ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 27710 A1

(51) Cl. internationale :
A61K 9/08; A61K 31/4747

(43) Date de publication :
02.01.2006

---

(21) N° Dépôt :
28440

(22) Date de Dépôt :
12.08.2005

(30) Données de Priorité :
30.01.2003 US 60/444,351

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2004/000888 30.01.2004

(71) Demandeur(s) :
HELSINN HEALTHCARE SA, P.O. BOX 357 CH-6915 PAMBIO-NORANCO (CH)

(72) Inventeur(s) :
GIORGIO CALDERARI ; DANIELE BONADEO ; ROBERTA CANNELLA ; BRAGLIA, ENRICO ; BRAGLIA, RICARDO

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

---

(54) Titre : **FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES LIQUIDES DE PALONOSETRONE**

(57) Abrégé : L'invention concerne des formulations liquides de palonosétrone stables au stockage en vue de réduire, par la palonosétrone, les vomissements provoqués par la chimiothérapie et la radiothérapie. Les formulations sont utilisées notamment pour la préparation de médicaments liquides pouvant être administrés par voie orale et intraveineuse.

ABREGE

L'invention concerne des formulations liquides de palonosétrone stables au stockage en vue de réduire, par la palonosétrone, les vomissements provoqués par la chimiothérapie et la radiothérapie. Les formulations sont utilisées notamment pour la préparation de médicaments liquides pouvant être administrés par voie orale et intraveineuse.

FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES LIQUIDES DE PALONOSETRONE

ETENDUE DE L'INVENTION

La présente invention concerne les formulations liquides de palonosétrone stables au stockage, qui sont particulièrement utiles dans la préparation des médicaments pouvant être administrés par voie orale et intraveineuse.

HISTORIQUE DE L'INVENTION

Les vomissements sont une conséquence dévastatrice de la thérapie cytotoxique, la radiothérapie, et les environnements postopératoires qui touchent rigoureusement la qualité de la vie des personnes subissant de tels traitements. Ces dernières années, on a développé une classe de médicaments désignées sous le nom des antagonistes du récepteur 5-HT3 (5-hydroxytryptamine) qui traitent une telle Vomissements en opposant les fonctions cérébrales liées au récepteur 5-HT3. Voir l'action des médicaments sur les récepteurs 5-Hydroxytryptamine : The Lancest Sept. 23.1989 et les références qui s'en suivent.

Les médicaments dans cette classe incluent l'ondansetrone, le granisetrone, l'alosetrone, le tropisetrone, et le dolasetrone. Ces antagonistes 5-HT3 sont souvent administrés par voie intraveineuse peu avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, et peut être administrée plus d'une fois pendant un cycle de chimiothérapie ou de radiothérapie. En outre, elles sont souvent fournies en comprimés ou élixirs oraux, soit pour complémenter une administration intraveineuse, ou pour faciliter l'utilisation des médicaments à la maison si le patient pratique le régime chimio- thérapeutique par lui même.

Etant donnée que quelques agents chimio- thérapeutiques peuvent générer des vomissements pour une longue période même lorsqu'ils sont administrés seulement une fois, il serait souhaitable d'administrer un médicament qui prévient les vomissements telle qu'un antagoniste 5-HT3 chaque jour jusqu'à ce que le risque de vomissements soit sensiblement diminué. La classe des antagonistes 5-HT3 n'a pas particulièrement couvert ce côté, cependant, parce que les antagonistes du récepteur 5-HT3 actuellement lancés sur le marché se sont avérés moins efficaces pour le contrôle de la nausée retardée et le vomissement qu'ils sont pour le contrôle des vomissements aigus. Sabra, K, choix d'un antagoniste du récepteur 5-HT3 pour le formulaire clinique. EHP, Oct. 1996 ; 2 (supplément 1) : S19- 24.

Récemment, des investigations cliniques ont été faites au sujet du palonosétrone, un nouvel antagoniste du récepteur 5-HT3 rapporté dans le brevet américain portant le numéro 5.202, 333. Ces investigations ont prouvé que le médicament est un ordre de grandeur plus efficace que la plupart des antagonistes existants du récepteur 5-HT3, ont une demi vie étonnante d'environ 40 heures, et sont efficace pour réduire la nausée retardée induite par les agents de la chimiothérapie. Cependant, la formulation du palonosétrone dans des formulations liquides ne s'est pas avérée facile, typiquement en raison de la stabilité au stockage. Le brevet américain portant le numéro 5.202. 333 révèle une formulation intraveineuse de palonosétrone dans l'exemple 13 qui contient les ingrédients suivants :

Ingrédients	Mg
Palonosétrone HCl	10-100 mg.
Monohydrate de Dextrose	Qs pour le rendre isotonique
Acide citrique monohydrate	1.05 mg.
Hydroxide de sodium	0.18 mg.
WFJ	A 1.0 ml

La formulation a un pH de 3.7 et une stabilité au stockage inférieure à la période de 1-2 années exigée par les services d'hygiène dans plusieurs pays.

