



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0020357

(51)⁷ **A61K 31/4178, 31/473, 31/496, 31/573, (13) B**
45/06, A61P 1/08

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2012-01228 | (22) | 18.11.2010 | | |
| (86) | PCT/IB2010/003106 | 18.11.2010 | (87) | WO2011/061622 | 26.05.2011 |
| (30) | 61/262,470 | 18.11.2009 | US | | |
| | 61/382,709 | 14.09.2010 | US | | |
| (45) | 25.01.2019 | 370 | (43) | 25.02.2013 | 299 |
| (73) | HELSINN HEALTHCARE SA (CH)
Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano-Pazzallo, Switzerland | | | | |
| (72) | TRENTO, Fabio (IT), CANTOREGGI, Sergio (CH), ROSSI, Giorgia (IT),
CANNELLA, Roberta (IT), BONADEO, Daniele (IT), BRAGLIA, Riccardo (CH) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | | | | |
-

(54) **THUỐC DẠNG LIỀU DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA HỖN HỢP CỦA
PALONOSETRON VÀ NETUPITANT**

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc dạng liều được dùng qua đường miệng chứa hỗn hợp của palonosetron và netupitant hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa chứng buồn nôn và chứng nôn ở bệnh nhân trải qua hóa trị, xạ trị, hoặc phẫu thuật.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới thuốc chứa chất đối kháng NK₁ tác động lên hệ thần kinh trung ương, netupitant để điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn, cụ thể là chứng buồn nôn và chứng nôn do hóa trị gây ra có khả năng gây nôn mạnh, và để điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn trong nhiều ngày liên tục. Sáng chế cũng đề cập tới dạng liều kết hợp dùng qua đường miệng của palonosetron và netupitant.

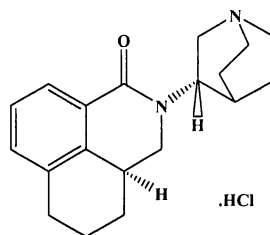
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong những năm đầu thập niên 1990, với việc phát hiện ra các chất đối kháng 5-HT₃, nhiều cách thức điều trị mới trong lĩnh vực y học đã xuất hiện để kiểm soát tốt hơn chứng buồn nôn và chứng nôn do các quy trình điều trị y tế khác nhau gây ra, bao gồm hóa trị (CINV), phẫu thuật (PONV), và xạ trị (RINV). Khi được dùng cùng với steroid như dexametason, một vài chất đối kháng 5-HT₃ đã thể hiện tác dụng cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân phải trải qua quy trình điều trị y tế gây nôn. Ví dụ về chất đối kháng 5-HT₃ bao gồm ondansetron, được GlaxoSmithKline bán trên thị trường, và palonosetron, được phát triển bởi Helsinn Healthcare.

Palonosetron hydroclorua gần đây được xem là chất chống buồn nôn và chất chống nôn hiệu quả cao. Xem, công bố đơn quốc tế số WO 2004/045615 và 2004/073714 của Helsinn Healthcare. Palonosetron hydroclorua được bán ở Mỹ dưới dạng chất lỏng tiêm vô trùng dưới tên thương mại ALOXI[®], trong lọ nhỏ chứa các liều đơn vị vô trùng chứa 0,075 hoặc 0,25 mg palonosetron hydroclorua. Palonosetron hydroclorua còn được bán dưới dạng thuốc gel mềm định liều được dùng qua đường miệng chứa 0,5 mg palonosetron hydroclorua.

Tên hóa học chính thức của palonosetron hydroclorua là (3aS)-2-[(S)-1-Azabixyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1*H*beriz[*de*]isoquinolin hydroclorua (số CAS: 119904-90-4); công thức thực nghiệm của hợp chất này là

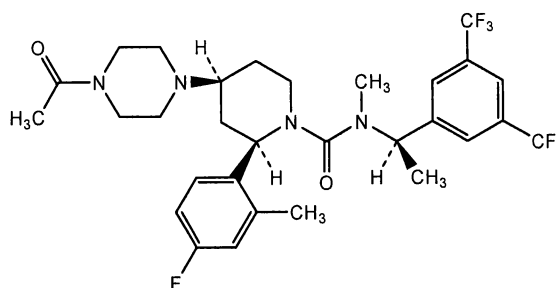
$C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$, và phân tử lượng bằng 332,87. Hợp chất này có cấu trúc hóa học như sau:



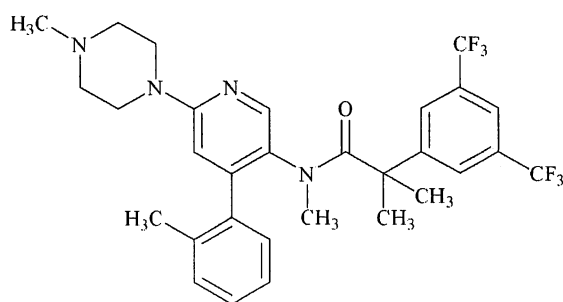
Các phương pháp tổng hợp palonosetron đã được mô tả trong patent Mỹ số US 5,202,333 và 5,510,486. Các dạng liều được dụng được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2004/067005 và WO 2008/049552 của Helsinn Healthcare.

Chất đối kháng NK_1 gần đây cũng được xem là công cụ để chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn xuất hiện từ các quy trình điều trị y tế gây nôn. Gần đây nhất, aprepitant đã được phê chuẩn bởi Cơ quan quản lý Thực phẩm và Thuốc Hoa Kỳ (the Food and Drug Administration - FDA) chấp thuận để sử dụng kết hợp với chất chống nôn khác để ngăn ngừa chứng buồn nôn và chứng nôn do hóa trị có khả năng gây nôn vừa phải và cao. Tuy nhiên, hiệu quả của aprepitant sớm được xác định là bị hạn chế, tác dụng của chúng chủ yếu tập trung vào chứng nôn – không phải là chứng buồn nôn – và aprepitant không mang lại nhiều lợi ích trong pha cấp tính của CINV. Khi được đánh giá tác dụng chống lại chứng buồn nôn ở người, aprepitant không có khả năng làm giảm đáng kể tỷ lệ người gặp phải chứng buồn nôn hoặc mức độ nghiêm trọng của chứng buồn nôn sau khi hóa trị có khả năng gây nôn vừa phải và cao so với khi dùng một mình chất đối kháng 5-HT₃. Xem, quá trình ghi nhãn đã được phê duyệt bởi FDA cho Emend® (FDA Approved Labelling for Emend®). Như vậy, mặc dù aprepitant đã được phê chuẩn bởi FDA để ngăn ngừa chứng buồn nôn và chứng nôn ở người, nhưng ở một góc độ nào đó chỉ định này dường như gây hiểu nhầm bởi vì aprepitant không làm giảm chứng buồn nôn trong các thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện đối với aprepitant hơn là chứng buồn nôn được kiểm soát bởi thuốc khác của chế độ điều trị chống nôn. Ngoài ra, kết quả nêu trong tài liệu: Grunberg *et al*, SUPPORT CANCER CARE (2009) 17:589-594, khi điều trị kết hợp aprepitant và palonosetron, cũng đã vượt ra ngoài dự đoán.

Merck & Co. bán ra thị trường Mỹ aprepitant, dưới tên EMEND®. Sản phẩm này được phê chuẩn ở dạng liều viên nang, và được bán trên thị trường để ngăn ngừa CINV (cấp tính và trễ) kết hợp với chất chống nôn khác như ondansetron và metoclopramit. Sản phẩm này đã được báo cáo là có thời gian bán thải nằm trong khoảng từ 9 đến 13 giờ. Mặc dù aprepitant đã thể hiện một số tác dụng chống lại chứng buồn nôn, nhưng các hiệu quả của nó không ổn định. Casopitant là một chất đối kháng NK₁ khác mà đã được đánh giá tác dụng chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn trên người. Nghiên cứu lâm sàng về casopitant đã được nêu trong tài liệu: Therapeutics and Clinical Risk Management 2009:5 pp375-384 của Ruhlmann và cộng sự và tài liệu: Drug Metabolism and Disposition, vol.37, No. 8, 2009, pp.1635-1645 của Pellegatti và cộng sự. Như được Ruhlmann và cộng sự thông báo trong tài liệu THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT, 2009:5 375-384, casopitant không có hiệu quả có ý nghĩa thống kê chống lại chứng buồn nôn khi được dùng để đáp ứng đối với hóa trị gây nôn vừa phải, và thậm chí có tác dụng phụ là kích thích chứng buồn nôn. Casopitant có tên gọi (2*R*,4*S*)-4-(4-axetylpipezazin-1-yl)-*N*-{(1*R*)-1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]etyl}-2-(4-flo-2-metylphenyl)-*N*-metylpipezidin-1-carboxamit, và cấu trúc hóa học dưới đây:



Netupitant là một chất đối kháng thụ thể NK₁ chọn lọc khác được phát triển bởi Helsinn Healthcare, có tên gọi 2-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-*N*,2-dimetyl-*N*-[4-(2-metylphenyl)-6-(4-metylpipezazin-1-yl)pyridin-3-yl]propanamit, hoặc benzenaxetamit, *N*, α , α -trimetyl-*N*-[4-(2-metylphenyl)-6-(4-metyl-1-pipezazinyl)-3-pyridiny]-3,5-bis(triflometyl)-, và cấu trúc hóa học dưới đây:



Các phương pháp tổng hợp và phối chế netupitant và tiền dược chất của nó đã được mô tả trong patent Mỹ số US 6,297,375, 6,719,996 và 6,593,472 được cấp cho Hoffmann La Roche.

Chất đối kháng NK₁ tiêu biểu khác gồm ZD4974 (được phát triển bởi AstraZeneca), CGP49823 (được phát triển bởi Ciba-Geigy), Lanepitant và LY686017 (được phát triển bởi Eli Lilly), FK888 (được phát triển bởi Fujisawa), Vofopitant, Vestipitant và Orvepitant (được phát triển bởi GlaxoSmithKline), Befetupitant (được phát triển bởi Hoffmann-La Roche), R116031 (được phát triển bởi Janssen), L-733060 đến L-736281 (được phát triển bởi Merck), TKA731, NKP608 và DNK333 (được phát triển bởi Novartis), CP-96345, CP-99994, CP-122721, CJ-17493, CJ-11974 và CJ-11972 (được phát triển bởi Pfizer), RP67580 của Dapitant (được phát triển bởi Rhone-Poulenc Rorer), Nolpitantium và SSR240600 (được phát triển bởi Sanofi-Aventis), SCH388714 và Rolapitant (được phát triển bởi Schering-Plough), TAK637 (được phát triển bởi Takeda), HSP117 (được phát triển bởi Hisamitsu), KRP103 (được phát triển bởi Kyorin Pharm) và SLV317 (được phát triển bởi Solvay). Cấu trúc hóa học của các chất đối kháng NK₁ nêu trên được thể hiện dưới đây và phần mô tả chi tiết về các hợp chất này cũng như các chất đối kháng NK₁ khác được nêu trong tài liệu: Expert Opin. Ther. Patents (2010) 20(8), pp1019-1045 của Huang et al.

Tình trạng kỹ thuật của patent Mỹ số US 6,297,375 đã gợi ý rằng chất đối kháng NK₁ có thể được sử dụng để điều trị một số tình trạng bệnh trong đó chất P (phối tử tự nhiên cho thụ thể NK₁) ở dạng hoạt tính. Các tình trạng bệnh này bao gồm bệnh trầm cảm, đau (cụ thể là cơn đau do hậu quả của các tình trạng viêm như bệnh nhức nửa đầu, viêm khớp dạng thấp, bệnh hen, và bệnh viêm ruột), rối loạn hệ thần kinh trung ương (CNS) như bệnh Parkinson và bệnh Alzheimer, nhức đầu, chứng lo âu, bệnh đa xơ cứng,

giảm độc lực sống do cai nghiện morphin, các thay đổi của tim mạch, bệnh phù, bệnh viêm mãn tính như viêm khớp dạng thấp, bệnh hen/ phế quản quá mẫn và các bệnh khác ở đường hô hấp gồm viêm mũi dị ứng, bệnh viêm ruột gồm viêm loét đại tràng và bệnh Crohn, tổn thương mắt và bệnh viêm mắt. Phần tình trạng kỹ thuật này cũng đề cập đến chứng say tàu xe và chứng nôn, nhưng không đề cập cụ thể đến chứng buồn nôn.

