



HU000030811T2

(19) **HU****MAGYARORSZÁG****Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala**(11) Lajstromszám: **E 030 811**(13) **T2**

EURÓPAI SZABADALOM SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA

(21) Magyar ügyszám: **E 12 784677**(22) A bejelentés napja: **2012. 10. 10.**

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

EP 20120784677

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

EP 2744497 A2 **2013. 04. 25.**

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

EP 2744497 B1 **2016. 04. 06.**(51) Int. Cl.: **A61K 3145/23** (2006.01)**A61K 3147/48** (2006.01)**A61P 1/00** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)**A61P 25/02** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/IB 12/002013

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 13057554

(30) Elsőbbségi adatok:

201161548514 P**2011. 10. 18.****US**

(72) Feltaláló(k):

PIETRA, Claudio, I-Como (IT)**CANTOREGGI, Sergio, CH-6955 Cagiallo (CH)**

(73) Jogosult(ak):

Helsinn Healthcare SA, 6912 Lugano-Pazzallo (CH)

(74) Képviselő:

Gödölle, Kékes, Mészáros & Szabó**Szabadalmi és Védjegy Iroda, Budapest**

(54)

Netupitant és palonosetron terápiás kombinációi

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.

9894D

EP 2 744 497

NETUPITANT ÉS PALONOSETRON TERÁPIÁS KOMBINÁCIÓI

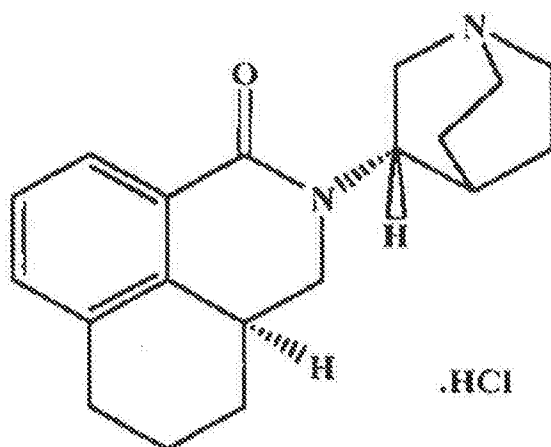
Leírás

MŰSZAKI SZAKTERÜLET

[0001] A találmány netupitant-palonosetron kombinációkra, valamint az ilyen kombinációkat alkalmazó, fájdalom és irritábilis bél szindróma (IBS) kezelésére szolgáló eljárásokra vonatkozik.

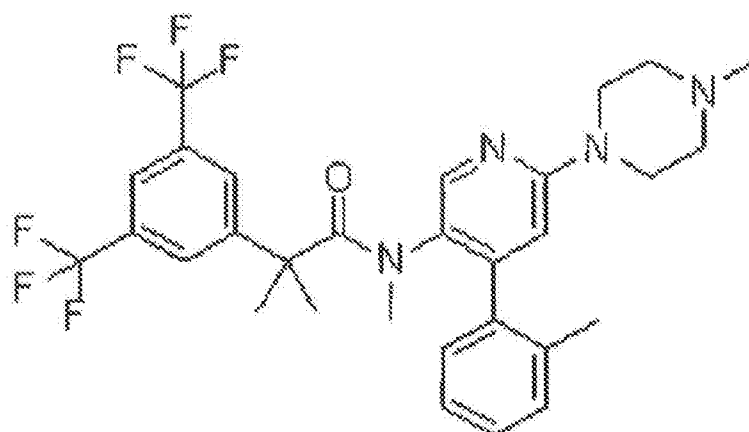
A TALÁLMÁNY HÁTTERE

[0002] A palonosetron (más néven: palonozetron vagy palonoszetron) egy szelektív 5-HT₃ antagonist, amelyet Aloxi® néven forgalmaznak hányás kezelésére. A vegyület kémiai elnevezése (3a*S*)-2-[(*S*)-1-azabicyclo-[2.2.2]okt-3-il]-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1-oxo-1*H*-benz[*de*]izokinolin, ahogy azt a hidroklorid só következő kémiai szerkezete bemutatja:



[0003] A palonosetron szintézisére eljárásokat ismertet az 5,202,333 és az 5,510,486 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalom. Gyógyászatilag elfogadható dózisformákat ismertetnek a következő PCT közzétételi iratok: WO 2004/067005 és WO 2008/049552 (Helsinn Healthcare).

[0004] A netupitant egy szelektív NK₁-receptor antagonist, amelynek képlete 2-[3,5-bisz(trifluorometil)fenil]-N,2-dimetil-N-[4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]propánamid, vagy N,α,α-trimetil-N-[4-(2-metilfenil)-6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-3,5-bisz(trifluorometil)-benzacetamid, kémiai szerkezete pedig a következő:



[0005] A netupitant és elővegyületei (más szóval előgyógyszerei vagy prodrugjai) szintézisére és formulálására eljárásokat ismertet a 6,297,375, a 6,719,996 és a 6,593,472 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalom (Hoffmann La Roche).

[0006] Több dokumentum ismerteti NK₁-receptor antagonisták és 5-HT₃-receptor antagonisták kombinált alkalmazását hányás kezelésére. Roila és *mtsai*. arról számoltak be, hogy egy NK₁-receptor antagonisták, így például az aprepitant, és ugyanakkor egy 5-HT₃-antagonisták együttes beadása szignifikánsan növeli az 5-HT₃-antagonisták hatásosságát akut és a késleltetett CINV esetében egyaránt. *Ld.* Roila F, Fatigoni S (2006) NEW ANTIEMETIC DRUGS (ÚJ HÁNYÁS ELLENI GYÓGYSZEREK). *Ann Oncol* 17 Suppl 2: ii96-100. 2006-ban a Roche arról számolt be, hogy „[m]ivel az 5HT₃- és NK₁-receptor antagonisták additív hatást gyakorolnak [a hányingerre és hányásra], meglehetősen nagy lehetőség rejlik az Aloxi és a netupitant kombinált alkalmazásában”. *Ld.* NK₁-receptor antagonisták (NK₁-receptor antagonisták), Roche, 2006. feb. 23., http://www.hospitalpharma.com/Features/feature.asp?ROW_ID=742.

A WO 2011/061622 számú szabadalmi bejelentés palonosetron és netupitant egy kombinációjának alkalmazását ismerteti kemoterápia által kiváltott hányinger és hányás kezelésére. A WO 2009/000038 szabadalmi bejelentés széles körben igényli „NK₁-antagonisták”, többek között a netupitant alkalmazását neuropátiás fájdalom kezelésére. A WO 2006/007540 szabadalmi bejelentés egy a netupitántól eltérő vegyületcsaládot ismertet számos betegség, többek között neuropátiás fájdalom kezelésére.

[0007] A palonosetront és más 5HT₃-receptor antagonistákat eredetileg hányás megelőzésére fejlesztették ki, de a közelmúltban a fájdalom jelátvitelében és a perifériás és központi idegrendszeri transzmisszióban játszott szerepe kapcsán kaptak figyelmet. Ismert, hogy az 5HT₃-receptorok egy leszálló, a gerincvelői aktivitást facilitáló hatást mediálnak, amely egy lényeges drive, ami különösen a mechanikailag és kémiai kiváltott aktivitás esetében szembejövő. Perifériás ideg sérülést, gerincvelő-sérülést vagy intenzív kémiai ingerlést követően fokozódik ez az aktivitás. Egy sor vizsgálat, amelyben opioid-indukált hiperalgéziát és ERK aktiválást alkalmaztak, alátámasztja azt a

konceptiót, hogy a leszálló 5HT₂-facilitáció célpont lehet a fájdalomcsillapításban. Ld. pl. GH McCleane, és mtsai., ANETH ANALOG 2003; 97: 1474-8. (ahol azt írják, hogy „az 5HT₂-receptorok pronociceptív szerepet játszanak és leszálló excitatórikus kontrollokat mediálnak, amelyek lehetővé teszik, hogy a gerincvelői idegsejtek teljes körűen kódolják a perifériás ingereket.”)

[0008] A gerincvelői NK₁-receptorok az afferens végződésekből felszabaduló neurotranszmitter poszt-szinaptikus célpontjainak részét képezik, továbbá a fájdalomban játszott szerepüket is vizsgálták. Ld. De Felipe C, és mtsai. (1998. március) NATURE 392 (6674): 394-7. (ahol azt írják, hogy „a P-anyag nevű peptid neurotranszmitter oly módon modulálja a fájdalomérzékenységet, hogy aktiválja a neurokinin-1 (NK-1) receptort, amelyet az idegsejtek diszkrét populációi expresszálnak a központi idegrendszer különféle részein.”) LM Thomson és mtsai. (2008. január) J PAIN; 9(1): 11-19. (ahol azt írják, hogy a P-anyag rendszerek „fontos terápiás célpontokat is jelenthetnek a fájdalomcsökkentés fenntartásához és helyreállításához tartós morfinkezeléssel.”)