L'Ondansetrone, ses utilisations, et les médicaments faits à base de l'ondansetrone sont indiqués dans les brevets américains portant les numéros suivants 4.695, 578.4, 753.789, 4.929, 632.5, 240.954, 5.344, 658.5, 578.628, 5.578, 632.5, 922.749, 5.622, 720.5, 955.488, et 6.063, 802. Commercialement il est distribué par GlaxoSmithKline comme Zofran (g) et est indiqué pour la prévention de la nausée et les vomissements postopératoires (PONV), la nausée et les vomissements provoqués par la chimiothérapie du cancer (CINV), et nausée et les vomissement induits par la radiothérapie (RINV), il est disponible en forme d'injection, de comprimés et de solution, et en tant que Zofran ODT® (ondansekon) en comprimés par voie orale.

Le Granisetrone, ses utilisations, et les médicaments faits à base de granisetrone sont indiqués dans les brevets américains portant les nos. 4.886, 808.4, 937.247, 5.034, 398 et 6.294, 548. Commercialement il est distribué par Roche Laboratories Inc. Comme Kytrilt), indiqué pour la prévention de la nausée et du vomissement liés à la radiothérapie ou chimiothérapie, et est disponible sous forme de comprimé, solution orale, et injection.

L'Alosetrone, ses utilisations, et les médicaments faits à base de l'alosetrone sont indiqués dans le brevet américain portant les nos. 5.360, 800 et 6.284, 770. Commercialement il est distribué par GlaxoSmithKline comme Lokonext.

Le Tropisetrone est disponible sur le marché comme NavobanW (Novartis) CAS-89565-68-4 (tropisetrone) ; On indique CAS-105826-92-4 (chlorhydrate de tropisetrone) et pour le traitement de PONV et de CINV.

Le Dolasetrone, ses utilisations, et les médicaments faits à base de l'ondansetrone sont indiqués dans les numéros de brevet américain portant le numéro 5.011, 846, et 4.906, 755. Commercialement il est distribué par Aventis Pharmaceuticals Inc. comme Anzemetg, indiqué pour la prévention de PONV et de CINV, et il est disponible sous forme de comprimé ou de solution intraveineuse.

Par conséquent, il existe un besoin de formulation de palonosétrone avec une stabilité accrue et une durée de stockage augmentée. Il existe également un besoin de gamme appropriée de concentrations pour les antagonistes du récepteur 5-HT3 et ses porteurs pharmaceutiques acceptables qui faciliteraient la fabrication d'une formulation avec une stabilité accrue.

L'objectif de la présente invention est de fournir une formulation de chlorhydrate de palonosétrone avec stabilité pharmaceutique accrue pour prévenir et/ou réduire les vomissements.

Un autre objectif de l'invention est de fournir une gamme acceptable de concentrations qui stabiliseraient une formulation contenant le chlorhydrate de palonosétrone.

Un autre objectif de l'invention est de fournir une formulation de palonosétrone qui prend en considération le stockage prolongé.

De plus, un autre objectif de l'invention est de fournir une formulation de palonosétrone qui permettrait la stérilisation finale.

SOMMAIRE DE L'INVENTION

Les inventeurs ont fait une série de découvertes soutenant une formulation efficace et souple pour le traitement et la prévention des vomissements en utilisant le palonosétrone. Ces formulations sont stables au stockage pendant des périodes supérieures à 24 mois dans une température ambiante, par conséquent, ils peuvent être stockées sans réfrigération, et peuvent être fabriquées en utilisant des processus de stérilisation finales non aseptiques.

Dans un aspect, les inventeurs ont découvert que les formulations à base de la substance active de palonosétrone nécessitent dans certains cas 1/10ème seulement de la quantité des autres composés précédemment connus dans le traitement des vomissements, qui permet l'utilisation des concentrations du palonosétrone hors ceux qui seraient prévue d'habitude. Ainsi, dans un exemple, l'invention fournit une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistant a) environ 0.01 mg/mL à 5 mg/mL du palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci ; et b) un porteur pharmaceutique acceptable.

Les inventeurs ont également découvert qu'en ajustant le pH de la formulation et/ou les concentrations d'excipient, il est possible d'augmenter la stabilité des formulations de palonosétrone. Par conséquent, dans un autre exemple, l'invention fournit une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistant : a) le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci ; et b) un porteur pharmaceutique acceptable, à un pH de 4.0 à 6.0 environ. Dans un autre exemple, l'invention fournit une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistant de 0.01 à 5.0 mg/ml du palonosétrone environ ou à un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci; environ de 10 à environ 100 millimoles de tampon de citrate ; et de 0.005 à 1.0 mg/ml EDTA.