Tài liệu REDDY G KESAVA ET AL: "Novel neurokinin-1 antagonists as antiemetics for the treatment of chemotherapy-induced emesis.", vol. 3, no. 3, 1 April 2006, các trang 140-142 đã bộc lộ chất đối kháng thụ thể NK-1 netupitant, aprepitant dưới dạng thuốc chống nôn. Tài liệu này còn đề cập đến một số chất đối kháng thụ thể NK1, như netupitant trong số các chất khác, đang trong quá trình phát triển lâm sàng để điều trị CINV ở những bệnh nhân bị ung thư.

Ngoài ra, tài liệu này mô tả hỗn hợp các chất đối kháng thụ thể NK1, aprepitant hoặc casopitant, được dùng kết hợp với chất đối kháng 5-HT3 và dexametason để điều trị triệu chứng nôn và buồn nôn do hóa trị gây ra (CINV).

Tài liệu DIEMUNSCH P ET AL: "Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting.", vol. 103, no. 1, July 2009 (2009-07), các trang 7-13 đã bộc lộ các chất đối kháng thụ thể NK1 thử nghiệm được nghiên cứu bao gồm netupitant trong số các chất khác. Ngoài ra, tài liệu này cũng cho thấy rằng những nghiên cứu lâm sàng đã công bố dường như đã xác nhận tính hữu ích của chất đối kháng thụ thể NK-1 trong việc điều trị chứng nôn và buồn nôn do hóa trị gây ra (CINV) và chứng nôn và buồn nôn sau khi phẫu thuật (PONV). Việc sử dụng kết hợp chất đối kháng thụ thể NK1, nhưng không phải netupitant, với chất đối kháng thụ thể 5-HT3 và dexametason để điều trị CINV cũng được đề xuất.

Như vậy, vẫn cần phương pháp điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn hiệu quả hơn, cụ thể là điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn bắt nguồn từ hóa trị, xạ trị và phẫu thuật. Ngoài ra, xét theo tỷ lệ mắc phải chứng buồn nôn và chứng nôn do những sự kiện gây nôn này, vẫn cần đến phương pháp điều trị trong thời gian dài đối với chứng buồn nôn và chứng nôn. Ngoài ra, vẫn cần phải phát triển các dạng liều dùng để làm giảm sự

tương tác thuốc-thuốc, cải thiện độ ổn định, và phát huy được hiệu quả của mỗi thành phần trong dạng dùng kết hợp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa chất đối kháng NK₁, netupitant để điều trị hoặc ngăn ngừa chứng buồn nôn và chứng nôn.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa chất đối kháng NK₁, netupitant để điều trị hoặc ngăn ngừa chứng buồn nôn và chứng nôn ở bệnh nhân trải qua hóa trị, xạ trị, hoặc phẫu thuật.

Mục đích khác nữa của sáng chế là làm tăng hiệu quả của các liệu pháp điều trị hiện có đối với CINV, RINV hoặc PONV bằng steroid và chất đối kháng 5-HT₃, và nhờ đó thêm tác dụng bảo vệ chống lại cả chứng buồn nôn và chứng nôn, cụ thể là trong pha cấp tính và pha trễ.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất liều đơn kết hợp của netupitant và chất đối kháng 5-HT₃ và mô tả việc sử dụng liều đơn này mà không cần chia nhỏ tiếp, để điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn trong pha cấp tính và pha trễ của CINV, RINV hoặc PONV.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa chất đối kháng NK₁, netupitant để điều trị chứng buồn nôn, chứng nôn, và các tác dụng không mong muốn khác do hóa trị có khả năng gây nôn mạnh và có khả năng gây nôn vừa phải (MEC và HEC), cụ thể là HEC, trong pha cấp tính và pha trễ sau khi điều trị.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất thuốc dạng liều để làm giảm sự tương tác thuốc-thuốc, làm tăng độ ổn định, tăng độ sinh khả dụng và phát huy được hiệu quả trong thuốc dạng liều kết hợp của netupitant và/hoặc chất đối kháng 5-HT₃ và/hoặc dexametason, khi điều trị hoặc ngăn ngừa chứng buồn nôn và chứng nôn.

Sau khi đánh giá kỹ các tác dụng lâm sàng của netupitant, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng netupitant có tác dụng chống lại chứng buồn nôn, và liều đơn của netupitant có khả năng điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn, đáp ứng với hóa trị có khả năng gây nôn nhiều và vừa phải trong năm ngày liên tục. Ngoài ra, các tác giả sáng

chế còn bất ngờ phát hiện ra rằng, netupitant thường chỉ liên kết với thụ thể NK_1 trong não. Cụ thể hơn, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng netupitant liên kết lâu dài với thụ thể NK_1 trong thể vân, và ít hơn 20 hoặc 30% netupitant được giải phóng khỏi thụ thể NK_1 trong thể vân thậm chí tới chín mươi sáu giờ sau khi dùng. Điều này hoàn toàn ngược lại với aprepitant, trong đó khả năng liên kết với thụ thể giảm đi nhanh chóng theo thời gian, và nó phải được dùng lặp lại nếu muốn kiểm soát chứng nôn trong suốt pha trễ; và điều đó cũng cho thấy nó không có tác dụng chống lại chứng buồn nôn.

Các phát hiện này dẫn đến sự phát triển của chế độ dùng liều duy nhất để điều trị chứng buồn nôn trong ngày thứ nhất sau sự kiện gây nôn, ngoài ngày thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm sau sự kiện gây nôn này. Do vậy, theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa netupitant hoặc muối được dùng của chúng với lượng có tác dụng điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn trong khoảng thời gian năm ngày liên tục ở bệnh nhân cần điều trị chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn trong pha cấp tính và pha trễ, và được phẩm này cũng rất hiệu quả khi đi vào hệ tuần hoàn toàn thân, đi qua hàng rào máu não và chiếm liên kết với ít nhất 70% thụ thể NK_1 trong thể vân bảy mươi hai giờ sau khi dùng.

Theo một phương án khác của sáng chế, netupitant được kết hợp với chất đối kháng $5-HT_3$ như palonosetron và dexametason, theo cách mà tạo ra hiệu lực thậm chí lớn hơn chống lại chứng buồn nôn. Ngoài ra, các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng palonosetron trong hỗn hợp với netupitant cho hiệu quả cao hơn nhiều so với việc kết hợp nó với aprepitant, như được nêu trong tài liệu Grunberg et al, Support Cancer Care (2009) 17:589-594. Ngoài ra, palonosetron thể hiện profin được động học cao hơn (ví dụ, độ sinh khả dụng tốt hơn) khi palonosetron kết hợp với netupitant khi so với dùng một mình palonosetron. Dựa trên các phát hiện này, thuốc dạng liều rắn dùng qua đường miệng đã được phát triển mà kết hợp với netupitant và palonosetron để điều trị chứng nôn cấp tính và trễ.

Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng netupitant có thể khiến cho dexametason cho hiệu quả, vì vậy dexametason có hiệu quả ngay cả khi được dùng ở liều dưới liều cho hiệu quả điều trị (tức là ở liều mà tại đó dexametason không cho hiệu quả nếu được sử

dùng một mình). Do vậy, theo một phương án khác, sáng chế còn mô tả liệu pháp kết hợp để điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn trong năm ngày liên tục ở bệnh nhân cần điều trị, chủ yếu bao gồm:

- Netupitant ngày 1 -- ngày này cho bệnh nhân dùng netupinant hoặc muối được dùng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn trong pha cấp tính và pha trễ, và lượng này cũng cho hiệu quả khi đi vào hệ tuần hoàn toàn thân, đi qua hàng rào máu não và chiếm ít nhất 70% thụ thể NK₁ trong thể vân bảy mươi hai giờ sau khi dùng;
- Palonosetron ngày 1 -- ngày này cho bệnh nhân dùng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của chất đối kháng 5-HT₃ (tốt hơn nếu là palonosetron) có tác dụng điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn trong pha cấp tính và pha trễ;
- Dexametason ngày 1 -- ngày này cho bệnh nhân dùng liều đầu tiên của dexametason mà không có tác dụng chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn khi dùng một mình, nhưng lại có tác dụng chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn khi được dùng kết hợp với netupitant và palonosetron, trong đó liều dùng đầu tiên bằng 50 đến 70% liều tối thiểu cho hiệu quả khi dùng một mình; và
- Dexametason ngày thứ 2 đến thứ 5 – khi bệnh nhân đã trải qua hóa trị có khả năng gây nôn mạnh, cho bệnh nhân dùng, vào ngày này hai, ba và bốn, liều dùng thứ hai của dexametason mà không có tác dụng chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn khi được dùng một mình, nhưng lại có tác dụng chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn khi được dùng kết hợp với netupitant, trong đó liều dùng thứ hai bằng 40 đến 60% liều tối thiểu cho hiệu quả khi được dùng một mình vào ngày thứ hai, thứ ba và thứ tư.

Thuốc dạng liều theo sáng chế là cực kỳ linh hoạt và ổn định nhờ thiết kế và công thức bào chế đặc biệt của chúng. Độ linh hoạt và độ ổn định này thu được bằng cách bào chế netupitant và palonosetron thành các dạng liều riêng rẽ và kết hợp các dạng liều trong một viên nang. Do đó, ví dụ, palonosetron có thể được bào chế thành dạng viên nang gel nhỏ với liều khoảng 0,5 mg, và netupitant được bào chế ở dạng viên nén với liều nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến 150 mg. Sau đó viên nang có thể được nạp đầy bằng một

hoặc nhiều viên nang gel mềm palonosetron và một hoặc nhiều viên nén netupitant, tùy thuộc vào mục đích trị liệu của sản phẩm. Vì palonosetron và netupitant nằm trong các đơn vị liều riêng biệt nên chúng có thể được phối chế mà không ảnh hưởng đến độ ổn định của nhau, và không bị phân hủy thành sản phẩm phụ, ví dụ (3S)-3-[(3aS)-1-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2-yl]-1-azoniabixyclo [2.2.2]octan-1-olat, một sản phẩm phụ của quá trình phân hủy của palonosetron. Kết quả là, thuốc dạng liều được phát hiện theo sáng chế mang lại các lợi ích, như, làm giảm tương tác thuốc-thuốc, làm tăng độ ổn định, và phát huy được tác dụng của mỗi thành phần của mỗi dạng liều trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa chứng nôn.

Do đó, theo một phương án sáng chế đề xuất thuốc dạng liều dùng qua đường miệng chứa hỗn hợp của palonosetron và netupitant, hoặc muối được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc dạng liều dạng viên nang dùng qua đường miệng bao gồm (a) vỏ ngoài; (b) một hoặc nhiều viên nén được chứa trong vỏ ngoài này, mỗi viên nén này chứa netupitant hoặc muối được dụng và một hoặc nhiều tá dược được dụng; và (c) một hoặc nhiều viên nang gel mềm được chứa trong vỏ ngoài, mỗi viên nang này chứa palonosetron hoặc este được dụng của chúng và một hoặc nhiều tá dược được dụng; trong đó thuốc dạng liều này chứa (3S)-3-[(3aS)-1-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2-yl]-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan-1-olat với lượng không vượt quá 3% khối lượng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ kèm theo, mà được kết hợp vào và tạo thành một phần của bản mô tả này, minh họa một số phương án của sáng chế và cùng với phần mô tả, đóng vai trò giải thích nguyên tắc của sáng chế.

Fig.1 minh họa viên nang có chứa một viên nang gel mềm palonosetron và ba viên nén netupitant.

Fig.2 là đồ thị hai chiều thể hiện profin được động học của netupitant ở người sau khi dùng chỉ một mình netupitant qua đường miệng và netupitant cùng với palonosetron.

Fig.3 là đồ thị hai chiều thể hiện profin dược động học của palonosetron ở người sau khi dùng chỉ một mình palonosetron qua đường miệng và palonosetron cùng với netupitant.

Fig.4 là đồ thị hai chiều thể hiện nồng độ trung bình của dexametason trong huyết tương theo thời gian sau khi dùng cùng với và không cùng với netupitant.

Fig.5 là hai biểu đồ cột minh họa mức chiếm giữ thụ thể NK_1 trung bình ở 6, 24, 48, 72 và 96 giờ sau khi dùng một liều qua đường miệng là 100, 300 đến 450 mg, netupitant (N=2 cho mỗi liều) trong thể vân và vỏ thùy chẩm, như được xác định bằng cách sử dụng chụp xạ hình cắt lớp positron.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu một cách dễ dàng hơn bằng cách tham khảo phần các định nghĩa và phần mô tả chi tiết các phương án được ưu tiên theo sáng chế và các ví dụ không làm giới hạn sáng chế dưới đây.