[0009] Az afferensek csak mintegy 15%-ából szabadul fel P-anyag, ami idegsérülést követően csökkenhet, bár egyes vizsgálatok szerint létezik egy fenotípusos transzmitter-váltás a nagyobb rostok irányába. Így bár a technika állásához tartozó több publikáció összefüggésbe hozza az NK₁-receptorokat a fájdalom jelátviteli folyamatával, jelentős kétely merült fel afelől, hogy sikeresen alkalmazhatók-e az NK₁-receptor antagonisták fájdalom kezelésére emberekben. Ahogy Hill 2000-ben megállapította, „az NK₁-receptor antagonisták nem mutattak hatásosságot különféle klinikai fájdalmi állapotokban [humán] klinikai vizsgálatok során”. Ld. R Hill (2000. július) TRENDS IN PHARMACEUTICAL SCIENCES Vol. 21, 244-246. Így előfordulhat, hogy a célpont önmagában nem releváns a fájdalom szabályozásában.

[0010] Az irritábilis bél szindróma (IBS), ami egy funkcionális bélbetegség, olyan szindróma, amelyet ürítéshez kapcsolódó hasi diszkomfortérzet vagy fájdalom, valamint rendellenes bélmozgás jellemez annak ellenére, hogy nincs kimutatható szervi betegség a belekben. A tünetek közé tartozik pl. a hasmenés, a hasfájás, a hasi felfúvódás és a székrekedés, és a tüneteket következő típusokba sorolják: hasmenéses típus (IBS-D), székrekedéses típus (IBS-C), és a váltakozva hasmenéses illetve székrekedéses típus (IBS-A). A tüneteket kísérheti olyan pszichológiai állapot is, mint amilyen például a szorongás, hyperszenzitivitás, feszültség, ingerlékenység, depresszió és hasonló.

[0011] Az IBS pontos patofiziológiája még tisztázásra vár. Mindazonáltal fokozott a szenzitivitás a zsigeri fájdalomérzékelésre, ami perifériás szenzitizáció néven ismeretes. Ez a szenzitizáció magában foglalja a küszöb csökkenését és a primer afferens neuronok transzdukciós folyamatainak fokozódását, ami sokféle mediátornak tulajdonítható, így például monoaminoknak (pl. katekolaminok és indolaminok), a P-anyagnak, valamint

különböző citokineknek és prosztanoidoknak, ilyenek például az E-típusú prosztaglandinok (ld. pl. Mayer és mtsai., *Gastroenterol.*, 107:271-293. (1994)). Az IBS etiopatológiájában szerepet játszik a motoros bélmozgás is, ami a lumenben lévő tartalom és/vagy gáz rendellenes mozgását eredményezi (ld. pl. Kellow és mtsai., *Gastroenterol.*, 92:1885-1893. (1987); Levitt és mtsai., *Ann. Int. Med.*, 124:422-424. (1996)). Pszichológiai faktorok ugyancsak hozzájárulhatnak az olyan IBS-es tünetekhez, amelyek olyan zavarok kapcsán jelentkeznek, mint például a depresszió és a szorongás, az ilyen zavarok akár ki is válthatják a tüneteket (ld. pl. Drossman és mtsai., *Gastroenterol. Int.*, 8:47-90. (1995)).

[0012] Bár nem létezik állatmodell az IBS-re, az IBS patofiziológiájának megismerésében tett előrelépések elősegítették preklinikai rágcsáló modellek kifejlesztését a zsigeri hiperszenzitivitásra. A kolorektális disztenziós (CRD) eljárás használható a gasztrointesztinális (GI) traktusból vezető nociceptív neuronális pályák aktiválására, ami egy hasizom-összehúzódnásos védőreflexet vált ki (ld. pl. Ness és mtsai., *Brain Research*, 450: 153-169. (1988)). Az ilyen összehúzódnások mérésére az egyik eljárás a hasizomra varrt nyúlásmérő bélyegek alkalmazása (ld. pl. Plourde és mtsai., *American Journal of Physiology*, 273: G191-196. (1997)). A vastagbéli hiperszenzitivitás kísérletileg kiváltható egy rágcsáló modellben oly módon, hogy híg (0,6%-os) ecetsavat fecskendezünk a vastagbélbe, ami átmeneti szenzitivitást okoz a vastagbéli szenzoros afferensekben, és ennek eredményeként fokozódik a CRD-re adott VMR (ld. pl. Gaudreau és mtsai., *Neuroscience Letters*, 351 (2): 59-62. (2003); Venkova és mtsai., *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196: 215-222. (2004)). Bár a fokozott zsigeri (viszcerális) fájdalomérzet IBS esetében jól demonstrált, a szomatikus fájdalmi rendellenességek létezése ellentmondásos a későbbi beszámolókkal összehasonlítva, melyek szerint az IBS esetében a fokozott szomatikus szenzitivitás a gerincvelő szintjében megvalósuló viszcero-szomatikus konvergencián keresztül alakul ki (ld. pl. Chang, *Gastroenterology Clinics of North America*, 34 (2): 271-279 (2005); Zhou és mtsai., *Pain*, 148 (3): 454-461. (2010)).

[0013] A gasztrointesztinális működést nagymértékben szabályozzák az idegek, és sokféle receptor van jelen. Ezért antikolinerg ágenszt, hasmenés elleni szert vagy hashajtó készítményt adunk a gasztrointesztinális tüneteknek – így például hasfájásnak, hasmenésnek és székrekedésnek – megfelelően, valamint antidepresszánt vagy szorongásoldó ágenszt is alkalmazunk, ha szükséges. Habár az alosetron-HCl, ami egy szerotonin 5-HT₃-receptor antagonist, terápiás ágensként ismert a hasmenéses típusú IBS (IBS-D) esetében, csak súlyos tüneteket mutató nőpáciensek esetében alkalmazzák ezt az ágenszt, mivel súlyos gasztrointesztinális rendellenességeket, különösen ischaemiás vastagbélgyulladást és súlyos székrekedést figyeltek meg. Továbbá habár a tegaserod-maleát, ami egy szerotonin 5-HT₄-receptor agonista, terápiás ágensként ismert

a székrekedéssel típusú IBS (IBS-D) esetében, csak nőpáciensek esetében alkalmazzák ezt az ágenszt. Ezen kívül a lubiprosztont, ami egy CIC-2 kloridcsatorna-aktivátor, ugyancsak kizárólag nőpáciensekben alkalmazzák székrekedéssel típusú IBS (IBS-C) esetében. Emellett a cilanszetron, ami egy másik szelektív 5-HT₂-antagonista, jelenleg klinikai vizsgálatok alatt áll Európában az IBS-D kezelésére férfiakban és nőkben egyaránt; 2005-ben azonban a cilanszetron szponzora visszavonta engedélyezési kérelmét az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrzési Hivatalánál egy engedélyeztetetlenségi levél alapján (további klinikai vizsgálatokat írtak elő).

Az IBS esetében tehát korlátozottak a terápiás lehetőségek, mivel a jelenlegi kezelések nem- és IBS-altípus-specifikusak, és szignifikáns mellékhatásokkal járnak. Így tehát erősen kívánatos egy új terápiás ágens és eljárás az IBS-re, amelynél nincs nemek közötti vagy altípusbeli különbség, és kisebb a mellékhatásuk.

A TALÁLmány ÖSSZEFOGLALÁSA

[0014] Más, korábban közölt humán vizsgálatokkal összhangban a bejelentő megállapította, hogy a netupitantnak nagyon csekély hatása van a neuropátiás fájdalom kezelésére. A netupitant közelebről semmilyen vagy legfeljebb minimális hatást mutat az allodíniás / neuropátiás fájdalmi állatmodelleken vizsgálva. Ha azonban a netupitantot terápiásan hatásos mennyiségekben palonosetronhoz adjuk, a netupitant szinergikusan hat a palonosetronnal, és jóval nagyobb mértékben csökkenti a fájdalmat, mint az önmagában adagolt palonosetron.

[0015] Ezzel ellentétes hatás figyelhető meg, ha a vegyületeket a fájdalomcsökkentés különféle elektrofiziológiai paramétereit alapján értékeljük. E kísérletek során a feltalálók felismerték, hogy a netupitantnak van egy független hatása, és hogy a palonosetron nulla vagy minimális hatást fejt ki. Ha azonban a palonosetront terápiásan hatásos mennyiségekben netupitanthoz adjuk, a palonosetron szinergikusan hat a netupitanttal, és jóval nagyobb kontrollt gyakorol az elektrofiziológiai fájdalmi paraméterekre, mint az önmagában adagolt netupitant.

[0016] Egy kiviteli alakjában tehát a találmány szinergikus hatóanyagkombinációt biztosít az 1. igénypont szerinti alkalmazásra, amely kombináció tartalmaz (a) palonosetront vagy annak gyógyászati lag elfogadható sóját; és (b) netupitantot vagy annak gyógyászati lag elfogadható sóját. Sokféle paraméter alkalmazható annak meghatározására, hogy a hatóanyagkombinációban lévő mennyiségek szinergikusak-e. Egy előnyös megvalósítási módban a mennyiségek szinergikusan hatásosak egy 70 kg-os embernek beadva a következő egy vagy több paraméter alapján: (a) mechanikailag kiváltott allodínia kezelése, (b) elektromosan kiváltott dorzális szarv C-idegrost válaszok modulálása, és (c)

elektromosan kiváltott dorzális szarv AD-idegrost válaszok modulálása. Kimutattuk, hogy egy orális adagolású kombinációs hatóanyagkészítmény, amely 0,01-1,0 mg palonosetront és 10-300 mg netupitantot tartalmaz, szinergizmust mutat a fenti egy vagy több kritérium szerint.