Les inventeurs ont également découvert que l'ajout du mannitol et d'un chélateur peut augmenter la stabilité des formulations de palonosétrone. Par conséquent, dans un autre exemple, l'invention fournit une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistant : a) le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci et b) un porteur pharmaceutique acceptable, où le porteur pharmaceutique acceptable comporte un chélateur et un mannitol.

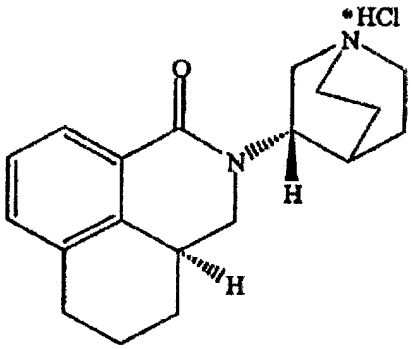
DESCRIPTION DÉTAILLÉE

DÉFINITIONS

"Vial" entend un petit récipient en verre fermé avec les bouchons et les joints les plus appropriés, d'autres récipients primaires appropriés peuvent être utilisés, par exemple, mais sans aucune limitation, les seringues remplies d'avance. « vial » signifie également un récipient fermé du médicament qui est utilisé une fois uniquement, et inclut les ampoules en verre cassables et non cassables, les ampoules cassables en plastique, les ampoules miniatures à bouchon vissé, et tout autre type de récipient d'une taille capable de contenir une dose d'une unité de palonosétrone uniquement (en général environ 5 mls.).

Dans toutes ces spécifications il sera connu que le terme "comprise," ou les variations telles que "comprises"ou "comprising," implique l'inclusion d'un élément fixe, un nombre entier ou une étape, ou un groupe d'éléments, nombres entiers ou étapes, mais non pas l'exclusion d'aucun autre élément, nombre entier ou étape, ou groupe d'éléments, de nombres entiers ou d'étapes.

"Palonosetrone" entend (3aS) -2.3, 3a, 4.5, 6-Hexahydro-2-[(S)-l- Azabicyclo [2.2. 2] oct-3-yl] 2,3,3a,4,5,6-hexahydro-l-oxo-l*H*benz [de] isoquinoline, et est de préférence présent comme monohydrochloride. Le monohydrochloride de palonosétrone peut être représenté par la structure chimique suivante :



Concentrations -- lorsque les concentrations du palonosétrone sont ci-incluses, la concentration est mesurée en fonction du poids de la base libre. Les concentrations de tous autres ingrédients sont données selon le poids de l'ingrédient ajouté à la solution.

«Pharmaceutique acceptable »veut dire tout qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui est généralement sûre, non toxique et ni biologiquement ni autrement indésirable et inclut ce qui est acceptable pour l'utilisation vétérinaire comme l'utilisation pharmaceutique humaine.

"Les sels pharmaceutiques acceptables" se dit des sels qui sont pharmaceutiques acceptables, comme défini ci-dessus, et qui possèdent l'activité pharmacologique désirée.

De tels sels incluent des sels avec des ajouts formés avec des acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique,

l'acide phosphorique, et d'autres acides similaires; ou avec des acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide hexanoïque, l'acide heptanoique, l'acide cyclopentanepropionique, l'acide glycolique, l'acide pyruvique, l'acide lactique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide malique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide benzoïque, l'acide benzoïque o- (4-hydroxybenzoyl), l'acide cinnamique, l'acide mandélique, l'acide methanesulfonique, l'acide ethanesulfonique, 1, 2- acide ethanedisulfonique, 2- acide hydroxyethanesulfonique, l'acide benzenesulfonique, l'acide p-chlorobenzenesulfonique, l'acide 2-naphthalenesulfonique, l'acide p-toluenesulfonique, l'acide camphorsulfonique, le 4-methylbicyclo [2.2.2] acide carboxylique oct-2-ene-1-, l'acide glucoheptonique, l'acide 4,4'-methylenebis (acide 3-hydroxy-2-ene-1-carboxylic), 3-phenylpropionique, l'acide trimethylacétique, l'acide butylacétique tertiaire, l'acide sulfurique laurique, l'acide gluconique, l'acide glutamique, l'acide hydroxynaphthoique, l'acide salicylique, l'acide stéarique, l'acide muconique, et les autres acides similaires.

En outre, les sels pharmaceutiques acceptables peuvent être formés lorsqu'un acide de proton présent est capable de la réaction avec les bases inorganiques ou organiques. Les bases inorganiques acceptables incluent l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde d'aluminium et l'hydroxyde de calcium. Les bases organiques acceptables incluent les éthanolamines, la diéthalolamine, la tri-éthanolamine, le tromethamine, le N-methylglucamine et d'autres similaires.