Các định nghĩa và việc sử dụng các thuật ngữ

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ chỉ số ít và thuật ngữ tương tự được sử dụng với nghĩa bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi nội dung thể hiện rõ nghĩa khác. Do đó, ví dụ, khi đề cập đến “chất mang dược dụng” sẽ bao gồm việc đề cập đến hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất mang, và dạng tương tự. Từ “hoặc” hoặc thuật ngữ tương tự trong bản mô tả này có nghĩa là một thành phần bất kỳ trong danh sách cụ thể và cũng bao gồm dạng kết hợp bất kỳ của các thành phần trong danh sách này.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” sẽ bù trừ cho tính biến thiên được chấp nhận trong ngành công nghiệp dược và vốn có trong dược phẩm, như sự khác nhau về độ bền sản phẩm và độ sinh khả dụng do các thay đổi trong sản xuất và sự phân hủy sản phẩm theo thời gian. Thuật ngữ này cho phép thay mức biến thiên bất kỳ mà trong sản xuất dược phẩm sẽ cho phép sản phẩm đánh giá được coi là tương đương dược lý hoặc tương đương sinh học, hoặc cả hai nếu điều kiện cần, hiệu quả đã nêu của sản phẩm yêu cầu.

Trong toàn bộ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của bản mô tả này, từ “chứa” và các dạng cải biến của từ này, như “có chứa” và “bao gồm” và có nghĩa là “bao gồm nhưng không giới hạn ở”, và không được dự định mang nghĩa loại trừ, ví dụ, các chất phụ gia, các thành phần, các số nguyên hoặc các bước khác.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “được dụng” chỉ đặc tính có thể sử dụng được để điều chế được phẩm mà thường an toàn, không độc và không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác và bao gồm những gì mà được phép dùng cho động vật cũng như để sử dụng làm được phẩm cho người. Ngoài ra, thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối của hợp chất được sử dụng được điều chế từ axit không độc được dụng. Ví dụ về các axit vô cơ thích hợp là axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit nitric, axit sulfuric, và axit phosphoric. Ví dụ về các axit hữu cơ thích hợp có thể được chọn từ nhóm các axit hữu cơ béo, thơm, carboxylic và sulfonic, ví dụ về chúng là axit formic, axit axetic, axit propionic, axit succinic, axit camphorulfonic, axit xitric, axit fumaric, axit gluconic, axit isethionic, axit lactic, axit malic, axit muxic, axit tartaric, axit paratoluensulfonic, axit glycolic, axit glucuronic, axit maleic, axit furoic, axit glutamic, axit benzoic, axit antranilic, axit salixylic, axit phenylaxetic, axit mandelic, axit embonic (pamoic), axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit pantothenic, axit benzensulfonic (besylat), axit stearic, axit sulfanilic, axit alginic, axit galacturonic, và các axit tương tự.

Các muối được dụng của palonosetron bao gồm palonosetron hydroclorua. Tiền được chất được dụng của netupitant bao gồm các tiền được chất được bộc lộ trong patent Mỹ số US 6,593,472, 6,747,026 và 6,806,370, gồm N-oxit của netupitant. Khi một phân tử được đề cập đến trong bản mô tả này ở dạng bazơ hoặc muối của nó, cần hiểu rằng nó cũng bao hàm dạng muối được dụng khác của phân tử này.

Trong bản mô tả này, “lượng có tác dụng điều trị” chỉ lượng đủ để tạo ra đáp ứng sinh học mong muốn. Lượng có tác dụng điều trị hoặc liều sẽ tùy thuộc vào tuổi, giới tính và cân nặng của bệnh nhân, và sức khỏe hiện tại của bệnh nhân. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể xác định được các liều thích hợp tùy thuộc vào các yếu tố này và các yếu tố khác ngoài các yếu tố đã được nêu trong bản mô tả này.

Liều tối thiểu cho hiệu quả của dexametason, khi được dùng để điều trị CINV do hóa trị có khả năng gây nôn mạnh gây ra, đã được chứng minh là 20 mg, dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm vào ngày 1, và 16 mg dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm vào các ngày thứ hai, thứ ba và thứ tư. Xem, Jordan *et al*, the ONCOLOGIST, Vol. 12, No. 9, 1143-1150, September 2007. Khi được dùng để điều trị CINV do hóa trị gây nôn vừa phải gây ra, liều tối thiểu cho hiệu quả của dexametason bằng 20 mg dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm vào ngày 1, và 0 mg vào các ngày thứ hai, thứ ba và thứ tư.

Thuật ngữ “điều trị” được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ việc kiểm soát y tế của bệnh nhân nhằm mục đích chữa trị, cải thiện, làm ổn định, hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn. Thuật ngữ này bao gồm việc điều trị chủ động, tức là, điều trị có mục đích cụ thể là cải thiện bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn, và cũng bao gồm điều trị nguyên nhân, tức là có mục đích loại bỏ nguyên nhân gây bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn liên quan. Ngoài ra, thuật ngữ này bao gồm việc điều trị làm giảm, nghĩa là, việc điều trị được thiết kế để làm nhẹ các triệu chứng chứ không phải là chữa bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn; điều trị ngăn ngừa, nghĩa là, có mục đích giảm thiểu hoặc ức chế một phần hoặc hoàn toàn sự phát triển của bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn liên quan; và điều trị hỗ trợ, nghĩa là việc điều trị được sử dụng để hỗ trợ cho một phương pháp điều trị cụ thể khác hướng đến việc cải thiện bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn liên quan.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “có ý nghĩa” chỉ mức có ý nghĩa thống kê. Mức có ý nghĩa thống kê có thể là, ví dụ, ít nhất $p < 0,05$, ít nhất $p < 0,01$, ít nhất $p < 0,005$, hoặc ít nhất $p < 0,001$. Trừ khi có thông báo cụ thể khác, mức có ý nghĩa thống kê là $p < 0,05$. Khi kết quả hoặc hiệu quả đo được được biểu thị hoặc được xác định trong bản mô tả này, thì cần hiểu rằng kết quả hoặc hiệu quả được đánh giá dựa trên có ý nghĩa thống kê của nó so với giá trị cơ sở. Theo cách tương tự, khi việc điều trị được nêu trong bản mô tả này, cần hiểu rằng việc điều trị này thể hiện hiệu lực ở mức độ có ý nghĩa thống kê.

Các chất đối kháng bao gồm các setron khác nhau như, ví dụ, palonosetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, và granisetron, và muối được dụng của chúng. Chất đối kháng 5-HT₃ được ưu tiên là palonosetron, cụ thể là muối hydroclorua của nó.

“Hóa trị có khả năng gây nôn mạnh” chỉ hóa trị có khả năng gây nôn ở mức độ cao, và bao gồm hóa trị dựa trên carmustin, xisplatin, xyclophosphamit $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$, dacarbazin, dactinomycin, mechlorethamin, và streptozotocin.

“Hóa trị có khả năng gây nôn trung bình” chỉ hóa trị có khả năng gây nôn ở mức độ trung bình, và bao gồm hóa trị dựa trên carboplatin, xyclophosphamit $< 1500 \text{ mg/m}^2$, xytarabin $> 1 \text{ mg/m}^2$, daunorubixin, doxorubixin, epirubixin, idarubixin, ifosfamid, irinotecan, và oxaliplatin.

Nôn cấp tính chỉ việc nôn trong khoảng thời gian hai mươi tư giờ đầu tiên sau sự kiện gây nôn. Nôn trễ chỉ việc nôn trong khoảng thời gian hai mươi tư giờ thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm sau sự kiện gây nôn. Việc điều trị được coi hiệu quả trong pha trễ, cần hiểu rằng hiệu quả điều trị có ý nghĩa thống kê trong toàn bộ pha trễ, bất kể việc điều trị này cho hiệu quả trong khoảng thời gian hai mươi tư giờ cụ thể bất kỳ của pha trễ. Cũng cần hiểu rằng phương pháp điều trị có thể được định nghĩa dựa trên hiệu quả của nó trong một trong số các giai đoạn hai mươi tư giờ bất kỳ của pha trễ. Do đó, trừ khi có thông báo cụ thể, phương pháp điều trị bất kỳ trong số các phương pháp điều trị chứng buồn nôn và/hoặc chứng nôn trong pha trễ, như được nêu trong bản mô tả này, có thể cũng được thực hiện để điều trị chứng buồn nôn và/hoặc chứng nôn trong giai đoạn hai mươi tư giờ thứ hai, thứ ba, thứ tư hoặc thứ năm sau sự kiện gây nôn, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Việc sử dụng trong y tế

Như nêu trên, sáng chế được tạo ra dựa trên một số phát hiện đặc biệt, và mô tả việc sử dụng độc lập có thể được tiến hành theo sáng chế, bao gồm:

Theo một phương án, sáng chế đề xuất netupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn trong khoảng thời gian năm ngày liên tục ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước:

(i) cho bệnh nhân này dùng vào ngày 1 netupitant hoặc muối được dụng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị để điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn trong pha cấp tính và pha trễ, các hợp chất này sẽ đi vào hệ tuần hoàn toàn thân, đi qua hàng rào

máu não và chiếm giữ ít nhất 70% thụ thể NK₁ trong thể vân bảy mươi hai giờ sau khi dùng;

(ii) cho bệnh nhân dùng vào ngày 1 lượng có tác dụng điều trị của chất đối kháng 5-HT₃ (tốt hơn nếu là palonosetron, tốt hơn nữa nếu là 0,5 mg palonosetron dùng qua đường miệng dưới dạng palonosetron hydroclorua) có tác dụng điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn trong pha cấp tính và pha trễ;

(iii) cho bệnh nhân dùng vào ngày 1 liều dexametason đầu tiên mà không có tác dụng chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn khi được dùng một mình, nhưng lại có tác dụng chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn khi được dùng kết hợp với netupitant và palonosetron, trong đó liều đầu tiên bằng từ 50 đến 70% liều tối thiểu cho hiệu quả khi được dùng một mình; và

(iv) nếu bệnh nhân đang trải qua hóa trị có khả năng gây nôn mạnh thì cho bệnh nhân vào ngày thứ 2, thứ 3 và thứ 4, dùng liều dexametason thứ hai mà không có tác dụng chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn khi được dùng một mình, nhưng lại có tác dụng chống lại chứng buồn nôn và chứng nôn khi được dùng kết hợp với netupitant, trong đó liều thứ hai bằng 40 đến 60% liều tối thiểu cho hiệu quả khi được dùng một mình vào ngày thứ 2, thứ 3 và thứ 4.

Các phương án phụ khác nhau cũng được dự tính cho các phương án chính này. Ví dụ, netupitant có thể được sử dụng dưới dạng bazơ tự do hoặc muối được dùng của chúng, nhưng tốt hơn nếu được sử dụng dưới dạng bazơ tự do. Ngoài ra, netupitant tốt hơn nếu được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến khoảng 500 mg, từ khoảng 200 đến khoảng 400 mg, và tốt hơn nếu là khoảng 300 mg, dựa trên khối lượng của bazơ tự do. Đường dùng được ưu tiên đối với netupitant là dùng qua đường miệng. Trong thuật ngữ liên kết với thụ thể NK₁, tốt hơn nếu netupitant liên kết với ít nhất 80 hoặc thậm chí là 85% thụ thể NK₁ trong thể vân bảy mươi hai giờ sau khi dùng. Chín mươi sáu giờ sau khi dùng, netupitant tốt hơn nếu là liên kết với ít hơn 70, 60, 50 hoặc thậm chí 40% thụ thể NK₁.

Các hỗn hợp theo sáng chế đều cho hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa chứng buồn nôn và chứng nôn do nhiều sự kiện gây nôn gây ra, bao gồm chứng buồn nôn và chứng

nôn do việc hóa trị (“CINV”) gây ra, do hóa trị có khả năng gây nôn vừa phải hoặc cao gây ra, chứng buồn nôn và chứng nôn do xạ trị (“RINV”), và chứng buồn nôn và chứng nôn sau khi phẫu thuật (“PONV”). Các hỗn hợp này tốt hơn nếu được cho sử dụng ngay trước sự kiện gây nôn (tức là không muộn hơn 1 hoặc 2 giờ trước sự kiện này). Các hỗn hợp này có thể được sử dụng để điều trị chứng buồn nôn và chứng nôn trong pha nôn cấp tính, hoặc trong pha trễ.