[0017] A találmány azon a felismerésen alapul, hogy a netupitant és a palonosetron együttműködve kezeli a krónikus neuropátiás fájdalmat, és hogy együtt alkalmazva nagyobb terápiás hatást fejtenek ki, mint önmagában adagolva bármelyik. A találmány tehát krónikus neuropátiás fájdalom kezelésében történő alkalmazást is biztosít, amelynek során arra szoruló humán páciensnek beadunk hatóanyagkombinációt, amely tartalmaz palonosetront és netupitantot, vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóit vagy előgyógyszer formáit, terápiásan hatásos mennyiségekben. A kombinációt előnyösen orálisan adjuk be és előnyösen 0,01-1,0 mg palonosetront és 10-300 mg netupitantot tartalmaz, naponta beadva. Egy előnyös megvalósítási módban az eljárást diabéteszes perifériás neuropátiás fájdalom, fibromialgia vagy posztherpeszes neuralgia kezelésére alkalmazzuk.

[0018] Bejelentők emellett megállapították, hogy a palonosetron, a netupitant vagy a palonosetron és a netupitant kombinációja hatásos az irritábilis bél szindrómához (IBS) kapcsolódó fájdalom kezelésében. Bejelentők közelebbről megállapították, hogy a palonosetron szubterápiás dózisának és a netupitant szubterápiás dózisának kombinációja szinergikusan hat az irritábilis bél szindróma egy modelljének kezelésében. Tehát a leírásban ismertetésre kerül szinergikus hatóanyagkombináció, amely szinergikusan hatásos mennyiségekben tartalmazza (a) palonosetron vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy előgyógyszere szubterápiás dózisát, és (b) netupitant vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy előgyógyszere szubterápiás dózisát. A leírásban ismertetésre kerül továbbá kezelés az irritábilis bél szindrómára, amelynek során arra szoruló humán páciensnek beadunk szinergikus hatásos kombinációt, amely szinergikusan hatásos mennyiségekben tartalmazza (a) a palonosetron vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy előgyógyszere szubterápiás dózisát; és (b) netupitant vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy előgyógyszere szubterápiás dózisát. A találmányban ismertetett hatóanyagkombinációk és eljárások előnyökkel rendelkeznek a technika állásához képest, pl. nem specifikusak a nemre vagy az IBS altípusára, és az ilyen hatóanyagkombinációk és eljárások kevesebb mellékhatással járnak.

AZ ÁBRÁK RÖVID ISMERTETÉSE

[0019]

Az 1. ábra egy grafikonsorozat, amely az idegsérülés utáni mechanikai és termális hiperszenzitivitás időbeli kialakulását mutatja be. A sham kontrollokban megfigyelt válaszokkal összehasonlítva az idegsérülés szignifikáns növekedést indukált a mancsvisszahúzások számában az azonosoldali hátsó mancs A) vF 2g, B) vF 6g és C) acetonos ingerlésére.

A 2. ábra egy grafikonsorozat, amely a palonosetronnak a mancsvisszahúzások számára gyakorolt hatásait mutatja be A) vF 2g, B) vF 6g, és C) aceton esetében. A mancsvisszahúzási gyakoriság dóziszfüggő csökkenése csak SNL patkányokban figyelhető meg.

A 3. ábra egy grafikon, amely összehasonlítja az SNL és sham (álkezelt) patkányok által a forgó hengeren töltött időt. A palonosetron (0,03, 0,3 és 3 mg/kg) egyik csoportban sem rontotta a motoros teljesítményt. Az adatok átlag $\pm$ SEM formában vannak megadva.

A 4. ábra egy grafikonsorozat, amely összehasonlítja a palonosetron (0,03, 0,3 és 3 mg/kg s.c.) hatásait a gerincvelői dorzális szarvi neuronokban elektromosan kiváltott válaszokra sham és SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százalék $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

Az 5. ábra egy grafikonsorozat, amely összehasonlítja a palonosetron (0,03, 0,3 és 3 mg/kg s.c.) hatásait a gerincvelői dorzális szarvi neuronokban a dinamikus kefével és mechanikai szűrással kiváltott válaszokra kontroll és SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százalék $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

A 6. ábra egy grafikonsorozat, amely összehasonlítja a palonosetron (0,03, 0,3 és 3 mg/kg s.c.) hatásait a gerincvelői dorzális szarvi neuronokban a hővel kiváltott válaszokra sham és SNL esetében. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százaléka $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

A 7. ábra egy grafikonsorozat, amely a netupitant visszahúzási válaszok számára gyakorolt hatását mutatja be A) vF 2g-ra, B) vF 6g-ra, és C) acetonra (hűtő ingerek). Úgy tűnik, hogy az SNL patkányokban 1 mg/kg gátolja a viselkedési hiperszenzitivitásokat.

A 8. ábra egy grafikonsorozat, amely összehasonlítja a netupitant 3 dózisának (0,1, 1 és 10 mg/kg s.c.) hatásait az elektromos válaszokra a gerincvelői dorzális szarvi neuronokban, sham és SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százaléka $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

A 9. ábra egy grafikonsorozat, amely összehasonlítja a netupitant 3 dózisának (0,1, 1 és 10 mg/kg s.c.) hatásait a gerincvelői dorzális szarvi neuronokban a dinamikus

kefével és mechanikai szúrással kiváltott válaszokra sham és SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontroll értékekre vetített átlagos százaléka $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

A 10. ábra egy grafikonsorozat, amely összehasonlítja a netupitant 3 dózisának (0,1, 1 és 10 mg/kg s.c.) hatásait a gerincvelői dorzális szarví neuronokban a hővel kiváltott válaszokra sham és SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százaléka $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

A 11. ábra egy grafikonsorozat, amely összehasonlítja a palonosetron (0,03 mg/kg s.c) és a netupitant (0,1 mg/kg s.c.) kombinációjának a visszahúzási válaszok számára gyakorolt hatásait az azonos- és az ellenoldali mancsban A) vF 2g, B) vF 6g, és C) aceton (hűtő ingerek) esetén SNL patkányokban.

A 12. ábra egy grafikonsorozat, amely összehasonlítja a palonosetron (0,03 mg/kg s.c.) és a netupitant (0,1 mg/kg s.c.) kombinációjának hatásait az elektromos válaszokra a gerincvelői dorzális szarví neuronokban, sham és SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százaléka $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

A 13. ábra egy grafikonsorozat, amely összehasonlítja a palonosetron (0,03 mg/kg s.c.) és a netupitant (0,1 mg/kg s.c.) kombinációjának hatásait a gerincvelői dorzális szarví neuronokban a dinamikus kefével, mechanikai szúrással és hővel kiváltott válaszokra SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százaléka $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

A 14. ábra azt mutatja, hogy a 0,001 mg/kg-os mennyiségben, kombinációban adott palonosetron és netupitant nem szignifikáns trendet mutatott az AA-indukált szomatikus hiperszenzitivitás gátlására.

A 15. ábra egy grafikonsorozat, ahol a zsigeri szenzitívítási eredményeket egyedi disztenziós nyomási hisztogrammok formájában mutatjuk be a hozzájuk tartozó szóródási plot összehasonlításokkal. A palonosetron vagy a netupitant 0,001 mg/kg dózisban p.o., önmagukban vagy kombinációban.

A TALÁLMÁNY RÉSZLETES ISMERTETÉSE

[0020] A találmány szerint a netupitant és a palonosetron gyógyászatilag elfogadható sói, valamint gyógyászatilag elfogadható előgyógyszerei is alkalmazhatók. A leírás szerinti értelemben a „gyógyászatilag elfogadható só” a beadandó vegyület olyan sóját jelenti, amely gyógyászatilag elfogadható, nem mérgező savakból készül. Megfelelő szervetlen savak például a sósav, a brómsav, a jódsav, a salétromsav, a kénsav és a foszforsav. Megfelelő szerves savakat választhatunk pl. az alifás, aromás, karbociklusos és szulfonos

szerves savosztályokból, amelyekre példák a következők: hangyasav, ecetsav, propionsav, borostyánkősav, kámforszulfonsav, citromsav, fumársav, glükonsav, izetionsav, tejsav, almasav, nyálkasav, borkősav, paratoluolszulfonsav, glikolsav, glükuronsav, maleinsav, furonsav, glutaminsav, benzoésav, antranilsav, szalicilsav, fenilecetsav, mandulasav, embonsav (pamoésav), metánszulfonsav, etánszulfonsav, pantoténsav, benzolszulfonsav (bezilát), sztearinsav, szulfanilsav, alginsav, galakturonsav és hasonló.

[0021] Ahol a dózismennyiségeket a leírásban egy hatóanyag sója vonatkozásában adjuk meg, ott úgy kell érteni, hogy a megadott mennyiség a hatóanyagnak mint szabad bázisnak a megfelelő mennyiségén alapul.

[0022] A leírás szerinti értelemben a „terápiásan hatásos mennyiség” olyan mennyiséget jelent, amely elégséges a kívánt biológiai válasz kiváltásához. A terápiásan hatásos mennyiség vagy dózis függ a páciens életkorától, nemétől és testtömegétől, valamint a páciens aktuális egészségi állapotától. A szakember meg tudja határozni a megfelelő dózisokat a fenti és a jelen leírásban megadottakon túl egyéb tényezőktől függően is.