DISCUSSION

Le fait que le palonosétrone peut être formulé parfois dans des concentrations de 1/10ème uniquement de la quantité d'autres composés précédemment connus pour le traitement des vomissements, facilite l'utilisation des concentrations du palonosétrone hors ceux qui seraient d'habitude prévue. Ainsi, dans un exemple, l'invention fournit une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistant : a) 0.01 mg/mL à 5 mg/mL du palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci ; et b) un porteur pharmaceutique acceptable. De même, dans un autre exemple, l'invention fournit une méthode de formuler une solution pharmaceutique stable de palonosétrone consistant à mélanger 0.01 mg/mL à 5 mg/mL du palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci avec un porteur pharmaceutique acceptable. Dans des exemples alternatifs, la formulation inclut le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable dans une concentration d'environ 0.02 mg/mL à 1.0 mg/mL, de 0.03 mg/mL à 0.2 mg/mL, et de façon optimale environ 0.05 mg/ml.

Un avantage particulier lié aux dosages inférieurs du palonosétrone intraveineux est la capacité d'administrer le médicament dans un bol intraveineux simple sur une période de temps courte et discrète. Cette période de temps s'étend généralement sur 10 à environ 60 secondes, ou de 10 à environ 40 secondes, et serait mieux de 10 à 30 secondes.

Dans un mode de réalisation particulier le palonosétrone est assuré dans des ampoules contenant 5 ml. de la solution, qui équivaut à 0.25 de palonosétrone dans une concentration d'environ 0.05 mg/ml.

Les inventeurs ont également découvert qu'en ajustant le pH de la formulation et/ou les concentrations d'excipient, il est possible d'augmenter la stabilité des formulations de palonosétrone. Par conséquent, dans un autre exemple, l'invention fournit une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistant : a) le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci; et b) un porteur pharmaceutique acceptable, à un pH environ de 4.0 à 6.0. De même, dans un autre exemple, l'invention fournit une méthode de formuler une solution pharmaceutique stable de palonosétrone consistant à mélanger a) le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci; et b) un porteur pharmaceutique acceptable, à un pH environ de 4.0 environ à 6.0. Dans des incorporations alternatives, le pH est environ de 4.5 environ à 5.5, et de façon optimale environ 5.0. Il y a beaucoup d'exemples pour les personnes compétentes dans l'art des solutions appropriées pour ajuster le pH d'une formulation. Deux solutions exemplaires sont la solution d'hydroxyde de sodium et d'acide chlorhydrique, dont l'une ou l'autre pourrait être utilisées pour ajuster le pH de la formulation.

Dans un autre exemple, l'invention fournit une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistant de 0.01 à 5.0 mg/ml du palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci et (i) environ 10 à 100 millimoles de tampon de citrate d'environ, et/ou (ii) environ 0.005 à 1.0 mg/ml EDTA.

De même, dans un autre exemple, l'invention fournit une méthode de formuler une solution pharmaceutique stable de palonosétrone consistant à mélanger 0.01 à 5.0 mg/ml du palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci et (i) environ 10 à 100 millimoles de tampon de citrate, et/ou (ii) environ 0.005 à 1.0 mg/ml EDTA. Le tampon de citrate peut être sous forme d'acide citrique et/ou de sel d'acide citrique tel que le citrate trisodique. Dans divers exemples, les gammes des ingrédients sus mentionnés peuvent être modifiées comme suit :

- La formulation peut inclure le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci dans une concentration d'environ 0.02 mg/mL à 1.0 mg/mL, de 0.03 mg/mL à environ 0.2 mg/mL de chlorhydrate de palonosétrone, et de façon optimale 0.05 mg/ml.
- La formulation peut comporter le tampon de citrate dans une concentration de 10 à 40 millimoles, ou 15-30 millimoles.
- La formulation peut comporter EDTA dans une concentration d'environ 0.005 mg/ml à environ 1.0 mg/ml, ou environ 0.3 à 0.7 mg/ml, et de façon optimale environ 0.5 mg/ml.

Les inventeurs ont aussi découvert que l'ajout du mannitol et d'un chélateur peut augmenter la stabilité des formulations de palonosétrone. Par conséquent, dans un autre exemple, l'invention fournit une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistant au a) le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci et b) un porteur pharmaceutique acceptable, où le porteur pharmaceutique acceptable contient un chélateur et un mannitol. De même, dans un autre exemple, l'invention fournit une méthode de formuler une solution pharmaceutique stable de palonosétrone consistant à mélanger a) le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci et b) un porteur

pharmaceutique acceptable, où le porteur pharmaceutique acceptable contient un chélateur et un mannitol. Le chélateur est de préférence EDTA, et, dans divers exemples, le chélateur est présent dans une concentration de environ 0.005 à 1.0 mg/mL ou 0.05 mg/mL à 1.0 mg/mL ou de 0.3 à 0.7 mg/ml, ou de façon optimale environ 0.5 mg/ml. Dans divers exemples, le mannitol est présent dans une concentration d'environ 10.0 mg/ml à 80.0 mg/ml, de 20.0 mg/mL à 60.0 mg/ml, ou de 40.0 à 45.0 mg/ml.