Các thuốc được nêu cụ thể trong các phương án cụ thể có thể được sử dụng theo chế độ liều thích hợp bất kỳ, như đã biết rõ trong lĩnh vực này, nhưng trong phương án được ưu tiên netupitant, chất đối kháng 5-HT₃ và steroid dùng qua đường miệng. Liều dùng qua đường miệng được ưu tiên của palonosetron nằm trong khoảng từ khoảng 0,075 đến khoảng 1,0 mg, hoặc từ khoảng 0,25 đến khoảng 0,75 mg, nhưng tốt hơn nếu vào khoảng 0,5 mg. Liều dùng qua đường miệng được ưu tiên của netupitant nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến 500 mg, hoặc từ khoảng 200 đến khoảng 400 mg, nhưng tốt hơn nếu là khoảng 300 mg. Liều được ưu tiên của dexametason là 12 mg dùng qua đường miệng hoặc qua tiêm vào ngày điều trị thứ nhất, và 8 mg dùng qua đường miệng hoặc tiêm vào ngày thứ hai, thứ ba và thứ tư sau khi điều trị.

Cũng cần hiểu rằng netupitant có thể được sử dụng ở dạng tiền dược chất, trong trường hợp đó việc điều trị theo sáng chế sẽ được thực hiện bằng cách tạo ra lượng netupitant trong huyết tương, và trong mỗi trường hợp lượng netupitant trong huyết tương này được tạo ra bằng cách sử dụng tiền dược chất sẽ tương ứng với lượng đạt được bằng cách sử dụng netupitant hoặc muối dược dụng của nó, ở các liều và đường dùng được nêu trong bản mô tả này.

Dược phẩm

Các dược phẩm khác nhau có thể được phát triển mà sử dụng hỗn hợp được nêu trong bản mô tả này. Dược phẩm này có thể được sử dụng bằng đường dùng thích hợp bất kỳ, ví dụ, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, hoặc trong tĩnh mạch, ở dạng lỏng hoặc rắn.

Cách dùng được ưu tiên của hoạt chất là tiêm và/hoặc dùng qua đường miệng. Các dược phẩm này thường bao gồm chất pha loãng trợ hoặc chất mang ăn được. Chúng có

thể được bao trong viên nang gelatin (để dùng qua đường miệng) hoặc được dập thành viên nén (để dùng qua đường miệng hoặc dùng trong khoang miệng) hoặc được bào chế thành viên ngậm dẹt (để dùng trong khoang miệng). Để thực hiện việc này, hoạt chất có thể được kết hợp với tá dược và được dùng dưới dạng viên nén, viên ngậm dẹt, hoặc viên nang. Chất liên kết tương thích về mặt dược lý, và/hoặc nguyên liệu phụ trợ có thể được bao gồm dưới dạng một thành phần của dược phẩm.

Viên nén, viên tròn, viên nang, viên ngậm dẹt và các dạng tương tự có thể chứa thành phần bất kỳ trong số các thành phần sau, hoặc hợp chất có bản chất tương tự: chất kết dính như xenluloza vi tinh thể, gôm tragacanth hoặc gelatin; tá dược như tinh bột hoặc lactoza, chất gây rã như axit alginic, Primogel, hoặc tinh bột ngô; chất bôi trơn như magie stearat hoặc Sterot; chất gây trượt như silic dioxit dạng keo; chất tạo ngọt như sucroza hoặc sacarin; hoặc chất tạo hương như bạc hà, metyl salixylat, hoặc chất tạo hương cam. Khi dược phẩm dạng liều đơn vị là viên nang, nó có thể chứa, ngoài các nguyên liệu nêu trên, chất mang lỏng như dầu béo. Ngoài ra, dược phẩm dạng liều đơn vị có thể chứa các nguyên liệu khác nhau mà làm thay đổi dạng vật lý của liều đơn vị, ví dụ, các lớp chất bao đường, sen lắc, hoặc chất tan trong ruột khác.

Các hợp chất có thể được sử dụng dưới dạng một thành phần của cốm ngọt, hỗn dịch, si rô, viên nhện, màng phân rã qua đường miệng, viên nén phân rã qua đường miệng, kẹo nhai. Si rô có thể chứa, ngoài các hoạt chất, sucroza làm chất tạo ngọt và một số chất bảo quản nhất định, các phẩm nhuộm và chất tạo màu và chất tạo hương.

Dung dịch hoặc hỗn dịch được dùng để tiêm có thể bao gồm các thành phần sau: chất pha loãng vô trùng như nước để tiêm, dung dịch nước muối, dầu cố định, polyetylen glycol, glyxerin, propylen glycol hoặc các dung môi tổng hợp khác; chất kháng khuẩn như rượu benzylic hoặc metyl paraben; các chất chống oxy hóa như axit ascorbic hoặc natri bisulfit; các chất càn hóa như axit etylenđiamintetraaxetic; chất đệm như axetat, xitrat hoặc phosphat và chất điều chỉnh tính trương lực như natri clorua, manitol và dextroza. Dược phẩm tiêm có thể được đựng trong ống thuốc tiêm, xy lanh dùng một lần hoặc lọ nhỏ đa liều làm từ thủy tinh hoặc chất dẻo.

Thuốc dạng liều kết hợp dùng qua đường miệng

Như được mô tả trên đây, sáng chế đề xuất thuốc dạng liều kết hợp linh hoạt dùng qua đường miệng của palonosetron và netupitant mà có thể được thay đổi dễ dàng theo mục đích điều trị, và không gặp phải vấn đề về độ ổn định và phân hủy. Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất viên nang để sử dụng qua đường miệng được chứa trong vỏ ngoài cứng mà chứa một hoặc nhiều viên nén netupitant và một hoặc nhiều viên nang gel mềm palonosetron. Tốt hơn nếu tất cả (các) viên nang và viên nén và (các) viên nang gel mềm hoàn thiện chứa trong vỏ viên nang được bào chế dưới dạng thuốc dạng liều giải phóng tức thì.

Mặc dù netupitant tốt hơn nếu được bào chế ở dạng viên nén rắn, nhưng cần hiểu rằng nó có thể được tạo thành ở dạng rắn bất kỳ thích hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm, ví dụ, viên nén hoặc viên nang (cứng hoặc gel mềm). Theo phương án được ưu tiên, netupitant được bào chế ở dạng viên nén. Số lượng đơn vị netupitant nằm trong thuốc dạng liều kết hợp có thể là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 đến 10, từ 1 đến 5, hoặc từ 1 đến 3. Các đơn vị netupitant nằm trong thuốc dạng liều kết hợp này ở bất cứ đâu đều có thể tạo ra lượng netupitant nằm trong khoảng từ 50 đến 500 mg tính theo tổng lượng, tốt hơn nếu là từ 100 đến 350 mg. Mỗi liều đơn vị netupitant tốt hơn nếu chứa netupitant với lượng từ 50 đến 200 mg, tốt hơn nữa nếu netupitant có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 150 mg, và tốt nhất nếu netupitant có mặt với lượng 100 hoặc 150 mg.

Palonosetron cũng có thể được bào chế thành ở dạng rắn bất kỳ mà thích hợp để sử dụng qua đường miệng, mặc dù tốt hơn nếu nó được bào chế dưới dạng viên nang gel mềm. Ví dụ không giới hạn về viên nang gel mềm palonosetron thích hợp theo sáng chế, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các viên nang gel mềm nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2008/049552. Số lượng đơn vị palonosetron nằm trong thuốc dạng liều kết hợp có thể nằm trong khoảng từ, ví dụ, từ 1 đến 5, từ 1 đến 3 hoặc chỉ là 1. Mỗi trong số các đơn vị palonosetron này nằm trong thuốc dạng liều kết hợp nêu trên ở bất cứ đâu đều có thể tạo ra lượng palonosetron với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5,0 mg, tốt hơn nếu palonosetron với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0 mg tính theo tổng lượng. Mỗi đơn vị palonosetron sẽ tốt hơn nếu chứa palonosetron có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0 mg, tốt nhất nếu palonosetron với lượng là 0,25, 0,5, 0,75 hoặc 1,0 mg.

Fig.1 minh họa một phương án ví dụ về thuốc dạng liều kết hợp dùng qua đường miệng chứa palonosetron và netupitant. Thuốc dạng liều 10 bao gồm hai mảnh vỏ ngoài cứng mà bao gồm thân 20 và nắp 22. Thuốc dạng liều 10 chứa một viên nang gel mềm palonosetron 30 (tốt hơn nếu chứa 0,5 mg palonosetron) và ba viên nén netupitant 40 (mỗi viên tốt hơn nếu chứa 100 mg netupitant).

Vỏ ngoài cứng

Vỏ ngoài cứng theo sáng chế có thể được làm từ nguyên liệu được dụng bất kỳ mà tan trong dịch dạ dày. Nguyên liệu được ưu tiên để dùng làm vỏ ngoài cứng bao gồm, ví dụ, gelatin, xenluloza, tinh bột, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Theo phương án cụ thể của sáng chế, vỏ ngoài cứng có khả năng thấm oxy tối đa. Tốt hơn nếu, khả năng thấm oxy nhỏ hơn khoảng $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$, $5,0 \times 10^{-5}$, hoặc thậm chí $2,0 \times 10^{-5}$ ml·cm/(cm²·24 giờ.atm).

Vỏ ngoài cứng có thể có kết cấu liên tục. Theo cách khác, vỏ ngoài cứng có thể là viên nang cứng hai mảnh.

Viên nang gel mềm

Viên nang gel mềm được dùng cho palonosetron tốt hơn nếu bao gồm vỏ ngoài mềm và chế phẩm lỏng điền đầy bên trong chứa palonosetron hydroclorua. Ví dụ không giới hạn về viên nang gel mềm palonosetron thích hợp theo sáng chế, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các viên nang nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2008/049552.

Vỏ ngoài mềm của viên nang gel mềm có thể chứa loại nguyên liệu bất kỳ mà tan trong dịch dạ dày. Nguyên liệu được ưu tiên dùng làm vỏ ngoài mềm bao gồm, ví dụ, gelatin, xenluloza, tinh bột, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Viên nang gel mềm này còn có thể bao gồm tá dược tạo vỏ như glycerin, sorbitol, và chất tạo màu/chất làm mờ như titan dioxit. Viên nang gel mềm còn có thể bao gồm dung môi như nước tinh khiết. Theo phương án cụ thể của sáng chế, vỏ ngoài có khả năng thấm oxy tối đa, tốt hơn nếu không lớn hơn $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$, $5,0 \times 10^{-5}$, hoặc thậm chí $2,0 \times 10^{-5}$ ml·cm/(cm²·24 giờ.atm). Các viên nang gel mềm thích hợp bao gồm vỏ viên nang gelatin hình ô van cỡ 1,5 hình được Catalent Pharma Solutions sản xuất.

Chế phẩm điền đầy tốt hơn nếu cấu tạo chủ yếu từ một hoặc nhiều thành phần ưa béo với lượng nằm trong khoảng từ 50% khối lượng đến 99% khối lượng, tốt hơn nếu là từ 75% khối lượng đến 98% khối lượng. Các thành phần ưa béo được ưu tiên bao gồm, ví dụ, mono- và di-glyxerit của axit béo, cụ thể là bao gồm mono- và di-glyxerit của axit capryl/capric. Chế phẩm lỏng điền đầy này cũng có thể chứa glyxerin, tốt hơn nếu là với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 15% khối lượng, tốt hơn nữa nếu là từ 2 đến 10% khối lượng. Theo một phương án được ưu tiên, cả vỏ và chế phẩm lỏng điền đầy bên trong đều chứa glyxerin. Theo phương án được ưu tiên khác, chế phẩm lỏng điền đầy bên trong bao gồm palonosetron dưới dạng palonosetron hydroclorua với lượng khoảng 0,25, 0,50, 0,75 mg, hoặc lớn hơn.

Chế phẩm lỏng điền đầy có thể bao gồm các thành phần khác nhau để hỗ trợ việc di chuyển palonosetron từ thuốc dạng liều đến dịch dạ dày-ruột của dải dạ dày-ruột, vì vậy palonosetron có thể được hấp thụ dễ dàng hơn vào dòng máu. Ví dụ, chế phẩm lỏng điền đầy có thể chứa chất hoạt động bề mặt, tối ưu với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 6% khối lượng, từ 0,5% khối lượng đến 5% khối lượng, hoặc từ 1,0% khối lượng đến 3,0% khối lượng. Chế phẩm lỏng điền đầy tốt hơn nếu là bao gồm nhiều hơn 0,1, 0,5, hoặc 1,0% khối lượng chất hoạt động bề mặt, và ít hơn 10, 8, 5, 4, hoặc thậm chí 4% khối lượng chất hoạt động bề mặt. Chất hoạt động bề mặt được đặc biệt ưu tiên là polyglyxeryl oleat.