[0023] A „kezelni” vagy „kezelés” kifejezés a leírás szerinti értelemben egy páciens gyógyászati gondozását jelenti betegség, patológiás állapot vagy rendellenesség/zavar gyógyítására, enyhítésére, stabilizálására vagy megelőzésére. A kifejezés magában foglalja az aktív kezelést, azaz a kifejezetten a betegség, patológiás állapot vagy rendellenesség javítására irányuló kezelést, valamint a kóroki kezelést, azaz a vonatkozó betegség, patológiás állapot vagy rendellenesség okának megszüntetésére irányuló kezelést. Ezen túlmenően a kifejezés magában foglalja a palliatív kezelést, azaz a betegség, patológiás állapot vagy rendellenesség gyógyítása helyett a tünetek enyhítését célzó kezelést; a preventív kezelést, azaz a vonatkozó betegség, patológiás állapot vagy rendellenesség kialakulásának minimalizálására vagy részbeni vagy teljes meggátítására irányuló kezelést; és a támogató kezelést, azaz a vonatkozó betegség, patológiás állapot vagy rendellenesség javítására irányuló más konkrét terápia kiegészítésére alkalmazott kezelést.

[0024] A leírás szerinti értelemben a „szignifikánsan” kifejezés egy statisztikai szignifikanciaszintet jelent. A statisztikai szignifikanciaszint lehet például legalább $p < 0,05$, legalább $p < 0,01$, legalább $p < 0,005$, vagy legalább $p < 0,001$. Ahol egy mérhető eredményt vagy hatást a leírásban megadunk vagy meghatározunk, azt úgy kell érteni, hogy az eredmény vagy hatás az alapértékhez — tipikusan placebohoz — képesti statisztikai szignifikanciája alapján értékelhető.

[0025] A leírásban és az igénypontokban a „tartalmaz” kifejezés és változatai — így például „tartalmazó” és „tartalmaznak” — azt jelenti, hogy „belefoglaltatik, de nem

korlátozódik arra”, és nem zár ki például más adalékokat, komponenseket, egész számokat vagy lépéseket.

[0026] Ahol a leírásban az „egy” és az „a/az” egyes számú alakokat vagy hasonlókat használjuk, ott úgy kell érteni, hogy vonatkozik a többes számú alakokra is, kivéve ha a szövegösszefüggésből egyértelműen más következik. Így tehát például az „egy gyógyászati hordozó” kifejezés magában foglalja a két vagy több ilyen hordozóból álló keverékeket és hasonlókat is. A „vagy” szó és a hasonló a leírás szerinti értelemben egy adott felsorolás bármelyik tagját jelentheti illetve a felsorolás tagjainak bármelyik kombinációját is.

[0027] Ahol a tartományokat úgy fejezzük ki, hogy külön adjuk meg a tartomány alsó határát és felső határát, ott úgy kell érteni, hogy a tartomány úgy definiálható, hogy szelektíven kombináljuk bármelyik alsó határ változót bármely felső határ változóval, ami matematikailag lehetséges.

[0028] A leírás szerinti értelemben a „körülbelül” vagy „cirka” kifejezés kompenzálja a gyógyszeriparban megengedett és a gyógyászati készítményekben inherensen meglévő variabilitást, így például a termékösszegekben különbségeket, amelyek a gyártási ingadozásoknak vagy a termékek időbeli bomlásának köszönhető. A kifejezés megenged minden olyan ingadozást, amely a gyógyszerészeti gyakorlatban lehetővé teszi, hogy az értékelés alatt álló készítményt biológiai ekvivalensnek tekintsük egy igényelt készítmény megadott erősségével.

[0029] Gyógyászati alkalmazások Ahogy a fentiekben tárgyaltuk, felismertük, hogy a palonosetron és a netupitant terápiásan hatásosak, és bizonyos körülmények között szinergikusan hatásosak fájdalom – különösen krónikus neuropátiás fájdalom – kezelésében. Egy megvalósítási módjában tehát a találmány olyan szinergikus hatóanyagkombinációt biztosít, amely szinergikusan hatásos mennyiségekben tartalmaz (a) palonosetront vagy annak gyógyászati lag elfogadható sóját; és (b) netupitantot vagy annak gyógyászati lag elfogadható sóját.

[0030] Egy másik megvalósítási módban a találmány azon a felismerésen alapul, hogy a netupitant és a palonosetron együttműködve kezeli a neuropátiás fájdalmat, és hogy együtt alkalmazva nagyobb terápiás hatást fejtenek ki, mint önmagában adagolva bármelyik. A találmány tehát neuropátiás fájdalom kezelésében történő alkalmazást is biztosít, amelynek során arra szoruló humán páciensnek beadunk hatóanyagkombinációt, amely tartalmaz palonosetront és netupitantot, terápiásan hatásos mennyiségekben.

[0031] A palonosetront és a netupitantot krónikus neuropátiás fájdalom (pl. három, hat vagy tizenkét hónapnál tovább fennálló fájdalom) kezelésére alkalmazzuk. Egy előnyös megvalósítási módban a fájdalom krónikus neuropátiás fájdalom, amelyet egy, kettő vagy

három vagy még több tünet jellemző a következők közül: égető fájdalom, paresztézia/dizesztézia, nyilalló/hasogató fájdalom, zsibbadás, hiperalgémia és allodínia.

[0032] A fájdalom lehet örökletes vagy szerzett. A szerzett perifériás neuropátiákat három nagyobb kategóriába soroljuk: amelyeket szisztémás betegség okoz, amelyeket külső ágensek által előidézett trauma okoz, illetve azok, amelyeket idegszövetet érintő fertőzések vagy autoimmun rendellenességek okoznak, és a három kategória mindegyike kezelhető a jelen találmány alkalmazásával.

[0033] A jelen találmány alkalmazásával kezelhető szerzett perifériás neuropátia okaihoz tartoznak többek között idegek fizikai sérülései (traumák), tumorok, toxinok, autoimmun válaszok, táplálkozási hiányok, az alkoholizmus, valamint érrendszeri és anyagcsere betegségek. A jelen találmány alkalmazásával kezelhetők olyan neuropátiák is, amelyeket hatóanyagok okoznak, ismert ilyen hatóanyagok többek között vírusellenes szerek, így például a ddI és a ddC, a fenitoin, az izoniazid, a vinkrisztin, nagy dózisú vitaminok, és folsav-antagonisták.

[0034] A találmány alkalmazásával kezelt neuropátiás fájdalom aszerint is jellemezhető, hogy perifériás vagy centrális. A jelen találmány alkalmazásával kezelhető perifériás neuropátiákhoz tartoznak többek között cukorbetegségre, posztherpeszes neuralgiára, fibromialgiára és idegrendszeri ért fizikai sérülésekre – így például gerincvelő-sérülésre – visszavezethető perifériás neuropátiák.

[0035] A diabéteszes perifériás neuropátiás fájdalom (DPNP) előnyös indikáció a jelen találmány szempontjából. A DPNP oka lehet I. vagy II. típusú cukorbetegség, és előnyösen a fájdalmas disztális szimmetrikus szenzomotoros polineuropátia diagnózisával valamint egy 11 pontos skálán elért legalább 4-es pontszámmal definiáljuk (ahol a nulla azt jelenti, hogy nincs fájdalom, a 10-es pedig azt, hogy a lehető legrosszabb a fájdalom).

[0036] A fibromialgia egy másik előnyös indikáció a jelen találmány szempontjából. Ezt a betegséget előnyösen a következőképpen definiáljuk: szerepel a kórtörténetben kiterjedt fájdalom három hónapig, illetve a fájdalom a 18 specifikus érzékeny ponti terület közül legalább 11 esetében jelen van, ha körülbelül 4 kg-nak megfelelő erővel az ujjal betapintjuk, ahogy azt az Amerikai Reumatológiai Kollégium kritériumai meghatározzák a fibromialgia esetében. Ld. Wolfe F és mtsai. ARTHRITIS RHEUM 1990;33:160-72. A 18 hely magában foglalja a nyakszirtet (kétoldali, a suboccipitalis izmok tapadásánál), a nyak alsó részét (kétoldali, a C5-C7 intertranszverz terek anterior aspektusainál), a csuklyásizmot (kétoldali, a felső szél felezőpontjánál), a supraspinatus-t (kétoldali, az eredéseknél, a lapockatővis felett, a mediális él közelében), a második bordát (kétoldali, a második kosztokondrális ízületknél, épp laterálisan az ízülettektől a felső felszínen), a laterális epicondylus (kétoldali, 2 cm-re disztálisan az epicondylusoktól csombütyköktől), a

fart (kétoldali, a farpofák felső-külső kvadránsaiban, az izom anterior redőjében), a nagytomport (kétoldali, poszterior a tompor kidudorodáshoz képest), és a térdet (kétoldali, az ízületi vonalhoz proximálisan mediális zsírpárnánál).

[0037] Egy speciális megvalósítási módban a találmányt olyan neuropátiás fájdalom kezelésére alkalmazzuk, amelyet a fenti specifikus érzékeny ponti területek valamelyikénél vagy egy kombinációjuknál fennálló fájdalom jellemez.

[0038] Még további előnyös indikáció a találmány szempontjából a posztherpeszes neuralgia, ami úgy definiálható, hogy egy herpes zooster kiütés begyógyulását követően legalább három hónapig megmaradó fájdalom.