Les formulations injectables sont typiquement formulées en tant que solutés dans lesquels l'eau est l'excipient primaire. Les formulations orales différeront des formulations injectables généralement par la présence additionnelle des aromatisants, des agents de coloration, ou des agents de viscosité. Les édulcorants normaux ou synthétiques incluent, entre autres, le mannitol, le sorbitol, la saccharose, la saccharine, l'aspartame, l'acelsulphame K, ou le cyclamate. Ces agents sont généralement présents dans les concentrations au-dessus de 100 mg/ml ou de 250 mg/ml une fois utilisés en tant qu'édulcorants, contrairement à la concentration en 41.5 mg/ml du mannitol décrite dans certains des modes de réalisation de l'invention, dans laquelle le mannitol agit simplement comme un agent tonicité.

Les formulations de la présente invention appropriée en particulier pour l'utilisation dans des formulations liquides injectables et orales, mais il sera compris que les solutions peuvent avoir des utilisations alternatives. Par exemple, elles peuvent être utilisées comme intermédiaires dans la préparation d'autres formes galéniques pharmaceutiques. De même, elles peuvent avoir d'autres voies d'administration comprenant la voie intranasale ou l'inhalation. Les formulations injectables peuvent prendre n'importe quel voie d'administration comprenant l'injection intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée.

De plus, les exemples se relient aux améliorations de la facilité avec laquelle la formulation de palonosétrone peut être stockée ou fabriquée. En particulier, les inventeurs ont découvert que les formulations de la présente invention permettent le stockage du produit pendant des périodes prolongées à une température ambiante. Ainsi, dans encore un autre exemple, l'invention fournit une méthode de stocker un ou plusieurs récipients dans lesquels sont contenus une solution de palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable consistant à : a) fournir une place pour contenir un ou plusieurs récipients ; b) ajuster ou maintenir la température de la salle à environ 10, 15, ou 20 °C ; et c) stocker lesdits récipients dans ladite chambre pour un mois, 3 mois, 6 mois, une année, 18 mois, 24 mois ou plus (mais n'excédant de préférence pas 36 mois), où (i) le palonosétrone ou le sel pharmaceutique de celui là est présent dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0 mg/mL, (ii) le pH de la solution est de 4.0 à 6.0, (iii) la solution comporte environ 0.01 du palonosetrone à 5.0 mg/ml ou un sel pharmaceutique acceptable de celui là, environ 10 à 100 millimoles de tampon de citrate et environ 0.005 à 1.0 mg/ml EDTA, (iv) la solution comporte un chélateur, ou (v) la solution comporte environ 10 à 100 millimoles d'un tampon de citrate.
La stabilité des formulations antérieures se prête également bien aux processus de stérilisation finales dans le processus de fabrication. Par conséquent, dans un autre exemple, l'invention fournit une méthode de remplir le récipient dans lequel est contenue une solution de palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable

consistant: a) fournir un ou plusieurs récipients ouverts stériles (ampoules de préférence 5 ml) ; b) remplir lesdits récipients avec une solution de palonosétrone dans un environnement non aseptique ; c) fermeture des récipients remplis ; et d) la stérilisation des récipients remplis, où (i) le palonosétrone ou le sel pharmaceutique de celui là est présent dans une concentration d'environ 0.01 mg/mL à 5 mg/mL, (ii) le pH de la solution est de 4.0 à 6.0, (iii) la solution comporte 0.01 à 5.0 mg/ml du palonosetrone ou à un sel pharmaceutique acceptable de ceux ci, 10 à 100 millimoles de tampon de citrate d'environ et de 0.005 à 1.0 mg/ml EDTA, (iv) la solution comporte un chélateur, ou (v) la solution comporte de 10 à 100 milliMoles d'un tampon de citrate.

Exemples

EXEMPLE 1: **Stabilier le pH**
Une étude a été entreprise pour déterminer l'effet du pH sur les formulations contenant le chlorhydrate de palonosétrone, mesurant la stabilité à 80°C à pH 2.0, 5.0, 7.4, et 10.0.

Les résultats ont indiqué que le chlorhydrate de palonosétrone est plus stable à pH 5.0.

EXEMPLE 2 : **Stabiliser les concentrations** :
L'étude d'optimisation de la formulation a été exécutée en utilisant un logiciel de conception expérimentale. Vingt-quatre boites de médicaments ont été analysés pour étudier les gammes appropriées de concentration pour le chlorhydrate de palonosétrone (0.05 mg/mL à 5.0 mg/mL), le tampon de citrate (0 à 80 mM) et l'EDTA (0 à 0.10%). Le niveau du tampon de citrate et l'EDTA ont été choisis sur la base de la formulation optimale, qui devait être formulée avec le tampon de citrate et l'EDTA de 0.05% et 20 mM à pH 5.0. Les résultats de cette étude ont indiqué que la concentration du palonosétrone était également un facteur critique dans la stabilité chimique, avec une plus grande stabilité remarqué dans les concentrations faibles du palonosétrone.