Theo cách khác hoặc ngoài ra, thành phần hỗ trợ việc di chuyển trong viên nang được điền đầy chế phẩm lỏng có thể bao gồm nước mà tạo thành một pha duy nhất hoặc tạo ra vi nhũ tương với thành phần lỏng khác trong chất nền tá dược. Hỗn hợp chế phẩm lỏng điền đầy tốt hơn nếu chứa từ 0,05% khối lượng đến 30% khối lượng nước, từ 1% khối lượng đến 20% khối lượng nước, hoặc từ 2% khối lượng đến 10% khối lượng nước. Chế phẩm lỏng điền đầy này tốt hơn nếu chứa nhiều hơn 0,1, 0,5 hoặc 1,0% khối lượng nước, và ít hơn 20, 15, 10, 8 hoặc 5% khối lượng nước.

Hoạt chất, mà tốt hơn nếu là palonosetron hydroclorua, tốt hơn nếu có mặt trong hỗn hợp chế phẩm lỏng điền đầy với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10,0% khối lượng, từ 0,05 đến 5,0% khối lượng, hoặc từ 0,1% khối lượng đến 2,0% khối lượng. Theo

cách khác, được phẩm đặc biệt ổn định được phát hiện thấy khi nồng độ palonosetron lớn hơn 0,3%, tốt hơn nếu là ở nồng độ không lớn hơn 1% khối lượng.

Viên nén

Viên nén theo sáng chế có thể chứa netupitant có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 95% khối lượng, và tốt hơn nếu là từ 60 đến 80% khối lượng. Ngoài ra, viên nén có thể chứa chất pha loãng, chất gây rã, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính, chất gây trượt, và/hoặc chất bôi trơn. Theo phương án cụ thể, viên nén bao gồm xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% khối lượng. Xenluloza vi tinh thể có thể đóng vai trò làm chất pha loãng và chất gây rã, và tốt hơn nếu chiếm 15% khối lượng viên nén. Chất gây rã thích hợp khác là natri croscarmelloza, mà có thể có mặt trong viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng, tốt hơn nếu là 2% khối lượng.

Chất kết dính thích hợp để sử dụng trong viên nén là polyvinylpyrrolidon, mà có thể có mặt trong viên nén với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% khối lượng viên nén, và tốt hơn nếu là 5% khối lượng. Chất gây trượt thích hợp để sử dụng trong viên nén là silic dioxid dạng keo, mà có thể có mặt trong viên nén với lượng bằng 2% khối lượng. Chất bôi trơn thích hợp để sử dụng trong viên nén bao gồm natri stearyl fumarat và magie stearat, mà có thể có mặt trong viên nén với lượng bằng 0,7% khối lượng và 0,35% khối lượng, tương ứng.

Sử dụng thuốc dạng liều kết hợp dùng qua đường miệng

Sáng chế còn mô tả thuốc dạng liều theo sáng chế để điều trị chứng nôn bao gồm bước cho bệnh nhân bị nôn, hoặc có nguy cơ bị nôn, dùng qua đường miệng thuốc dạng liều theo sáng chế. Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng nôn bằng cách dùng một hoặc nhiều thuốc dạng liều được nêu trong bản mô tả này. Thuốc dạng liều này tốt hơn nếu được sử dụng ngay trước sự kiện gây nôn (tức là không muộn hơn 2 giờ trước sự kiện này). Nôn có thể là nôn pha cấp tính (tức là nôn trong vòng khoảng 24 giờ sau khi có sự kiện gây nôn), hoặc nôn trễ (tức là chứng nôn xuất hiện sau pha cấp tính, nhưng trong bảy, sáu, năm hoặc bốn ngày kể từ khi có sự kiện gây nôn). Nôn có thể tạo thành chứng buồn nôn và chứng nôn do hóa trị ("CINV") gây ra, do hóa trị có khả năng gây nôn vừa phải hoặc cao, chứng buồn nôn và chứng nôn do xạ trị

(“RINV”) gây ra, hoặc chứng buồn nôn và chứng nôn sau khi phẫu thuật (“PONV”) gây ra.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trừ khi có chỉ dẫn khác, phần sẽ là phần theo khối lượng, nhiệt độ là °C hoặc ở nhiệt độ trong phòng, và áp suất là ở hoặc gần áp suất khí quyển.

Ví dụ 1 – Bào chế dược phẩm dạng liều dùng qua đường miệng

Theo phương án được ưu tiên, hỗn hợp được sử dụng ở dưới dạng liều viên nang dùng qua đường miệng, trong đó viên nang chứa một hoặc nhiều viên nang gel mềm chứa palonosetron và một hoặc nhiều viên nén cứng chứa netupitant. Bảng 1 dưới đây mô tả công thức bào chế tiêu biểu của viên nang gel mềm chứa 0,5 mg palonosetron, thích hợp để lồng vào vỏ ngoài cứng này.

BẢNG 1: CÔNG THỨC BÀO CHẾ GEL MỀM TIÊU BIỂU

Thành phần	Lượng xấp xỉ (mg/Viên nang)	Chức năng
<i>Dung dịch điền đầy</i>		
Palonosetron HCl	0,56 ¹	Hoạt chất
Mono- và di-glyxerit của axit capryl/capric (Capmul MCM)	62,19	Dung môi dẫn thuốc
Glyxerin, khan, USP/Ph Eur	3,37	Chất dẻo hoá
Polyglyxeryl oleat (Plurol Oleique CC 497)	0,87	Chất hoạt động bề mặt
Nước tinh khiết, USP/Ph Eur	2,94	Đồng dung môi

Hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), NF/Ph Eur	0,07	Chất chống oxy hóa
Nitơ	-	
Khối lượng đầy theo lý thuyết	70,00 mg	
<i>Vỏ viên nang Gelatin, cỡ 1,5 hình ô van (Catalent Pharma Solutions)²</i>		
Gelatin (loại 195), NF/Ph Eur	-	Vỏ
Hỗn hợp Sorbitol chuyên dụng/Glyxerin 50/50	-	Chất dẻo hoá
Titan dioxit, USP/Ph Eur	-	Chất tạo màu/Chất làm mờ
Nước tinh khiết, USP/Ph Eur	-	Dung môi

¹Tương ứng với 0,50 mg dạng bazơ tự do

²Thành phần định lượng của vỏ viên nang độc quyền thuộc về Catalent Pharma Solutions

Bảng 2 dưới đây mô tả công thức bào chế tiêu biểu cho viên nén chứa 100 mg netupitant, thích hợp để lồng vào vỏ cứng.

BẢNG 2: CÔNG THỨC BÀO CHẾ VIÊN NÉN TIÊU BIỂU

Thành phần	Lượng xấp xỉ (mg/Viên nén)	Chức năng
Netupitant, đã nghiền nhỏ	100	Hoạt chất
Xenluloza vi tinh thể pH 101	20,5	Chất pha loãng và chất gây rã
Este sucroza và axit lauric	10,0	Chất hoạt động bề mặt

Polyvinilpyrrolidon K30	7,0	Chất kết dính
Natri croscarmelloza	3,0	Chất gây rã
Silic dioxit dạng keo	3,0	Chất gây trượt
Natri Stearyl Fumarat	1,0	Chất bôi trơn
Magie Stearat	0,5	Chất bôi trơn
Tổng khối lượng	145 mg	

Ví dụ 2 – Dược động học của thuốc dạng liều kết hợp

Mục đích

Ảnh hưởng của palonosetron đến dược động học (PK) của netupitant và ảnh hưởng của netupitant đến PK của palonosetron được đánh giá trên các tình nguyện viên khỏe mạnh.

Phương pháp

Nghiên cứu chéo 3 chiều mở, ngẫu nhiên được tiến hành. Mỗi đối tượng tham gia trong 3 giai đoạn điều trị, mỗi giai đoạn kết thúc trong khoảng 12 ngày (từ ngày 1 đến ngày 11). Các giai đoạn điều trị được cách nhau bởi một giai đoạn không điều trị không ít hơn 14 ngày (nằm giữa ngày 1 của 2 giai đoạn điều trị liên tiếp bất kỳ).

Các chế độ điều trị sau đây được nghiên cứu:

Điều trị A: 450 mg netupitant dùng qua đường miệng được sử dụng dưới dạng liều đơn là ba viên nang 150 mg.

Điều trị B: 0,75 mg palonosetron dùng qua đường miệng và 450 mg netupitant dùng qua đường miệng được sử dụng đồng thời dưới dạng ba viên nang 150 mg netupitant sau đó là 1 viên nang 0,75 mg palonosetron.

Điều trị C: 0,75 mg palonosetron dùng qua đường miệng được sử dụng dưới dạng liều đơn là một viên nang 0,75 mg.

Các liều nêu trên được sử dụng trong điều kiện nhịn ăn. Các đối tượng nhịn ăn qua đêm trong khoảng 10 giờ. Tuy nhiên, nước được cho phép uống đến 1 giờ trước khi dùng thuốc. Việc nạp thức ăn được cho phép 4 giờ sau khi dùng thuốc, và nước được dùng tùy thích 1 giờ sau khi dùng thuốc.

Các thuốc dạng liều được dùng cho đối tượng ở tư thế vị trí đứng thẳng. Các đối tượng giữ nguyên ở tư thế đứng thẳng trong 4 giờ sau khi dùng thuốc. Viên nang được nuốt nguyên vẹn với 250ml nước vôi ở nhiệt độ trong phòng. Quá trình lấy mẫu máu PK được thực hiện lặp lại (đối với netupitant và/hoặc palonosetron).

Kết quả

Biến số PK chính được đánh giá đối với netupitant và palonosetron là nồng độ thuốc lớn nhất trong huyết tương quan sát được ($C_{\text{lớn nhất}}$), diện tích dưới đường cong của nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian tính từ thời điểm 0 đến thời điểm lấy mẫu cuối cùng định lượng có thể (t) (AUC_{0-t}), và diện tích dưới đường cong của nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian tính từ thời gian không đến vô cùng ($AUC_{0-\text{vô cùng}}$). Biến số PK thứ cấp được đánh giá là thời gian bán thải cuối ($t_{1/2,z}$), và thời điểm mà tại đó nồng độ thuốc lớn nhất trong huyết tương được quan sát thấy ($t_{\text{lớn nhất}}$). Kết quả được nêu trong Bảng 3 và 4 dưới đây, cũng như các Fig.2 và Fig.3.

Bảng 3: Tóm tắt các thông số dược động học của netupitant

Thông số	Netupitant 450 mg	Palonosetron 0,75 mg + Netupitant 450 mg
AUC_{0-t} [giờ* $\mu\text{g/L}$]	22808 (7270)	22775 (10064)
$AUC_{0-\text{vô cùng}}$ [giờ* $\mu\text{g/L}$]	25927 (10156)	26241 (13219)
$C_{\text{lớn nhất}}$ [$\mu\text{g/L}$]	650,2 (257,8)	659,7 (325,7)

$t_{\text{lớn nhất}}$ (giờ)	4,50 (3,00; 24,00)	4,50 (3,00; 23,95)
$T_{1/2,z}$ (giờ)	71,81 (37,10; 261,61)	78,31 (50,17; 196,13)

Giá trị trung bình và SD được thể hiện, ngoại trừ $t_{\text{lớn nhất}}$ và $T_{1/2}$, trong đó giá trị trung bình và khoảng giá trị được thể hiện.

Như có thể thấy trong Bảng 4 dưới đây, palonosetron thể hiện profin được động học tốt hơn khi được kết hợp với Netupitant so với khi được sử dụng dưới dạng liều đơn palonosetron, ví dụ, AUC lớn hơn, $C_{\text{lớn nhất}}$ lớn hơn, $t_{\text{lớn nhất}}$ ngắn hơn (trung bình $t_{\text{lớn nhất}}$ bằng 0,5 giờ ngắn hơn sau khi dùng palonosetron kết hợp với netupitant), và $t_{1/2,z}$ lâu hơn.

Bảng 4: Tóm tắt các thông số dược động học palonosetron

Thông số	Palonosetron 0,75 mg	Palonosetron 0,75 mg + Netupitant 450 mg
AUC_{0-t} [giờ* $\mu\text{g/L}$]	67415 (19554)	74230 (24866)
AUC_0 vô cùng [giờ* $\mu\text{g/L}$]	70813 (20415)	77254 (25402)
$C_{\text{lớn nhất}}$ [$\mu\text{g/L}$]	1638,4 (415,5)	1863,1 (487,1)
$t_{\text{lớn nhất}}$ (giờ)	5,02 (4,00; 8,00)	4,50 (3,00; 6,02)
$T_{1/2,z}$ (giờ)	34,73 (19,61; 70,46)	36,91 (20,23; 56,08)

Giá trị trung bình và SD được thể hiện, ngoại trừ $t_{\text{lớn nhất}}$ và $t_{1/2}$, trong đó giá trị trung bình và khoảng giá trị được thể hiện.