[0039] Bármely kezelés sikerességének egyik mérőszáma egy statisztikailag szignifikáns javulás azon páciensek számában, akiknek legalább 50%-kal javult a fájdalom pontszáma az alapállapothoz képest, egy placebóval összehasonlítva. A fájdalom pontszám előnyösen egy 11 pontos skálából származik, ahol a nulla azt jelenti, hogy nincs fájdalom, a 10-es pedig azt, hogy a lehető legrosszabb fájdalom.

[0040] Sokféle egyéb jellemző is alkalmazható a találmány szerinti eljárásokkal kezelt fájdalom vagy a páciensek jellemzésére, függetlenül a fájdalom típusától vagy forrásától, vagy az adott klinikai indikációtól. Egy megvalósítási módban tehát a fájdalom vagy a páciens nem reagál egyre vagy többre a következő analgetikumok közül: opioid analgetikumok, nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok), triciklusos antidepresszánsok (TCA), így például amitriptilin, és antikonvulzánsok, így például gabapentin, fenitoin és karbamazepin. Egy másik megvalósítási módban a fájdalomhoz major depresszív betegség (MDD), szorongás és/vagy depresszió komorbid diagnózisa társul.

[0041] A találmány szerinti eljárások részeként más analgetikumok – így például acetaminofen (napi 4 grammig), opioid analgetikum vagy NSAID – is adagolhatók.

[0042] A dózisek széles hatások között változhatnak és természetesen minden egyes esetben az egyéni igényekhez igazítják majd. Általában véve, orális adagolás esetén a palonosetron körülbelül 0,01 vagy 0,05 mg-tól körülbelül 0,5 vagy 2,0 mg-ig terjedő, vagy alternatív módon körülbelül 0,01 vagy 0,05 mg-tól körülbelül 1,0 mg-ig terjedő, és még további alternatív módon körülbelül 0,025 mg-tól 0,5 mg-ig terjedő napi adagja egy ember számára megfelelő kell hogy legyen. A molekula esetében megfigyelt kiváló farmakokinetikának köszönhetően a dózis beadható napi egyetlen adagban is, habár sok adagban is beadható (vagyis napi két vagy három adagban). A palonosetron esetében ezeknek a dózisoknak lényegileg meg kell egyezniük akár orálisan adagoljuk, akár injekcióban.

[0043] A netupitant orális adagolása esetén a netupitant körülbelül 10 mg - körülbelül 300 mg, előnyösen körülbelül 20 mg - körülbelül 200 mg vagy körülbelül 30 mg - körülbelül

150 mg napi adagja megfelelő kell hogy legyen. Ezt a dózist ugyancsak előnyös csak naponta egyszer beadni, habár a napi dózis két vagy három adagra is elosztható. Injekció esetében a dózis körülbelül 40%-át tartalmazná az orális dózisnak, és a fenti tartományokat 40%-ra állíthatók.

[0044] Sokféle paraméter alkalmazható annak meghatározására, hogy a hatóanyagkombinációban lévő mennyiségek szinergikusak-e. Egy előnyös megvalósítási módban egy 70 kg-os embernek naponta egyszer beadva a következő egy vagy több paraméter alapján a mennyiségek szinergikusan hatásosak: (a) mechanikailag kiváltott allodínia kezelése, (b) elektromosan kiváltott dorzális szarvi C-idegrost válaszok modulálása, és (c) elektromosan kiváltott dorzális szarvi AD-idegrost válaszok modulálása. Kimutatták, hogy a palonosetron és netupitant itt ismertetett mennyiségeit tartalmazó kombinációs hatóanyagkészítmények szinergizmust mutatnak a fenti egy vagy több kritérium szerint.

[0045] Emellett felismertük, hogy a palonosetron, a netupitant vagy a palonosetron és a netupitant kombinációja hatásos az irritábilis bél szindrómához (IBS) kezelésében. Bejelentők megállapították, hogy a palonosetron szubterápiás dózisának és a netupitant szubterápiás dózisának kombinációja szinergikusan hat az irritábilis bél szindróma kezelésében. A szubterápiás dózis olyan dózist jelent, amely önmagában adagolva nem hatásos az IBS ellen. Ismertetésre kerül tehát kezelés az irritábilis bél szindrómára, amelynek során arra szoruló humán páciensnek beadunk olyan szinergikusan hatásos kombinációt, amely tartalmazza (a) palonosetron vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy előgyógyszere szubterápiás dózisát; és (b) netupitant vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy előgyógyszere szubterápiás dózisát.

[0046] A fent ismertetett eljárások hatásosak egy vagy több indikáció kezelésében a következők közül: alternáló IBS (IBS-A), hasmenéses IBS (IBS-D) és székrekedéses IBS (IBS-C). Az IBS-C elsődleges tünetei a hasfájás és a székrekedés. A székrekedés a székelési gyakoriság vizsgálatával mérhető. A hasfájás alapállapota a következőképpen definiálható: a megelőző 24 órában jelentkező legrosszabb, egy 0-10 pontos skálán legalább 3-as hasfájási pontszámok heti átlaga. Az alap székelési gyakoriság úgy definiálható, hogy kevesebb, mint hetente három spontán teljes székletürítés (CSBM). Felismertük, hogy a fentiekben ismertetett eljárások (1) az alapállapottal összehasonlítva legalább 30%-kal tudják csökkenteni a megelőző 24 órában jellemző legrosszabb hasfájási pontszám heti átlagát; és (2) az alapállapottal összehasonlítva eggyel vagy többel tudják növelni a CSBM-ek heti számát. Így tehát ismertetésre kerül székrekedéses irritábilis bél szindróma (IBS-C) kezelése, ahol a kezelés hatásos a következőkben: (1) a megelőző 24 órában jelentkező legrosszabb hasfájás heti átlaga alapján az alapállapottal összehasonlítva a hasfájás intenzitásának legalább 30%-os csökkentésében; és (2) az

alapállapottal összehasonlítva a teljes spontán székletürítések (CSBM) heti számának legalább eggyel való növelésében.

A hasmenéses IBS (IBS-D) elsődleges tünetei a hasfájás és a hasmenés. A hasmenés a széklet konzisztenciájának vizsgálatával mérhető. A széklet konzisztenciáját a Bristol Székletskála alapján írjuk le, ami egy orvosi eszköz az emberi széklet formájának hét kategóriába sorolásához. A Bristol Székletskála szerint a hét széklettípus a következő: 1. típus: Különálló kemény bogyók, olyanok, mint a mogyoró (nehéz üríteni); 2. típus: Alakja hurkaszerű, de göröngyös; 3. típus: Hurkaszerű, de repedések vannak a felszínén; 4. típus: Virsli- vagy kigyószerű, sima és képlékeny; 5. típus: Lágy darabkák körülhatárolt szélekkel (könnyű üríteni); 6. típus: Pelyhes darabok felázott szélekkel, pépes széklet; és 7. típus: Vizes, nincs szilárd része. Teljesen folyékony. A hasfájás alapállapota a következőképpen definiálható: a megelőző 24 órában jelentkező legrosszabb hasfájási pontszám heti átlaga egy 0-10 pontos skálán legalább 3,0. A széklet konzisztenciájának alapállapota a következőképpen definiálható: a Bristol Székletskála (BSS) szerinti 6. vagy magasabb sorszámú típus. Felismertük, hogy a fentiekben ismertetett eljárások (1) az alapállapottal összehasonlítva 30%-kal vagy többel tudják csökkenteni a megelőző 24 órában jelentkező legrosszabb hasfájási pontszám heti átlagát; és (2) el tudják érni a heti átlagban legfeljebb 5. típusú székletet a Bristol Székletskála szerint (a BSS szerinti 2. típus nemkívánatos eseménynek tekinthető). Egy másik megvalósítási módban tehát a taiálmány eljárást biztosít hasmenéses típusú irritábilis bél szindróma (IBS-D) kezelésére, ahol az eljárás hatásos a következőkben: (1) az alapállapottal összehasonlítva a hasfájás intenzitásának legalább 30%-os csökkentésében a megelőző 24 órában jelentkező legrosszabb hasfájási pontszám heti átlaga alapján; és (2) heti átlagban legfeljebb 5. típusú széklet elérésében a Bristol Székletskála szerint (a BSS szerinti 2. típus alatti események nemkívánatos eseménynek tekinthetők).

[0048] Ahogy a fentiekben tárgyaltuk, az ismertetett eljárások nem specifikusak az IBS-al típusokra. Felismertük továbbá, hogy a fent ismertetett eljárások férfi és nő páciensek esetében egyaránt alkalmazhatók. Egy másik megvalósítási módban tehát ismertetésre kerül irritábilis bél szindróma kezelése, ahol a kezelés nem nemspecifikus. Sőt, mivel az ismertetett eljárásokban a palonosetron és a netupitant olyan kombinációját adjuk be a pácienseknek, ahol mindegyik ágens szubterápiás dózisban van, az eljárások szignifikánsan csökkentik a potenciális mellékhatásokat. Így tehát ismertetésre kerül irritábilis bél szindróma olyan kezelése is, ahol szignifikánsan kisebbek a kapcsolódó mellékhatások.

