

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44513 B1**
- (43) Date de publication : **28.02.2020**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/473; A61K 31/675;
A61K 47/18; A61P 1/08;
A61K 9/08; A61K 9/19;
A61K 47/26**
-
- (21) N° Dépôt : **44513**
- (22) Date de Dépôt : **01.06.2017**
- (30) Données de Priorité : **06.06.2016 US 201662345942 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/063268 01.06.2017**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP17729822.1
- (71) Demandeur(s) : **Helsinn Healthcare SA, Via Pian Scairolo 9 6912 Lugano-Pazzallo (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **CANNELLA, Roberta ; VENTURINI, Alessio**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **FORMULATIONS INJECTABLES DE FOSNETUPITANT PHYSIOLOGIQUEMENT EQUILIBREES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des doses et des formulations injectables de fosnétupitant et de sels de qualité pharmaceutique de celui-ci, qui sont efficaces, chimiquement stables et physiologiquement équilibrées pour plus de sécurité et d'efficacité.

REVENDICATIONS

1. Formulation injectable de fosnétupitant, liquide ou lyophilisée, comprenant :

5 a) du fosnétupitant ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;

b) éventuellement du palonosétron ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;

c) de l'hydroxyde de sodium ;

d) de l'édétate disodique ;

10 e) éventuellement de l'acide chlorhydrique ; et

f) du mannitol.

2. Formulation selon la revendication 1, dans laquelle ledit sel de fosnétupitant est le sel chlorhydrate de chlorure de fosnétupitant.

15 3. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique.

4. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, ayant un pH de 7,0 à 10.

20 5. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, ayant un pH de 8,5 à 9,5.

6. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, où ladite formulation est isotonique.

25 7. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes sous la forme d'une solution aqueuse, comprenant :

30 a) 2,3 à 30 mg/ml de fosnétupitant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ramenés au poids de la base libre ; et

b) éventuellement 5 à 50 µg/ml de palonosétron ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ramenés au poids de la base libre ;

c) de l'hydroxyde de sodium ;

35 d) de l'édétate disodique ;

e) éventuellement de l'acide chlorhydrique ; et

f) du mannitol.

8. Formulation selon la revendication 7, comprenant :

5 a) 2,3 à 30 mg du sel chlorhydrate de chlorure de fosnétupitant ;

b) éventuellement 5 à 50 µg/ml de chlorhydrate de palonosétron, ramenés au poids de la base libre ;

c) de l'hydroxyde de sodium ;

d) 0,05 à 0,9 mg/ml d'édétate disodique ;

10 e) éventuellement du HCl q.s. pour pH 7,0-10,0 ;

f) 10 à 100 mg/ml de mannitol.

9. Formulation selon la revendication 7, comprenant :

15 a) 5 à 30 mg/ml du sel chlorhydrate de chlorure de fosnétupitant ;

b) 5 à 50 µg/ml de chlorhydrate de palonosétron, ramenés au poids de la base libre ;

c) de l'hydroxyde de sodium ;

d) 0,05 à 0,9 mg/ml d'édétate disodique ;

20 e) du HCl q.s. pour pH 7,0-10,0 ;

f) 10 à 100 mg/ml de mannitol.

10. Formulation selon la revendication 7, comprenant :

25 a) environ 13,0 mg/ml du sel chlorhydrate de chlorure de fosnétupitant ;

b) environ 14,04 µg/ml de chlorhydrate de palonosétron ;

c) de l'hydroxyde de sodium ;

d) environ 0,16 mg/ml d'édétate disodique ;

30 e) du HCl q.s. pour pH 7-10 ;

f) environ 38 mg/ml de mannitol.

11. Formulation selon la revendication 7, comprenant :

35 a) environ 26,0 mg/ml du sel chlorhydrate de chlorure de fosnétupitant ;

b) environ 28,08 µg/ml de chlorhydrate de

palonosétron ;

- c) de l'hydroxyde de sodium ;
- d) environ 0,32 mg/ml d'édétate disodique ;
- e) du HCl q.s. pour pH 7-10 ;
- 5 f) environ 25 mg/ml de mannitol.

12. Formulation selon la revendication 7, comprenant :

a) environ 13 mg/ml du sel chlorhydrate de chlorure de fosnétupitant ;

10 b) environ 14,04 µg/ml de chlorhydrate de palonosétron ;

- c) de l'hydroxyde de sodium ;
- d) environ 0,16 mg/ml d'édétate disodique ;
- e) du HCl q.s. pour pH 8,5-9,5 ;
- 15 f) environ 38 mg/ml de mannitol.

13. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, sous forme lyophilisée, comprenant :

a) 2,3 à 30 mg/ml de fosnétupitant ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;

20 b) éventuellement 5 à 50 µg/ml de chlorhydrate de palonosétron ramenés au poids de la base libre ;

- c) de l'hydroxyde de sodium ;
- d) 0,1 à 2,0 mg/ml d'édétate disodique ;
- e) éventuellement du HCl q.s. pour pH 7,0-10,0 ;

25 f) 10 à 100 mg/ml de mannitol ;

sur la base d'une reconstitution dans un volume d'eau convenable.

14. Formulation selon la revendication 13, comprenant :

30 a) 2,3 à 30 mg/ml de sel chlorhydrate de chlorure de fosnétupitant ;

b) 5 à 50 µg/ml de chlorhydrate de palonosétron ramenés au poids de la base libre ;

- c) de l'hydroxyde de sodium ;
- 35 d) 0,1 à 2,0 mg/ml d'édétate disodique ;
- e) 10 à 100 mg/ml de mannitol ;

f) du HCl q.s. pour pH 7,0-10,0 ;

sur la base d'une reconstitution dans un volume d'eau convenable.

5 15. Formulation selon la revendication 13, comprenant :

a) environ 13,0 mg/ml de sel chlorhydrate de chlorure de fosnétupitant ;

b) environ 14,04 µg/ml de chlorhydrate de palonosétron ramenés au poids de la base libre ;

10 c) de l'hydroxyde de sodium ;

d) environ 0,32 mg/ml d'édétate disodique ;

e) éventuellement du HCl q.s. pour pH 8,5-9,5 ;

e) environ 38 mg/ml de mannitol ;

15 sur la base d'une reconstitution dans un volume d'eau de 20 ml.

16. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre 0,9 % en poids de solution salée ou 5 % en poids de glucose.

20 17. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans un flacon stérile scellé.

18. Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant environ 260 mg du sel chlorhydrate de chlorure de fosnétupitant.

25 19. Procédé de fabrication d'une formulation de l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant :

a) le mélange du sel chlorhydrate de chlorure de fosnétupitant avec de l'hydroxyde de sodium dans de l'eau à un pH basique pour former une solution ;

30 b) la réduction du pH de la solution à un pH basique par l'addition d'un ou plusieurs agents basiques d'ajustement du pH ; et

c) le mélange de la solution avec de l'édétate disodique, du mannitol.

35 20. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, pour utilisation dans le traitement des vomissements chez un sujet en ayant besoin.