Ví dụ 3: Nghiên cứu tương tác thuốc netupitant + dexametason

Ảnh hưởng của netupitant đến dược động học của dexametason được dùng qua đường miệng được đánh giá trong nghiên cứu này. Nghiên cứu này là nghiên cứu giao nhau 3 giai đoạn, mở, ngẫu nhiên sử dụng thiết kế Latin Square không hoàn chỉnh trong đó các đối tượng chỉ được cho dùng dexametason, hoặc dùng 100 mg, 300 mg hoặc 450 mg netupitant qua đường miệng cùng với dexametason. Netupitant được cho dùng qua

đường miệng chỉ vào ngày 1. Chế độ dexametason đối với mỗi lần điều trị là 20 mg qua đường miệng vào ngày 1, sau đó là 8 mg qua đường miệng cứ mỗi 12 giờ từ ngày 2 đến ngày 4. Mười chín đối tượng (12 nam và 7 nữ) hoàn thành nghiên cứu (tức là, tất cả 3 giai đoạn điều trị).

Nồng độ trung bình trong huyết tương của dexametason cao hơn khi dexametason được đồng sử dụng với netupitant (Fig.4). Giá trị này tăng phụ thuộc vào mức tiếp xúc của netupitant.

AUC_{0-24} (Ngày 1) của dexametason lần lượt tăng lên 1,5, 1,7 và 1,8 lần khi đồng sử dụng với 100, 300 và 450 mg netupitant. AUC_{24-36} (Ngày 2) của dexametason tăng lên 2,1, 2,4 và 2,6 lần và AUC_{84-108} và AUC_{84} vô cùng (Ngày 4) lần lượt tăng lên 1,7, 2,4 và 2,7 lần, khi đồng sử dụng với 100, 300 đến 450 mg netupitant. $C_{lớn nhất}$ của Dexametason vào ngày 1 chỉ bị ảnh hưởng đôi chút bởi việc đồng sử dụng netupitant (tăng lên 1,1 lần khi sử dụng đồng thời với 100 đến 300 mg netupitant tương ứng và tăng lên 1,2 lần khi được sử dụng đồng thời với 450 mg netupitant). $C_{lớn nhất}$ vào ngày 2 và ngày 4 tăng lên khoảng 1,7 lần ở các đối tượng đã sử dụng netupitant. $C_{nhỏ nhất}$ của Dexametason vào ngày 2-4 lần lượt tăng lên khoảng 2,8, 4,3 và 4,6 lần khi đồng sử dụng với 100, 300 và 450 mg netupitant. Điều này thể hiện rõ ràng rằng việc sử dụng netupitant cùng với dexametason làm tăng độ sinh khả dụng của dexametason và cung cấp cửa sổ trị liệu của dexametason tốt hơn.

Ví dụ 4: Nghiên cứu sự chiếm giữ thụ thể pet netupitant

Đây là nghiên cứu chụp xạ hình cắt lớp positron (PET) nhãn mở ngẫu nhiên sử dụng ^{11}C -GR205171 chất tạo vết ở 6 tình nguyện viên nam khỏe mạnh (2 người cho mỗi mức liều) nhận các liều đơn của netupitant (100, 300 hoặc 450 mg) để nghiên cứu độ chiếm giữ thụ thể NK_1 ở não người, và để xác định mối quan hệ giữa nồng độ trong huyết tương của netupitant và mức chiếm giữ thụ thể NK_1 (RO).

NK_1 -RO cao dự kiến (90% hoặc cao hơn) gần với $C_{lớn nhất}$ mong đợi (6 giờ sau khi dùng thuốc) đạt được ở thể vân, vỏ thùy chẩm, vỏ thùy trán và vùng vành cung vỏ não trước ở 3 trong số 6 đối tượng mà 1 đối tượng đã nhận 300 mg và 2 đối tượng đã nhận 450 mg netupitant dưới dạng liều đơn qua đường miệng.

Tất cả các liều đều thể hiện khoảng thời gian phong bế thụ thể NK_1 tương đối dài và mức giảm theo thời gian phụ thuộc liều. Trong nhóm liều 100 mg, 4 trong số 6 vùng vẫn có NK_1 -RO trung bình cao hơn 70% tại thời điểm 96 giờ sau khi dùng thuốc. Trong nhóm liều cao nhất (450 mg), 5 trong số 6 vùng có NK_1 -RO trung bình bằng 80% hoặc cao hơn ở 96 giờ sau khi dùng thuốc. So sánh các kết quả từ các nhóm liều (100 mg, 300 mg và 450 mg) thấy rằng NK_1 -RO có mức tăng theo việc tăng liều netupitant ổn định nhưng thấp. (Fig.5)

Ví dụ 5: Nghiên cứu hiệu quả lâm sàng

Thử nghiệm pha 2 đánh giá ba liều đơn của netupitant được kết hợp với palonosetron và dexametason so với khi chỉ dùng một mình palonosetron và dexametason để thu được thông tin khoảng liều lượng cho netupitant được dùng cùng với palonosetron dùng qua đường miệng ở nhóm bệnh nhân CINV.

Mục đích của nghiên cứu này là để so sánh hiệu lực và độ an toàn của ba liều đơn dùng qua đường miệng của netupitant được kết hợp với palonosetron dùng qua đường miệng và được dùng cùng với dexametason, so với việc chỉ dùng palonosetron qua đường miệng, cùng với dexametason (không dùng cùng với netupitant) để ngăn ngừa chứng buồn nôn và chứng nôn do hóa trị có khả năng gây nôn mạnh (HEC) gây ra. Chế độ dùng aprepitant qua đường miệng được phê chuẩn bởi FDA được cho dùng cùng với ondansetron và dexametason trong tĩnh mạch được bao gồm trong nghiên cứu dưới dạng hoạt chất so sánh nhằm mục đích thăm dò. Liều 0,5 mg palonosetron dùng qua đường miệng đã được FDA phê chuẩn sẽ được sử dụng cho mỗi nhóm điều trị thích hợp trong nghiên cứu này.

Nghiên cứu này là nghiên cứu phân tầng, nhóm song song, giả đôi, mù kép, ngẫu nhiên, đa tâm. Bệnh nhân thích hợp được chọn ngẫu nhiên (phân tầng theo giới tính) vào một trong số các nhóm điều trị sau đây:

Nhóm 1 – 0,5 mg palonosetron dùng qua đường miệng vào ngày 1 (với chế độ dùng chuẩn cho dexametason dùng qua đường miệng: 20 mg vào ngày 1 và 8 mg BID từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 4).

Nhóm 2 – 100 mg netupitant dùng qua đường miệng cộng với 0,5 mg palonosetron dùng qua đường miệng vào ngày 1 (với chế độ dexametason dùng qua đường miệng được điều chỉnh*: 12 mg vào ngày 1 và 8 mg mỗi ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 4).

Nhóm 3 – 200 mg netupitant dùng qua đường miệng cộng với 0,5 mg palonosetron dùng qua đường miệng vào ngày 1 (với chế độ dexametason dùng qua đường miệng được điều chỉnh *: 12 mg vào ngày 1 và 8 mg mỗi ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 4).

Nhóm 4 – 300 mg netupitant dùng qua đường miệng cộng với 0,5 mg palonosetron dùng qua đường miệng vào ngày 1 (với chế độ dexametason được điều chỉnh*: 12 mg vào ngày 1 và 8 mg mỗi ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 4).

Nhóm 5 – 125 mg aprepitant dùng qua đường miệng cộng với 32 mg ondansetron dùng trong tĩnh mạch (đều vào ngày 1) sau đó 80 mg aprepitant dùng qua đường miệng vào ngày 2 và ngày 3, (tất cả với chế độ dexametason dùng qua đường miệng được điều chỉnh: 12 mg vào ngày 1 và 8 mg mỗi ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 4).

Ngoài ra, Nhóm 6 được thêm vào phân tích để so sánh, dựa trên các kết quả được thông báo trong tài liệu: Grunberg et al, Support Cancer Care (2009) 17:589-594:

Nhóm 6 – 285 mg aprepitant dùng qua đường miệng cộng với 20 mg dexametason dùng qua đường miệng cộng với 0,2 mg palonosetron dùng trong tĩnh mạch (tất cả vào ngày 1) sau đó là 80 mg aprepitant dùng qua đường miệng.

Điểm kiểm tra hiệu lực chính là tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (được xác định dưới dạng các giai đoạn không gây nôn, không điều trị cấp cứu) trong vòng 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị có khả năng gây nôn mạnh. Điểm kiểm tra hiệu lực phụ là:

- Đáp ứng hoàn toàn trong khoảng thời gian 0-24 giờ (pha cấp tính); và trong khoảng 25-120 giờ (pha trễ);
- Bảo vệ hoàn toàn (được xác định là không nôn, không phải điều trị cấp cứu đầu tiên, chứng buồn nôn không đáng kể); kiểm soát toàn bộ (được xác định là trị liệu

không nôn, không phải điều trị cấp cứu và không có chứng buồn nôn); Không có chứng buồn nôn (VAS lớn nhất <5 mm); chứng buồn nôn không đáng kể (VAS lớn nhất <25 mm); không điều trị cấp cứu đầu tiên; không nôn. Điểm kiểm tra hiệu lực này được đánh giá trong khoảng thời gian 0-120 giờ (toàn bộ), pha cấp tính và pha trễ.

- Thời điểm chuyển sang giai đoạn nôn đầu tiên, thời điểm cần điều trị cấp cứu đầu tiên, thời điểm việc điều trị không cho tác dụng (dựa trên thời điểm chuyển sang giai đoạn nôn đầu tiên hoặc thời điểm cần điều trị cấp cứu đầu tiên, tùy theo thời điểm nào đến trước);
- Mức độ nghiêm trọng của chứng buồn nôn tính cho toàn bộ thời gian, pha cấp tính và pha trễ;
- Mức độ thỏa mãn hoàn toàn của bệnh nhân đối với việc điều trị chống nôn được xác định bằng VAS cho mỗi khoảng thời gian 24 giờ.

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn được trình bày trong Bảng 5. Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn trong khoảng thời gian từ 0 đến 120 giờ sau khi bắt đầu sử dụng cisplatin là 76,5% trong nhóm chỉ dùng một mình palonosetron và lần lượt là 87,4%, 87,6%, và 89,6% ở nhóm netupitant 100 mg, 200 mg, và 300 mg. Mức chênh lệch so với khi dùng một mình palonosetron lớn hơn 10% (từ 10,9% đến 13,2%). Tất cả các liều của netupitant đều tốt hơn về mặt thống kê so với khi dùng một mình palonosetron (giá trị $p=0,004$ đối với nhóm kết hợp dùng netupitant 300 mg).

BẢNG 5: TỶ LỆ ĐÁP ỨNG HOÀN TOÀN TÍNH CHO TOÀN BỘ THỜI GIAN CHO PHA CẤP TÍNH VÀ PHA TRỄ: NHÓM MFAS

Điểm kiểm tra hiệu lực	Palo dùng một mình (n=136)	Palo + Netu 100 mg (n=135)	Palo + Netu 200 mg (n=137)	Palo + Netu 300 mg (n=135)	Chế độ Aprepitant (N=134)
CR, Toàn bộ thời gian, 0-					

120 giờ					
% bệnh nhân	76,5	87,4	87,6	89,6	86,6
Mức chênh lệch so với khi dùng một mình Palo (%)		10,9	11,1	13,2	10,1
Giá trị p (*)		0,018	0,017	0,004	0,027
CR, Pha cấp tính, 0-24 giờ					
% bệnh nhân	89,7	93,3	92,7	98,5	94,8
Mức chênh lệch so với khi dùng một mình Palo (%)		3,6	3,0	8,8	5,1
Giá trị p (*)		0,278	0,383	0,007	0,114
CR, pha trễ, 25-120 giờ					
% bệnh nhân	80,1	90,4	91,2	90,4	88,8
Mức chênh lệch so với khi dùng một mình Palo (%)		10,2	11,1	10,2	8,7
Giá trị p (*)		0,018	0,010	0,018	0,043

(*) giá trị p từ phép phân tích hồi quy logistic, giá trị p của aprepitant từ phép phân tích hồi quy logistic Post-Hoc.