[0049] Egy másik megvalósítási módban ismertetésre kerül irritábilis bél szindróma olyan kezelése, ahol az eljárás hatásosan kezeli az IBS-C egyéb tüneteit, pl. a hasi diszkomfortérzetet, és az IBS-D egyéb tüneteit, pl. a hasi diszkomfortérzést és a

székletürítési inkontinenciát. Egy még további megvalósítási módban ismertetésre kerül olyan irritábilis bél szindróma (IBS) kezelése, ahol az IBS-t vastagbéli és/vagy szomatikus hiperszenzitivitás okozza. Egy másik megvalósítási módban ismertetésre kerül irritábilis bél szindróma (IBS) olyan kezelése, ahol a kezelés hatásos a vastagbéli és/vagy szomatikus hiperszenzitivitás gátlásában.

[0050] Egy másik megvalósítási módban ismertetésre kerül irritábilis bél szindróma olyan kezelése, amelynek során arra szoruló páciensnek beadunk testtömeg-kilogrammra vetítve 0,01 mg alatti palonosetron dózist, és testtömeg-kilogrammra vetítve 0,01 mg alatti netupitant dózist. Egy még további megvalósítási módban ismertetésre kerül irritábilis bél szindróma olyan kezelése, amelynek során arra szoruló páciensnek beadunk testtömeg-kilogrammra vetítve körülbelül 0,001 mg-os palonosetron dózist, és testtömeg-kilogrammra vetítve körülbelül 0,001 mg-os netupitant dózist.

Gyógyászati készítmények

[0051] Sokféle gyógyászati készítmény kifejleszthető a leírásban ismertetett kombinációk hasznosítására. A készítmény bármely megfelelő útvonal alkalmazásával beadható, így például orálisan, parenterálisan, vagy intravénásan, folyékony vagy szilárd formában.

[0052] A hatóanyag előnyös beadási útvonalai az injekciózás és az orális adagolás. Ezek a készítmények általában tartalmaznak inert hígítószert vagy ehető hordozót. Lehetnek zselatinkapszulába zártak (orális alkalmazásra), vagy tablettákba préseltek (orális vagy bukkális alkalmazásra), vagy pasztillába formuláltak (bukkális alkalmazásra). Ezen célokra a hatóanyag ágyazható excipiensekbe és alkalmazható tablettá, pasztilla vagy kapszula formájában. A készítmény részeként alkalmazhatók gyógyászatilag kompatibilis kötőanyagok és/vagy adjuváns anyagok is.

[0053] A tabletták, pirulák, kapszulák, pasztillák és hasonlókat tartalmazhatnak bármely alábbi összetevőt, vagy hasonló jellegű vegyületet: kötőanyagot, így például mikrokristályos cellulózt, tragakant gumit vagy zselatint; excipienst, így például keményítőt vagy laktózt, szétesést elősegítő (dezintegráló) ágenszt, így például alginsavat, Primogel-t vagy kukoricakeményítőt; síkosító anyagot, így például magnézium-sztearátot vagy Sterot-okat; glidánszt, így például koloidális szilícium-dioxidot; édesítőszert, így például szacharózt vagy szacharint; vagy ízesítőszert, így például borsmentát, metil-szalicilátot, vagy narancsít. Ha a dózisegységforma kapszula, akkor a fenti típusú anyagok mellett tartalmazhat folyékony hordozót, például zsíros olajat. A dózisegységformák tartalmazhatnak különféle más anyagokat is, amelyek módosítják a dózisegység fizikai formáját, ilyenek például a cukorbevonatok, sellak, vagy más enteroszolvens ágensek.

[0054] A vegyületek beadhatók elixír, szuszpenzió, szirup, ostya, szájon szétoldó film, szájon szétoldó tabletta, rágógumi vagy hasonló összetevőjeként is. Egy szirup a hatóanyagokon kívül tartalmazhat édesítőszerként szacharózt, illetve egyes tartósítószerket, festékeket, színezékeket és/vagy ízesítőket is.

[0055] Az injekciózáshoz használt oldatok vagy szuszpenziók tartalmazhatják többek között a következő összetevőket: steril hígítószer, így például injekciós víz, sóoldat, fixált olajok, polietilén-glikolok, glicerín, propilén-glikol vagy más szintetikus oldószer; antibakteriális ágensek, így például benzilalkohol vagy metilparabének; antioxidánsok, így például aszkorbinsav vagy nátrium-biszulfit; kelátorok, így például etiléndiamintetraecetsav; pufferek, így például acetátok, citrátok vagy foszfátok, továbbá tonicitás-beállító ágensek, ilyenek például a nátrium-klorid, mannit és dextróz. Egy injekciózható készítmény kiszerezhető ampullákban, eldobható fecskendőkben vagy többdózisú üveg- vagy műanyagflakókban is.

PÉLDÁK

[0056] Az alábbi példákat azért ismertetjük, hogy teljes körűen közreadjuk és leírjuk a szakember számára, hogy hogyan készítjük és értékeljük a leírásban igényelt vegyületeket, de csakis a találmány példáiként szolgálhatnak. Törekedtünk arra, hogy a számok (pl. mennyiségek, hőmérséklet stb.) vonatkozásában biztosítsuk a pontosságot, de bizonyos hibákat és eltéréseket figyelembe kell venni. Egyébirányú jelzés hiányában a részek tömegrészek, a hőmérséklet °C-ban van megadva vagy szobahőmérsékletet jelent, a nyomás pedig atmoszférikus vagy ahhoz közeli.

1. PÉLDA

[0057] A kísérleteket him Sprague-Dawley patkányokon végeztük, amelyeket 12 órás alternáló fény-sötét ciklus alatt ketrecekben tartottunk, *ad libitum* hozzáféréssel a takarmányhoz és vízhez. Az összes állatkísérlet engedélyeztetésre került az Egyesült Királyság Belügyminisztériumánál, és a személyi és projekt engedélyekben szereplő útmutatások szerint kerültek elvégzésre, így megfeleltek az Egyesült Királyság 1986-os Állatügyi Törvényének (Tudományos Eljárások). Mindent megtettünk annak érdekében, hogy minimalizáljuk az állatok szenvedését és hogy csökkentsük a felhasznált állatok számát.

SNL-műtét

[0058] Allodiniás és hiperalgézias tünetekkel járó kísérleti neuropátiás fájdalomi modellt hoztunk létre úgy, hogy szorosan ligáltuk az L5 és L6 gerincidegeket, ahogy azt korábban ismertették (Kim és Chung, 1992.). Steril műtőhelyiségben a körülbelül 130-150 g tömegű patkányokat elaltattuk (1:1 O₂:N₂O, 3% halotán az indukcióhoz, 1% a fenntartáshoz), majd miután a baloldalon kis bemetszést ejtettünk körülbelül az L4-S2-nél, a tövisnyúlványokról eltávolítottuk a paraspinalis izmot és zsírt. Az L6 harántnyúlvány egy részét egy fogóval lecsípve feltártuk a párhuzamosan futó L4 és L5 gerincvelői idegeket. Izoláltuk az L5 ideget és egy finomra húzott üvegrúd segítségével kampósan megfogtuk, majd 6-0 nem felszívódó selyemszállal szorosan elkötöttük a dorzális gyökérgangliontól disztálisan (a nervus ischiadicus eredésétől pedig proximálisan). Az L6 ideget a keresztcsont alatt kampósan megfogtuk és hasonló módon elkötöttük. Ellenőriztük a hemosztázist és a sebet 3-0 felszívódó selyemmel bevarrtuk. A környező bőrt összehúztuk és rögzítettük a seb felett sebcsipeszekkel. A patkányok felépülése egy inkubátorban történt, és ha a bal hátsó mancs már bizonyítottan nem mutatott megfigyelhető motoros károsodást, akkor visszakerültek a fent említett ketrecekbe. A sham műtét azonos környezetben és azonos feltételek mellett történt, kivéve hogy az idegek kampóval történő megfogására és ligálására nem került sor.

Viselkedésvizsgálatok és neuropátiás státusz

[0059] A 2., 7., 9. és 14. posztoperatív napon ébren lévő és éber patkányokban megvizsgáltuk a szűrő-mechanikai és hűtési hiperszenzitivitás viselkedési jeleit a bal azonosoldali hátsó mancsban a jobb ellenoldali hátsó mancsához képest. A patkányokat egyesével átlátszó akrilkockákba helyeztük dróthálóból készült magasított padozatra, és akklimatizálódás (30 perc) után meghatároztuk a mechanikai szenzitivitásokat 2 g és 6 g hajlítóerejű von Frey (vF) filamentumokra adott mancsvisszahúzási válasz alapján (konszekutívan, növekvő erő mellett vizsgálva). Minden filamentumot a mancs talpi felszínén alkalmaztunk, körülbelül 2-3 mp-ig, és elég erővel ahhoz, hogy meghajoljanak, és minden állat esetében 10-szer ismételtük mindegyik mancsban, a megadott helyeken. Feljegyeztük, hogy az egyes filamentumokra hányszor emelik meg a mancsukat az egyes patkányok az ellenoldali és azonosoldali mancs esetében. A hideggel szembeni hiperszenzitivitást úgy vizsgáltuk, hogy minden vizsgálati időszakban 5 alkalommal tettünk egy csepp acetont minden mancsra, és a cseppentések között mindig hagytunk egy legalább 5 perces szünetet. A visszahúzási gyakoriságot a következőképpen számszerűsítettük: $= (\text{a lábvisszahúzások száma} / \text{adott esetben 10 vagy 5 kísérlet})$.