EXEMPLE 3 : **Agent de tonicité** :
Les formulations du chlorhydrate de palonosétrone dans le tampon de citrate ont été préparées soit au a) chlorure de sodium ou b) le mannitol. La formulation de chlorhydrate de palonosétrone comprenant le mannitol a fais preuve d'une stabilité supérieure. Le niveau optimal du mannitol requis pour une solution isotonique s'est avéré 4.15%.

EXEMPLE 4 : **La Formulation I**
Le suivant est une formulation pharmaceutique représentative contenant le palonosétrone qui est utile pour les formulations intraveineuses, ou d'autres formulations liquides du médicament.

Ingrédient	Mg/mL
chlorhydrate de palonosétrone	0.05*
Mannitol	41.5
EDTA	0.5
Citrate de trisodium	3.7

Acide citrique	1.56
WFG	q.s à 1ml
Solution du hydroxyde de sodium et/ou solution d'acide chlorhydrate	pH 5.0+0.5

- calculé comme base libre

EXEMPLE 5 : **La Formulation II**

Le suivant est une formulation pharmaceutique représentative contenant le palonosétrone qui est utile pour des formulations orales, ou d'autres formulations liquides du médicament.

Ingrédient	Mg/mL
chlorhydrate de palonosétrone	0.05*
Mannitol	41.5
EDTA	0.5
Citrate de trisodium	3.7
Acide citrique	1.56
WFG	q.s à 1ml
Solution du hydroxyde de sodium et/ou solution d'acide chlorhydrate	pH 5.0+0.5
Parfum	q.s

* calculé comme base libre.

EXEMPLE 6 : **La Stabilité du Palonosétrone Sans Dexamethasone**

La stabilité physique et chimique du palonosétrone HC1 a été étudiée dans les concentrations de 5 µg/mL et 30 µg/mL dans une injection de dextrose de 5%, une injection de chlorure de sodium de 0.9%, 5% de dextrose dans une injection de chlorure de sodium de 0.45%, et 5% de dextrose dans une injection d'un ringer lactate. Les mélanges ont été mesurés plus de 14 jours à 4°C dans l'obscurité et pendant 48 heures à 23°C sous une lumière fluorescente.

Des échantillons du palonosétrone HC1 ont été préparés dans des sacs du chlorure polyvinylique (PVC) des solutions d'infusion aux concentrations de 5 et 30 µg/mL. Les évaluations pour la stabilité physique et chimique ont été exécutées sur des échantillons pris au début et après 1,3, 5,7, et 14 jours de stockage à 4°C, et après 1,4, 24, et 48 heures à 23°C. La stabilité physique a été mesuré en utilisant l'observation visuelle sous la lumière normale de chambre et en utilisant un faisceau lumineux mono directionnel d'intensité élevée. En outre, la turbidité et le contenu de particules ont été mesurés électroniquement. La stabilité chimique du médicament a été mesurée à travers une technique analytique chromatographique liquide de haute performance (Chromatographie Liquide Sous Haute Pression).

Tous les échantillons étaient physiquement stables dans toute l'étude. La solution est demeurée claire, et un léger ou aucun changement de poids et de niveau de brume n'ont été trouvés.

En plus, une légère ou aucune perte du palonosétrone HC1 ne s'est produite dans les échantillons à une température spécifique tout au long de la période entière d'étude.

EXEMPLE 7 : La Stabilité du Palonosétrone avec Dexamethasone

La stabilité physique et chimique du palonosétrone HC1 0.25mg a été mélangée avec du dexamethasone (comme phosphate de sodium)10 ou 20mg dans une injection de dextrose de 5%, dans une injection de chlorure de sodium de 0.9%, dans le chlorure polyvinylique (PVC), et également mélangé avec 3.3mg de dexamethasone (comme phosphate de sodium) dans une injection de dextrose de 5%, ou une injection de chlorure de sodium de 0.9% dans des seringues de polypropylène à 4°C dans l'obscurité pendant 14 jours et à 23 °C à la lumière fluorescente de laboratoire normal plus de 48 heures, a été étudiée.

Les échantillons du palonosétrone HCl 5. µg/mL avec le dexamethasone (comme phosphate de sodium) 0.2 mg/mL et également 0.4 mg/mL ont été préparés dans des petits sacs du chlorure polyvinylique (PVC) de chaque solution d'infusion. En plus, le palonosétrone HC1 25µg/mL avec le dexamethasone (comme phosphate de sodium) 0.33 mg/mL dans chaque solution d'infusion ont été préparés en tant que 10 ml de solution test dans des seringues du polypropylène 20-mL. Les évaluations pour la stabilité physique et chimique ont été exécutées sur des échantillons pris au début et après 1,3, 7, et 14 jours de stockage à 4°C et après 1,4, 24, et 48 heures à 23°C. La stabilité physique a été mesurée à travers l'observation visuelle dans la lumière normale de chambre et en utilisant un faisceau lumineux mono directionnel de haute intensité. En outre, la turbidité et le contenu de particules ont été mesurés électroniquement. La stabilité chimique du médicament a été mesurée en utilisant une technique analytique chromatographique liquide de haute performance (Chromatographie Liquide Sous Haute Pression).