Bảng 6 tổng hợp các kết quả cho các điểm kiểm tra hiệu lực chính. Trong toàn bộ thời gian, 76,5% bệnh nhân ở nhóm chỉ dùng palonosetron không gặp phải hiện tượng nôn, trong khi đó lần lượt 87,4, 87,6, và 91,1% bệnh nhân không gặp phải hiện tượng nôn ở nhóm kết hợp netupitant 100 mg, 200 mg và 300 mg ($p < 0,05$ đối với tất cả các liều).

BẢNG 6: TỔNG HỢP CÁC KẾT QUẢ CHO CÁC ĐIỂM KIỂM TRA HIỆU LỰC CHÍNH: % BỆNH NHÂN, NHÓM MFAS

Điểm kiểm tra hiệu lực	Palo dùng một mình (n=136)	Palo + Netu 100 mg (n=135)	Palo + Netu 200 mg (n=137)	Palo + Netu 300 mg (n=135)	Chế độ Aprepitant (N=134)	Palo+Aprep 285 mg (N=41) **
Không nôn						
Toàn bộ	76,5	87,4*	87,6*	91,1*	87,3*	
Cấp tính	89,7	93,3	92,7	98,5*	94,8	
Trễ	80,1	90,4*	91,2*	91,9*	89,6*	
Không buồn nôn						
Toàn bộ	95,6	97,8	100	98,5	97,8	
Cấp tính	97,8	99,3	100	100	100	
Trễ	97,1	97,8	100	98,5	97,8	
Không phải điều trị cấp cứu						
Toàn bộ	50,7	54,8	62,0	61,5	58,2	32
Cấp tính	75,0	72,6	77,4	80,0	77,6	59
Trễ	53,7	59,3	65,0	68,1*	60,4	41
Chứng buồn nôn không đáng kể						
Toàn bộ	79,4	80,0	86,1	89,6*	85,8	56

Cấp tính	93,4	94,1	94,2	98,5*	94,0	79
Trễ	80,9	81,5	89,8*	90,4*	88,1	59
Tổng đối chứng						
Toàn bộ	50,0	54,8	61,3	59,3	56,0	
Cấp tính	71,3	71,9	76,6	80,0	74,6	
Trễ	52,2	59,3	65,0*	65,9*	58,2	
Bảo vệ hoàn toàn						
	69,9	76,3	80,3*	83,0*	78,4	51
Toàn bộ						
Cấp tính	87,5	89,6	88,3	97,0*	89,6	76
Trễ	73,5	80,0	87,6*	84,4*	82,1	66

* giá trị $p < 0,05$ so với khi chỉ dùng một mình palonosetron; sự so sánh các giá trị p của aprepitant được tính bằng phép phân tích hồi quy logistic Post-Hoc

** Như được nêu trong tài liệu: Grunberg *et al*, Support Cancer Care (2009) 17:589-594

Ví dụ 7: Kết quả so sánh của chế độ dùng aprepitant

Bảng 8 sau đây nêu các kết quả được quan sát cho chế độ dùng aprepitant, như được nêu trong thông tin quy định được phê chuẩn bởi FDA đối với aprepitant, mà cho thấy, trong số các thông tin khác, aprepitant không có tác dụng đối với chứng buồn nôn. Bảng 7 thể hiện chế độ dùng:

BẢNG 7

Chế độ điều trị	Ngày 1	Ngày từ thứ 2 đến thứ 4
Aprepitant	Aprepitant 125 mg qua đường miệng (PO) Dexametason 12 mg PO Ondansetron 32 mg trong tĩnh mạch	Aprepitant 80 mg PO hằng ngày (chỉ ngày 2 và 3) Dexametason 8 mg PO hằng ngày (buổi sáng)

BẢNG 8

Phần trăm bệnh nhân được điều trị bằng hóa chất gây nôn cao có đáp ứng được chia theo nhóm điều trị và pha nghiên cứu 1 - chu trình 1

ĐIỂM KIỂM TRA	Chế độ Aprepitant (N=260) [†] %	Chế độ điều trị chuẩn (N=261) [†] %	Giá trị p
ĐIỂM KIỂM TRA CHÍNH			
Đáp ứng hoàn toàn			
Toàn bộ [†]	73	52	<0,001
ĐIỂM KIỂM TRA QUY ĐỊNH KHÁC			
Đáp ứng hoàn toàn			
Pha cấp tính [§]	89	78	<0,001
Pha trễ	75	56	<0,001
Đáp ứng hoàn toàn			
Toàn bộ	63	49	0,001

Pha cấp tính	85	75	MS*
Pha trễ ^I	66	52	<0,001
Không nôn			
Toàn bộ	73	55	<0,001
Pha cấp tính	90	79	0,001
Pha trễ	81	59	<0,001
Không buồn nôn			
Toàn bộ	48	44	NS**
Pha trễ	51	48	NS**
Không buồn nôn đáng kể			
Toàn bộ	73	66	NS**
pha trễ	75	69	NS**

[†]N: Số lượng bệnh nhân (lớn hơn 18 tuổi) đã dùng cisplatin, thuốc nghiên cứu, và có ít nhất một kết quả đánh giá hiệu quả sau điều trị.

[‡]Toàn bộ: từ 0 đến 120 giờ sau khi điều trị cisplatin.

[§]Pha cấp tính: từ 0 đến 24 giờ sau khi điều trị cisplatin.

^{||}Pha trễ: từ 25 đến 120 giờ sau khi điều trị cisplatin.

*Không có ý nghĩa thống kê khi được điều chỉnh cho các so sánh nhiều nhóm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thuốc dạng liều được dùng qua đường miệng chứa hỗn hợp của palonosetron và netupitant, hoặc muối dược dụng của chúng, bao gồm:

a) vỏ ngoài;

b) một hoặc nhiều đơn vị netupitant được chứa trong vỏ ngoài nêu trên, mỗi đơn vị này chứa netupitant nêu trên hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều tá dược được dụng; và

c) một hoặc nhiều đơn vị palonosetron được chứa trong vỏ ngoài nêu trên, mỗi đơn vị này chứa palonosetron nêu trên và một hoặc nhiều tá dược được dụng;

trong đó thuốc dạng liều nêu trên chứa hợp chất (3S)-3-[(3aS)-1-oxo- 2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2-yl]-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan-1-olat với lượng không vượt quá 3% khối lượng.

2. Thuốc dạng liều theo điểm 1, trong đó thuốc này chứa khoảng 0,56 mg palonosetron hydroclorua và netupitant có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg, hoặc với lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 400 mg, hoặc khoảng 300 mg.

3. Thuốc dạng liều theo điểm 1 hoặc 2, trong đó một hoặc nhiều đơn vị netupitant nêu trên ở dạng một hoặc nhiều viên nén dùng qua đường miệng, và các đơn vị palonosetron nêu trên ở dạng một hoặc nhiều viên nang gel mềm được dùng qua đường miệng.

4. Thuốc dạng liều theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó mỗi viên nén nêu trên chứa netupitant có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 200 mg, hoặc từ khoảng 100 đến khoảng 150 mg, hoặc khoảng 100 mg.

5. Thuốc dạng liều theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 4, trong đó mỗi viên nang gel mềm nêu trên chứa chế phẩm điền đầy bên trong chứa palonosetron hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,0 mg.

6. Thuốc dạng liều theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 5, trong đó mỗi viên nang gel mềm nêu trên chứa chế phẩm điền đầy bên trong chứa một hoặc nhiều thành phần ưa béo với lượng nằm trong khoảng từ 75 đến 98% khối lượng.

7. Thuốc dạng liều dạng viên nang được dùng qua đường miệng chứa:

a) vỏ ngoài;

b) một hoặc nhiều viên nén được chứa trong vỏ ngoài nêu trên, mỗi viên nén này chứa netupitant hoặc muối được dùng của nó và một hoặc nhiều tá dược được dùng; và

c) một hoặc nhiều viên nang gel mềm được chứa trong vỏ ngoài, mỗi viên nang này chứa palonosetron và một hoặc nhiều tá dược được dùng;

trong đó thuốc dạng liều nêu trên chứa (3S)-3-[(3aS)-1-oxo-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-benzo[*de*] isoquinolin-2-yl]-1-azoniabixyclo[2.2.2]octan-1-olat với lượng không vượt quá 3% khối lượng.

8. Thuốc dạng liều dạng viên nang theo điểm 7, trong đó viên nang này chứa khoảng 0,56 mg palonosetron hydroclorua và netupitant có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg, hoặc từ khoảng 200 đến khoảng 400 mg, hoặc khoảng 300 mg.

9. Thuốc dạng liều dạng viên nang theo điểm 7 hoặc 8, trong đó mỗi viên nang nêu trên chứa netupitant có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 200 mg, hoặc từ khoảng 100 đến khoảng 150 mg, hoặc khoảng 100 mg.

10. Thuốc dạng liều dạng viên nang theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó viên nang gel mềm nêu trên chứa hỗn hợp chế phẩm điền đầy bên trong chứa palonosetron hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,0 mg.

11. Thuốc dạng liều dạng viên nang theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 10, trong đó viên nang gel mềm nêu trên chứa hỗn hợp chế phẩm điền đầy bên trong chứa một hoặc nhiều thành phần ưa béo với lượng nằm trong khoảng từ 75 đến 98% khối lượng.

12. Thuốc dạng liều theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó netupitant và palonosetron được bào chế ở dạng riêng biệt và sau đó được kết hợp lại thành một thuốc dạng liều.

13. Thuốc dạng liều dạng viên nang theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 11, trong đó netupitant và palonosetron được bào chế ở dạng riêng biệt và sau đó được kết hợp lại thành một thuốc dạng liều.