[0060] A netupitánt és a palonosetron motoros teljesítményre gyakorolt potenciális hatásainak vizsgálatára forgó hengert (rotarod, rotarúd) is használtunk. A forgó henger

gyorsulását úgy állítottuk be, hogy egy perc alatt érje el nulláról a percenkénti 20 fordulatot. A kezdeti nem lineáris gyorsulás miatt a patkányokat fix 8 fordulat per perces sebességnélhelyeztük a forgó hengert. Ezután átállítottuk a forgó hengert gyorsulás üzemmódba, és innentől mértük, hogy az állatok milyen késéssel esnek le a forgó hengerről.

Elektrofiziológia

[0061] Az elektrofiziológiás kísérleteket a 14-17. posztoperatív napon végeztük anesztetizált patkányokon.

[0062] Rögzítettük a perifériás receptív mező ingerlésével kiváltott válaszokat a dorzális szarv V-VI. laminák neuronjaiban, ahol az ingerlés a következőkkel történt:

- 16 elektromos impulzusból álló sorozat a C-rost küszöbének 3-szorosával
- növekvő erejű mechanikus von Frey filamentumok – vf2g, 8g, 26g és 60g – a receptív mező centrumában 10 mp-ig alkalmazva
- hő – 40, 45 és 48°C – a receptív mező centrumában 10 mp-ig alkalmazva, egy 10 mp-es konstans vízszugárral

[0063] 3 stabil alapállapotú választ követően szubkután injekcióban 0,03 mg/kg palonosetront és 0,10 mg/kg netupitantot adtunk a nyaki tarkóbőrbe. A hatóanyaghatásokat két órán át követtük oly módon, hogy 10, 30, 50, 70, 90 és 110 perccel az injekciózás után teszteket végeztünk.

Az elektromos mérések magyarázata

[0064] Az input a posztzinaptikus, C-rost-kiváltott dorzális szarv neuronális választ jelenti a 16 elektromos ingerből álló sorozat első ingerét követően. Ez biztosít egy paramétert a nyugalmi preszinaptikus aktivitásra (teljes neuronális reakciókésztségként mérve a vizsgált neurontól upstream irányban, ezért magában foglalja az afferens excitabilitást, aktivitást a végződéseken és interneuronokban) és a potenciáció nélkül mérhető transzmitter-felszabadulásra. Az ebben és más vizsgálatokban számszerűen és grafikusán megadott alapállapotú „input” válasz számítása úgy történik, hogy az első inger által előidézett C-rost-kiváltott akciós potenciálok számát (vagyis a kezdeti alapállapotú választ) megszorozzuk az ingerek összes számával. Az A β -, A δ -, illetve C-rostos válaszok azoknak az akciós potenciáloknak a számát jelzik, amelyek a gerincvelőben generálódnak az A β -, A δ -, illetve C-rostos aktivitás következtében, miután perifériás receptív mezőiket elektromosan ingereltük. Spike 2 adatgyűjtő szoftverünk kiválogatja, hogy mely rostok mely bejövő akciós potenciálokat szállítanak, a generálódást követően a

gerincvelőbe való érkezésük latenciája szerint (a rostok különböző vezetési sebességei adottak). Így azokat, amelyek a perifériás ingerlést követően 20 ms-on belül megérkeznek, A β -rostoknak tulajdonítjuk, A δ -rostok = 20-90 ms, és C-rost-kiváltott válaszoknak azokat tekintettük, amelyeket az elektromos ingerlés után 90-300 ms-mal rögzítettünk. Azok a neuronális válaszok, amelyek az ingerlést követő 300-800 ms-ig késnek, kisülés utániként számszerűsítjük, és a gerincvelői hiperexcitabilitást jelzik, amely az idegsejt ismétlődő ingerlésének következtében jön létre. Az aktivitásfüggő hiperexcitabilitás emellett mint wind-up is mérhető. Ezt az értéket úgy számoljuk, mint különbséget a 16 elektromos ingerből álló sorozat által a C-rost latenciában produkált akciós potenciálok összes száma és az „input” között, ahogy azt a fentiek szerint definiáljuk és számoljuk. Ezért, ha az első elektromos inger 15 C-rost-kiváltott akciós potenciált generált, és a C-rost-kiváltott akciós potenciálok összes száma, amelyet a 16 inger után rögzítettünk, 350 volt, akkor a wind-up = $350 - (15 \times 10) = 200$. Ha mindegyik posztzinaptikus válasz független volt az előző aktivitástól, akkor a fenti példában a 16 elektromos inger után a C-rostok által kiváltott akciós potenciálok kumulatív száma elméletileg 150 kellene, hogy legyen. Az akciós potenciálok és a posztzinaptikus hiperexcitabilitás időbeli összeadódása felerősíti a válaszokat, így a wind-up a további akciós potenciálok mérőszáma, amelyeket az előrejelzett alapállapotú szint felett mérünk.

Statisztikai elemzés

[0065] Az elemzéseket a GraphPad Prism szoftver Apple Macintosh OS 10.4-hez való 4. verziójával (GraphPad Software, USA) végeztük, és minden adat esetében 95%-os konfidenciaintervallumot alkalmaztunk a statisztikai szignifikancia mérőszámaként. A viselkedési pontszámok esetében a statisztikai szignifikanciát nem paraméteres Wilcoxon-féle kapcsolt pár próbákkal számoltuk. Az elektrofiziológiai adatoknál, a statisztikai elemzéseket a mechanikai és hőingerekre adott válaszok esetében kétutas varianciaanalízissel (ANOVA) nyers adatokon végeztük, és ha szignifikánsak voltak, akkor Bonferroni-féle post-hoc teszteket végeztünk. Az elektromos ingerre és kefére adott válaszok esetében Student-féle t-próbákat alkalmaztunk a hatóanyagbeadás előtti alapállapotú értékek és a hatóanyagbeadás utáni értékek összehasonlítására. Az adatok átlag $\pm$ SEM formában vannak kifejezve és megadva. Szignifikánsnak vettük, ha $P < 0,05^*$ vagy $P < 0,01^{**}$ volt.

[0066] Az adatokat az 1-3. táblázatokban és az 1-13. ábrákon adjuk meg.

ELEKTROFIZIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK: Elektromosan kiváltott dorzális szarvi neurális válaszok SNL patkányokban – Az akciós potenciálok száma						
Dózis (mg/kg s.c.)	C-rost válasz	AB-rost válasz	AD-rost válasz	Input válasz	Kisülés utáni válasz	Wind-up válasz
Alapállapot	408 ± 25	141 ± 9	137 ± 24	419 ± 70	299 ± 66	388 ± 93
0,03 Palo	518 ± 103	141 ± 22	192 ± 51	461 ± 86	417 ± 127	559 ± 192
Alapállapot	403 ± 30	140 ± 7	142 ± 24	415 ± 65	225 ± 48	230 ± 56
0,1 mNetu	292 ± 45	135 ± 10	103 ± 13	293 ± 46	195 ± 29	270 ± 38
Alapállapot	301 ± 43	116 ± 13	131 ± 17	244 ± 45	182 ± 31	273 ± 45
0,1 Netu + 0,03 Palo	124 ± 29**	104 ± 15	46 ± 13*	54 ± 16**	87 ± 37**	145 ± 54

A számok: átlag ± S.E. (n=5-7)

* p<0,05

** p<0,01 az alapállapottal összehasonlítva

3. TÁBLÁZAT

ELEKTROFIZIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK: Elektromosan kiváltott dorzális szarv neurális válaszok SNL patkányokban – Az akciós potenciálok száma							
Dózis (mg/kg s.c.)	Mechanikusan kiváltott			Hővel kiváltott			Kefével kiváltott
	8 g vF filamentum	26 g vF filamentum	60 g vF filamentum	40° Celsius	45° Celsius	48° Celsius	
Alapállapot	181 ± 53	564 ± 19	772 ± 101	311 ± 138	638 ± 195	915 ± 137	118 ± 43
0,03 Palo	211 ± 42	539 ± 17	799 ± 192	136 ± 58	380 ± 187	816 ± 101	144 ± 59
Alapállapot	168 ± 51	385 ± 41	671 ± 105	473 ± 125	670 ± 159	971 ± 128	268 ± 35
0,1 Netu	190 ± 42	390 ± 56	486 ± 75	298 ± 72	381 ± 82	495 ± 186	310 ± 40
Alapállapot	122 ± 54	368 ± 106	578 ± 106	189 ± 67	472 ± 97	659 ± 142	343 ± 78
0,1 Netu + 0,03 Palo	30 ± 20	137 ± 41*	242 ± 54**	175 ± 42	186 ± 49**	396 ± 122**	199 ± 21
A számok: átlag ± S.E. (n=5-7) * p<0,05 ** p<0,01 az alapállapottal összehasonlítva							

2. PÉLDA

[0067] Egy előnyös megvalósítási módban a kombinációt egy kapszulás orális dózisformában adjuk be, ahol a kapszula egy vagy több lágyzselatin kapszulát tartalmaz a palonosetron esetében, és egy vagy több kemény tablettát a netupitant esetében. A 4. táblázat egy 0,5 mg palonosetront tartalmazó lágyzselatin kapszulára vonatkozó reprezentatív formulációt ismertet, amely alkalmas ilyen keményhájba történő betöltésre.