Tous les échantillons étaient physiquement stables dans toute l'étude. La solution est demeurée claire, et un léger ou aucun de changement de poids et de niveau de brume n'ont été trouvés.

En plus, une légère ou aucune perte du palonosétrone HCl ne s'est produite dans ces échantillons à une température spécifique tout au long de la durée entière d'étude.

Cette invention a été décrite avec référence à ses modes de réalisation souhaitables.

Les variations et les modifications de l'invention seront évidentes aux personnes compétentes à partir de la description détaillée de l'invention.

REVENDICATIONS

1) une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire le vomissement consistant :
a) le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de celui là ;
b) un porteur pharmaceutique acceptable.
Où le porteur pharmaceutique acceptable contient du mannitol.

2) la solution de la revendication 1 où le mannitol est dans une concentration de10.0 mg/mL à 80.0 mg/mL.

3) la solution de la revendication 1 où le mannitol est dans une concentration de 40.0 mg/mL à 45.0 mg/mL.

4) la solution de la revendication 1 où le palonosetrone ou pharmaceutique sel acceptable dans celui là est dans une concentration de 0.015 mg/mL à 5.0 mg/mL.

5) la solution de la revendication 1 où le porteur pharmaceutique acceptable continent un chélateur.

6) la solution de la revendication 1 où le porteur pharmaceutique acceptable contient 0.005mg/mL à 1.0mg/ml EDTA.

7) la solution de la revendication 1 où le porteur pharmaceutique acceptable contient 10 à 100 milliMoles de tampon de citrate.

8) la solution de la revendication 1 contentant le chlorhydrate de palonosetrone.

9) la solution de la revendication 1 où le pH est de 4.0 à 6.0.

10) la solution de la revendication 1 où le pH est de 4.5 à 5.5.

11) la solution de la revendication 1 s'est adaptée pour l'administration intraveineuse.

12) la solution de la revendication 1 s'est adaptée pour l'administration par voie orale.
13) la solution de la revendication 1, où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est le chlorhydrate de palonosétrone dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0mg/mL, et la solution est adaptée pour l'administration intraveineuse.

14) la solution de la revendication 1, où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est le chlorhydrate de palonosétrone, le pH est de 4.0 à 5.0, et la solution est adaptée pour l'administration intraveineuse.

15) la solution de la revendication 1, où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est le chlorhydrate de palonosetrone dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0mg/mL, le pH est de 4.0 à 5.0, et la solution est adaptée pour l'administration intraveineuse.

16) la solution de la revendication 2 où le palonsetrone ou les sels pharmaceutiques sont dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0mg/mL.

17) la solution de la revendication 2 où le porteur pharmaceutique acceptable contient de 10 à 100 milliMoles de tampon de citrate.

18) la solution de la revendication 2 contenant le chlorhydrate de palonosetrone.

19) la solution de la revendication 2 où le pH est de 4.0 à 6.0.

20) la solution de la revendication 2 où le pH est de 4.5 à 5.5.

21) la solution de la revendication 2 adaptée pour l'administration intraveineuse.

22) la solution de la revendication 2 adaptée pour l'administration orale.

23) la solution de la revendication 2, où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est le chlorhydrate de palonosétrone dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0mg/mL, et la solution est adaptée pour l'administration intraveineuse.

24) la solution de la revendication 2, où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est le chlorhydrate de palonosétrone, le pH est de 4.0 à 5.0, et la solution est adaptée pour l'administration intraveineuse.

25) la solution de la revendication 2, où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est le chlorhydrate de palonosétrone dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0mg/mL, le pH est de 4.0 à 5.0, et la solution est adaptée pour l'administration intraveineuse.

26) la solution de la revendication 3 où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0mg/mL.

27) la solution de la revendication 3 où le porteur pharmaceutique contient 10 à 100 milliMoles de tampon de citrate.

28) la solution de la revendication 3 où le pH est de 4.0 à 6.0.

29) la solution de la revendication 3, où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est le chlorhydrate de palonosétrone dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0mg/mL, le pH est de 4.0 à 5.0, et la solution est adaptée pour l'administration intraveineuse.

30) la solution de la revendication 3, où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est le chlorhydrate de palonosétrone, le pH est de 4.0 à 5.0, et la solution est adaptée pour l'administration intraveineuse.

31) la solution de la revendication 3, où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est le chlorhydrate de palonosétrone dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0mg/mL, le pH est de 4.0 à 5.0, et la solution est adaptée pour l'administration intraveineuse.

32) une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistant

a) de 0.03 mg/mL à 0.2 mg/mL de palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de celui ci
b) un porteur pharmaceutique acceptable

33) la solution de la revendication 32 contenant le palonosétrone où un sel pharmaceutique acceptable de celui-ci, dans une concentration de 0.05 mg/mL.

