - -	25,2 - -
Analiza Palo (mg/ml)	0,025	0,024 0,024 0,024	0,025 0,025 0,024	0,025 0,025 0,024	0,024 - -	0,024 - -
Substanțe înrudite % (Palo)	Nedetec- tabile	<LOQ <LOQ	<LOQ RRT 0,32:0,61 08-PALOd 1:0,40 0,40 RRT0,32:0,44	<LOQ -> 08-PALOd1: 0,62	RRT 0,28: 0,43 - -	RRT 0,28:0,47 RRT 0,32: 0,42 - -

Tabelul 4c

(formulare liofilizată din Exemplul 4, Tabelul 3c)

(formulare liofilizată din Exemplul 4, Tabelul 3c)							
Test	T=0	1M 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; 40°C/75%RH	3M 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; 40°C/75%RH	6M 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; 40°C/75%RH	9M 25°C/60%RH;	12M 25°C/ 60%RH	18M 25°C/ 60%RH
pH	9,4	9,1	9,1	9,1	9,0	9,1	...
		9,1	9,1	9,1	-	-	-
		9,0	8,9	8,8	-	-	-

Aspect soluție (5°C limpede, fără particule vizibile)	limpede	limpede limpede limpede	limpede limpede limpede	limpede limpede limpede -	limpede - ...	limpede - ...	... - ...
Osmola- litate (mOsm/kg)	296	320 302 304	306 306 307	307 307 307	317 - -	308 - -	... - -
14-Netu %	0,46	0,55 0,56 0,67	0,59 0,62 0,96	0,59 0,66 1,32	0,65 - -	0,65- - -	... - -
Analiza 08-PNET (mg/ml)	13,0	13,1 13,2 13,3	13,3 13,3 13,2	13,1 13,0 13,2	13,2 - -	12,7- - -	... - -
Analiza Palo (mg/ml)	0,0129	0,0127 0,0125 0,0124	0,0128 0,0127 0,0126	0,0125 0,0125 0,0123	0,0123	0,0124 - -	... - -
Substanțe înrudite % (Palo)	<LOQ	<LOQ <LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ <LOQ	<LOQ - -	0,40 - -	... - -

ALTE VARIANTE DE REALIZARE

Având în vedere specificația și aplicarea invenției dezvăluită în prezenta descriere, specialiștilor în domeniu le vor fi evidente alte variante de realizare ale invenției. Se înțelege ca specificația și exemplele să fie considerate doar ca exemple, sfera reală a invenției fiind indicată de revendicările următoare.