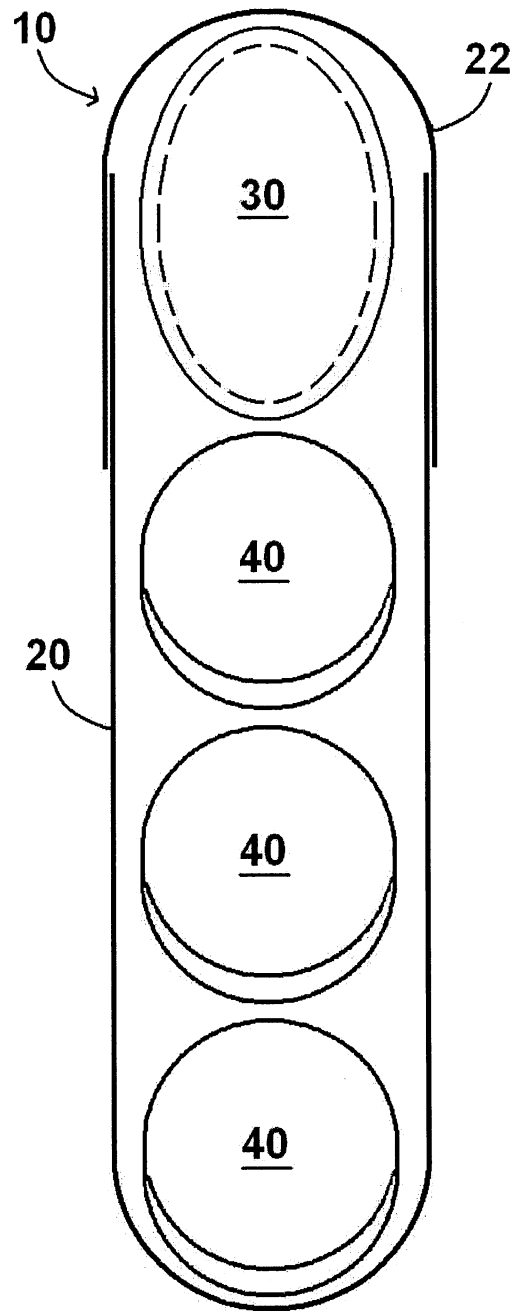


Fig. 1

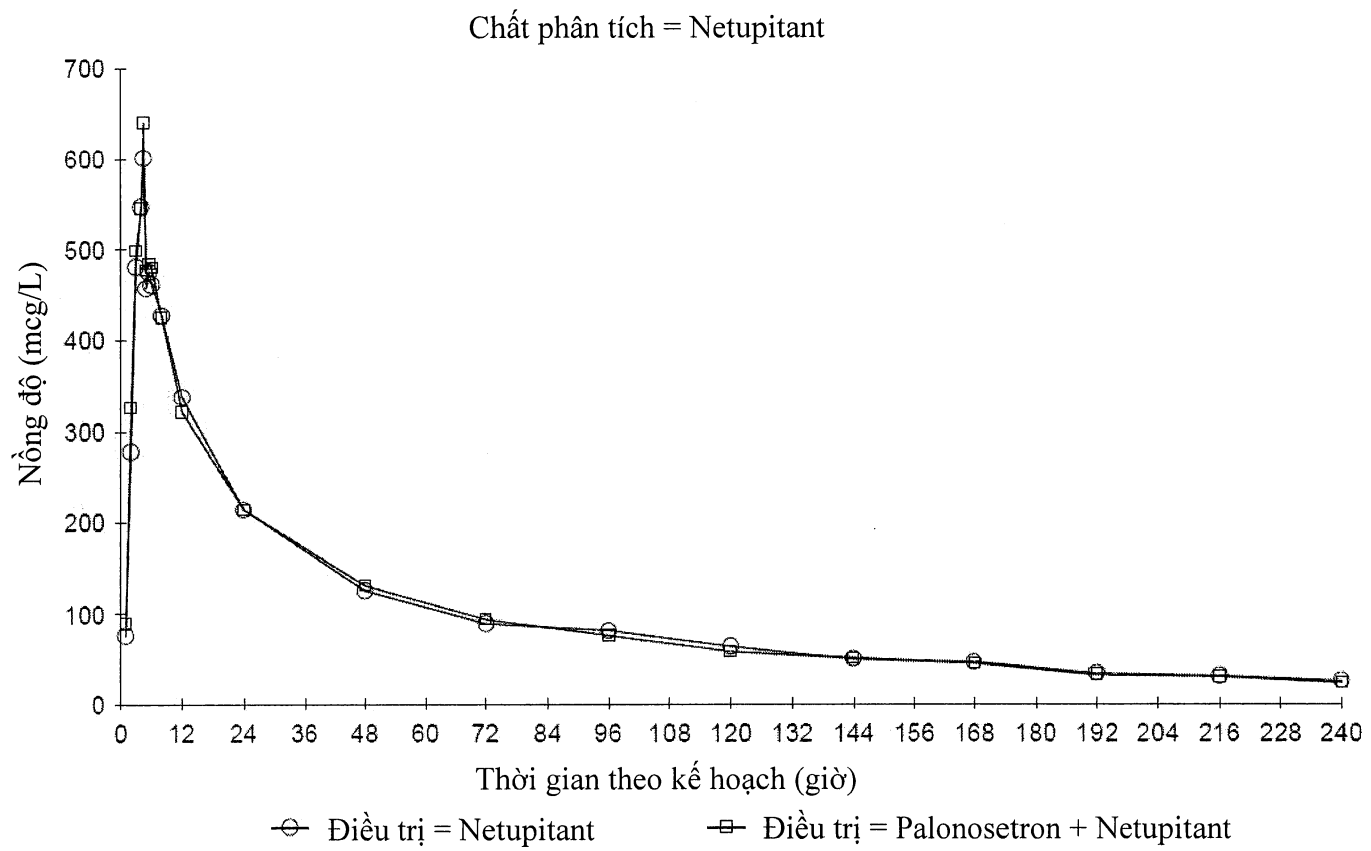
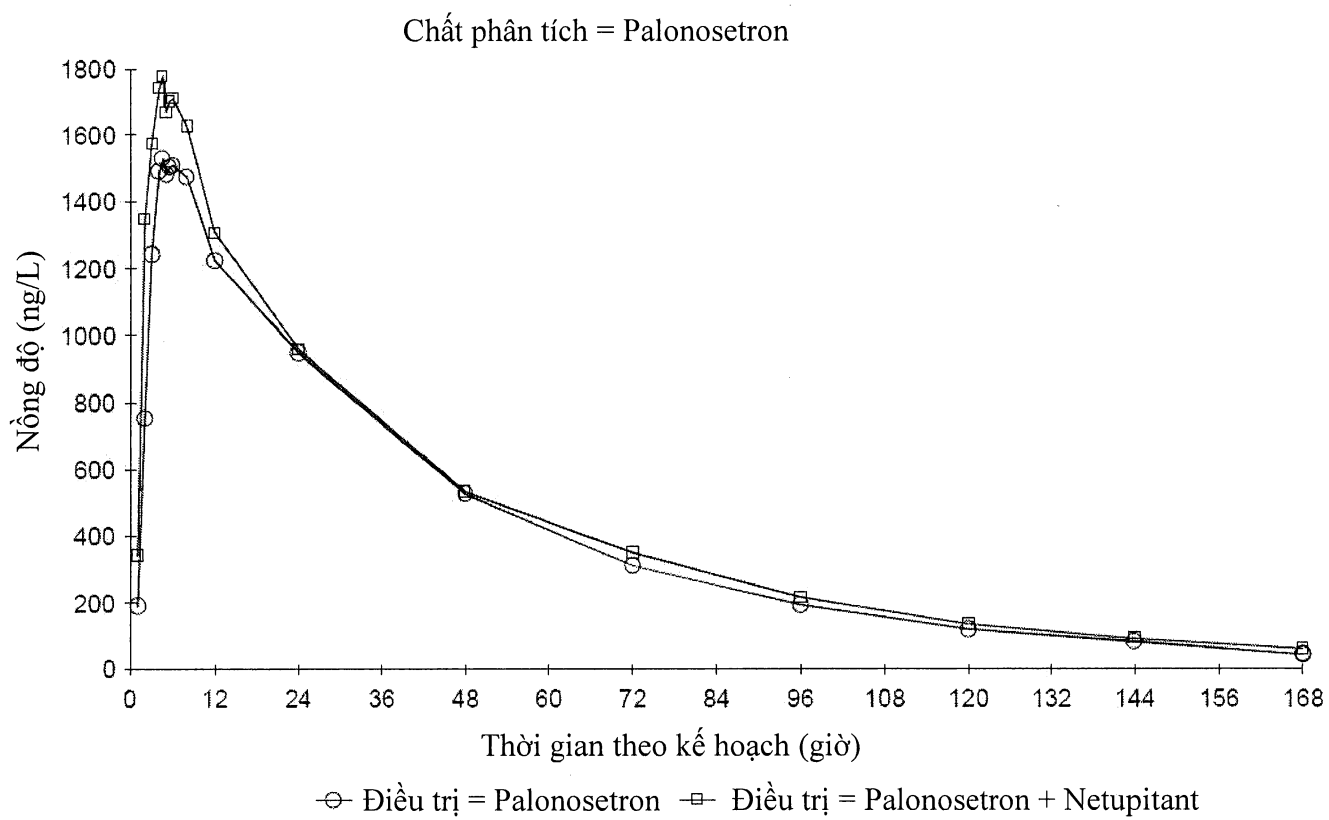
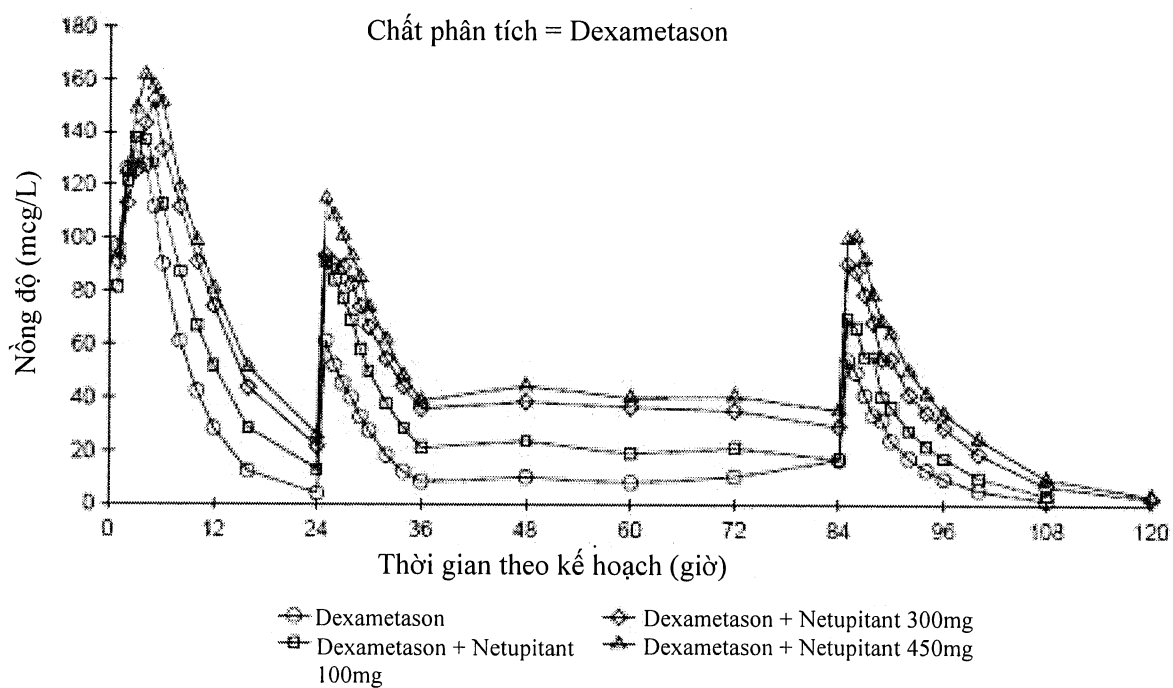


Fig. 2

**Fig. 3**

**Fig. 4**

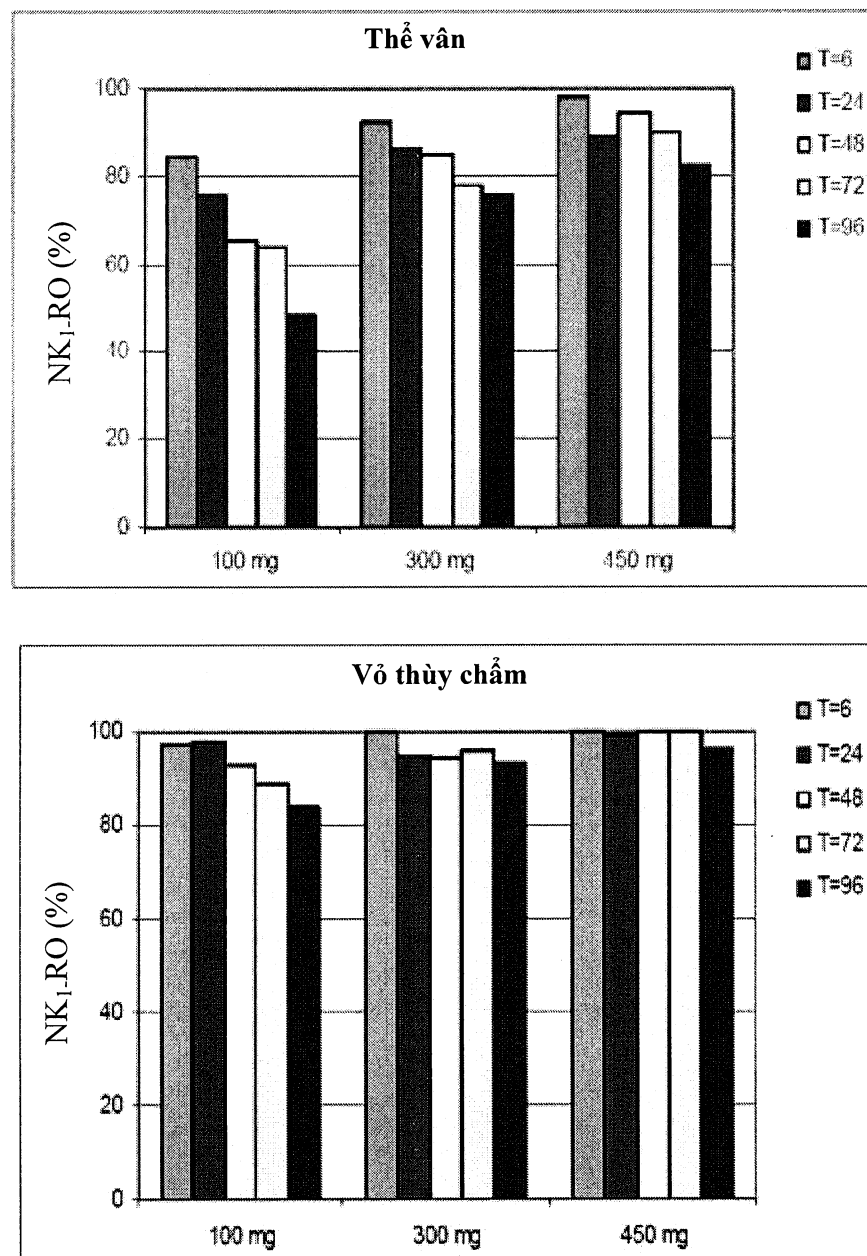


Fig. 5