34) la solution de la revendication 32 contenant le chlorhydrate de palonosétrone.

35) la solution de la revendication 32 où le pH est de 4.06 à 6.0.

36) la solution de la revendication 32 où le pH est de 4.5 à 5.5.

37) la solution de la revendication 32 où le porteur pharmaceutique contient un chélateur.

38) la solution de la revendication 32 où le porteur pharmaceutique acceptable contient de 0.005 mg/mL à 1.0 mg/mL EDTA.

39) la solution de la revendication 32 où le porteur pharmaceutique contient le mannitol.

40) la solution de la revendication 32 adaptée pour l'administration intraveineuse.

41) la solution de la revendication 32 adaptée pour l'administration orale.

42) une solution pharmaceutique intraveineuse stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistants :

a) de 0.01 mg/mL à 5mg/mL de palonosétrone où un sel pharmaceutique acceptable de celui-ci ;
b) un porteur pharmaceutique acceptable.

43) une solution de la revendication 42 où le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de celui-ci, est dans une concentration de 0.05 mg/mL

44) la solution de la revendication 42 contenant le chlorhydrate de palonosetrone.

45) la solution de la revendication 42 où le pH est de 4.06 à 6.0.

46) la solution de la revendication 42 où le pH est de 4.5 à 5.5.

47) la solution de la revendication 42 où le porteur pharmaceutique contient un chélateur.

48) la solution de la revendication 42 où le porteur pharmaceutique acceptable contient de 0.005 mg/mL à 1.0 mg/mL EDTA.

49) la solution de la revendication 42 où le porteur pharmaceutique contient le mannitol.

50) la solution de la revendication 42 adaptée pour l'administration intraveineuse.

51) une solution pharmaceutique intraveineuse stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistants

a) le palonosetron ou un sel pharmaceutique acceptable de celui-ci ;
b) un porteur pharmaceutique acceptable.

A un pH de 4.0 à 6.0.

52) la solution de la revendication 51 où le palonsétrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0mg/mL

53) une solution pharmaceutique stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistants

a) le palonosétrone ou un sel pharmaceutique acceptable de celui-ci ;
b) un porteur pharmaceutique acceptable ;
Où le porteur pharmaceutique acceptable contient de 10 à 40 milliMoles de tampon de citrate.

54) la solution de la revendication 53 où le porteur pharmaceutique acceptable contient de 10 à 40 milliMoles de tampon de citrate.

55) la solution de la revendication 53 où le palonsetrone ou les sels pharmaceutiques de ceux-ci est dans une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0mg/mL.

56) une solution pharmaceutique intraveineuse stable pour prévenir ou réduire les vomissements consistants
a) de 0.01 à 5.0 mg/mL de palonstérone ou de sels pharmaceutiques acceptables.
b) de 10 à 100 millimoles de tampon de citrate ;
c) de 0.005 à 1.0 mg/mL EDTA

57) Une méthode de stockage d'un récipient ou plus dans lequel une solution de palonsterone ou les sels pharmaceutiques de ce dernier est contenue, y compris :
a) forunir une palce pour le dit récipient (s)
b) ajuster ou maintenir la température de la chambre de plus de 10°C.
c) Stocker les récipients dans la dite chambre pour un mois ou plus.

Où (i) le palonterone ou les sels pharmaceutiques de ce dernier sont présents dans une formulation intraveineuse à une concentration de 0.04 mg/mL à 5.0 mg/mL, (ii) le pH de la solution est de 4.0 à 6.0, (iii) la solution contient de 0.01 à 5.0 mg/mL du palonsterone ou un sel pharmaceutique de ce dernier, de 10 à 100 millimoles de

tampon de citrate et de 0.005 à 1.0 mg/mL EDT, (iv) la solution contient le mannitol, ou (v) la solution contient de 10 à 100 milliMoles de tampon de citrate.

58) une méthode pour remplir un récipient dans lequel la solution du palonsterone ou les sels pharmaceutiques de ce dernier est contenue :
a) fournir un ou ouvert stérile ou plus ;
b) remplir ce récipient avec la solution du palonstérone dans un environnement non aseptique ;
c) fermer les récipients remplis ;
d) stériliser les récipients fermés et stérilisés

Où (i) le palonterone ou les sels pharmaceutiques de ce dernier est présent dans une formulation intraveineuse à une concentration de 0.01 mg/mL à 5.0 mg/mL, (ii) le pH de la solution est de 4.0 à 6.0, (iii) la solution contient de 0.01 à 5.0 mg/mL du palonsterone ou un sel pharmaceutique de ce dernier, de 10 à 100 millimoles de tampon de citrate et de 0.005 à 1.0 mg/mL EDT, (iv) la solution contient le mannitol, ou (v) la solution contient de 10 à 100 milliMoles de tampon de citrate.