4. TÁBLÁZAT: REPREZENTATÍV LÁGYZSELATIN FORMULÁCIÓ

Összetevő	Körülbelül mennyiség (mg/kapszula)	Funkció
<i>Töltő oldal</i>		
Palonosetron-HCl	0,56 ¹	Hatóanyag
Kapril- vagy kaprinsav mono- és digliceridjei (Capmul MCM)	62,19	Oldószer vivőanyag
Glicerín, vízmentes, USP/Ph Eur	3,37	Plasztikálószer
Poligliceril-oleát (Plurol)	0,87	Felületaktív anyag

Oleique CC 497)		
Tisztított víz, USP/Ph Eur	2,94	Társ-oldószer
Butilezett hidroxianizol (BHA), NF/Ph Eur	0,07	Antioxidáns
Nitrogén	-	
Elméleti töltőtömeg	70,00 mg	
<i>Zselatin kapszulahéj, 1,5-ovális (Catalent Pharma Solutions) ²</i>		
Zselatin (195-ös típus), NF/Ph Eur	-	Héj
Szorbítol speciál/glicerín keverék 50/50	-	Plasztikálószer
Titán-dioxid, USP/Ph Eur	-	Színezék/opálósító
Tisztított víz, USP/Ph Eur	-	Oldószer
¹ 0,50 mg szabad bázisnak felel meg		
² A kapszulahéj kvantitatív összetétele a Catalent Pharma Solutions szellemi tulajdona		

[0068] Az 5. táblázat egy 100 mg netupitantot tartalmazó tabletta reprezentatív összetételét ismerteti, amely alkalmas keményhéjba történő betöltésre.

5. TÁBLÁZAT: REPREZENTATÍV TABLETTA FORMULÁCIÓ

Osszetevő	Körübelüli mennyiség (mg/tabletta)	Funkció
Netupitant, őrlít	100	Hatóanyag
Mikrokristályos cellulóz, PH 101	20,5	Hígító- és dezintegrálószer
Szacharóz laurinsav-észterek	10,0	Felületaktív anyag
Polivinilpirrolidon K30	7,0	Kötőanyag
Kroszkarmellóz-nátrium	3,0	Dezintegrálószer
Kolloidális szilícium-dioxid	3,0	Síkosító
Nátrium-sztearil-fumarát	1,0	Lubrikáns
Magnézium-sztearát	0,5	Lubrikáns
Össztömeg	145 mg	

3. PÉLDA

[0069] Kísérleteket végeztünk abból a célból, hogy megvizsgáljuk a palonosetron (PT) és a netupitant (NT) hatásosságát, önállóan és kombinációban, ecetsavval (AA) indukált vastagbéli és szomatikus hiperszenzitivitás gátlásában egy rágcsló modelli esetében. Az átfogó cél az volt, hogy meghatározzuk, hogy kialakul-e a szinergizmus, ha a két vegyület szubterápiás dózisát kombinációban adagoljuk.

Anyagok és eljárások

[0070] Állatok: Him Sprague Dawley patkányokat (amelyek a vastagbéli szenzitivitási vizsgálat idején 330-480 g tömegűek voltak) vásároltunk a Charles River Laboratories-től. A patkányokat kettesével ketrecekben tartottuk az Oklahomai Egyetem Egészségtudományi Központjában (OUHSC), az Összehasonlító Gyógyászati Tanszék állatházában, ellenőrzött hőmérsékleten és légnedvesség mellett. Minden állat szabadon hozzáfért a takarmányhoz és vízhez, és legalább egy hélig akklimatizáltuk őket a létesítményben a kísérletek előtt. Összesen 85 patkányt használtunk a vizsgálat elvégzéséhez. A kísérleti protokollt az Oklahomai Egyetem Egészségtudományi Központjának (OUHSC) Intézményi Állatgondozási és Felhasználási Bizottsága engedélyezte (10-077. számú IACUC állatprotokoll).

[0071] Akklimatizáció: Érkezés után az állatokat minimum egy hélig szoktattuk az állatházhoz. A további akklimatizációhoz és a kísérleti stressz minimalizálásához a patkányokat egy újabb hétre átvittük a laboratóriumba, hogy hozzászokjanak a laboratóriumi környezethez és az állatgondozókhoz.

[0072] Az akut zsigeri és szomatikus hiperszenzitivitás kiváltása: Zsigeri és szomatikus hiperszenzitivitást váltottunk ki úgy, hogy a végbélnyíláson át a vastagbél középső szintjére felvezetett katéteren (Intramedic PE 90 cső) keresztül híg ecetsavat (AA; 1,5 ml, 0,6%) fecskendeztünk a patkányok végbelébe. A vastagbéli és szomatikus hiperszenzitivitás 60 percen belül nyilvánvaló volt.

[0073] Vastagbéli szenzitivitási vizsgálat: Kolorektális disztenzióra (CRD, colorectal distension) adott visceromotoros válaszokat (VMR) mértünk úgy, hogy megszámoltuk növekvő CRD-szintekre (0-60 Hgmm) adott hasi kontrakciók számát. A vastagbéli szenzitivitási vizsgálat napján kisebb műtéti eljárással egy nyúlásmérő bélyeg erőátalakítót erősítettünk a ferde hasizomra, amelyet egy adapterkábelrel egy Grass Model 7 típusú poligráfhhoz kapcsolunk. A kábelt egy Model 7P1 típusú alacsony egyenáramú előerősítőhöz kapcsolunk. Az előerősítőt 0,02 mV/cm érzékenységre állítottuk és egy Model 7DA típusú egyenáramú vezérlőerősítőhöz csatlakoztattuk, amelynek 5,5 amperre állítottuk az érzékenységet. A vastagbél disztális részébe egy 5 cm-es latex ballont vezettünk. A ballonkanült egy Distender Series IIR típusú barosztáthoz (G & J Electronics Inc.) kapcsolunk, hogy biztosítsuk a ballon ellenőrzött, izobár felfújását, és a CRD-t állandó nyomású (izobár) tónusos disztenziók alkalmazásával 0, 20, 40 és 60 Hgmm-nél végeztük. Mindegyik nyomásszintet 10 percig tartottuk fenn, és ezalatt megszámoltuk a hasizom-összehúzódások számát. Minden egyes disztenzió között 10 perces felépülési időt hagytunk.

[0074] Szomatikus szenzitivitási vizsgálat: A szomatikus szenzitivitás szintjének meghatározására az összes intrakolonikus AA-infúziót kapó állatban Von Frey filamentumokat használtunk. A Von Frey eszköz úgy méri a szomatikus szenzitivitást, hogy rögzíti azt a legkisebb erőt, ami kiváltja a hátsó mancs visszahúzását. Az állatokat egy hálózatos aljú Von Frey-féle ketrecberendezésbe tettük és egy nyilonszálat nyomtunk egyenletesen a patkányok talppárnájához, amíg vissza nem húzták a hátsó lábukat. A hátsó mancs visszahúzását kiváltó erőt grammban rögzítettük.

[0075] Vizsgálati vegyületek: A műtétet követően a patkányoknak előzetes dózisban palonosetron (1 órás elődózis), netupitantot (2 órás elődózis) vagy metilcellulóz hordozót adtunk. A palonosetron és a netupitantot a Helsinn Healthcare Inc.-től szereztük be, és 4°C-on tároltuk amíg 1%-os metilcellulóz oldatban szuszpenzióként ki nem adagoltuk. A hatóanyagszuszpenziókat úgy készítettük, hogy mindegyik patkány 0,5 ml / 100 g testtömeg térfogatú orális dózist kapjon 0,001, 0,01, 0,1 vagy 1 mg/kg dózisokhoz. A vegyületeket a felhasználás napján, frissen készítettük.

[0076] Statisztikai elemzés: Ahhoz, hogy meghatározzuk a statisztikai szignifikanciát a több kontroll és vizsgálati csoportok között, az adatokat egyutas ANOVA-tesztel hasonlítottuk össze, majd Bonferroni-féle utótesztet végeztünk. Az eredményeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a p-értékek kisebbek voltak, mint 0,05.

Eredmények

[0077] A palonosetron és a netupitant kombinációjának hatása a szomatikus hiperszenzitivitásra: Ahogy az a 14. ábrán látható, a palonosetron és a netupitant nem hatásos dózisainak (0,001 mg/kg) kombinációban való orális beadása egy nem szignifikáns gátlási trendet eredményezett a szomatikus hiperszenzitivitás normalizálódása irányában.

[0078] A fenti kísérletek azt mutatják, hogy (1) a híg ecetsavas beöntés a vastagbélbe egyaránt eredményezi a zsigeri és a szomatikus hiperszenzitivitás kialakulását; (2) az 5-HT₃-antagonista palonosetron szignifikánsan gátolta a vastagbéli és a szomatikus hiperszenzitivitást; (3) az NK₁-antagonista netupitant szignifikánsan gátolta a vastagbéli szenzitivitást és a szomatikus hiperszenzitivitást, és (4) ha a palonosetron és a netupitant nem hatásos dózisait (0,001 mg/kg) kombinációban adagoltuk, akkor szignifikánsan gátlódott a vastagbéli érzékenység, és nem szignifikáns trend mutatkozott a szomatikus szenzitivitás gátlása irányában. A fenti eredmények arra engednek következtetni, hogy mind a palonosetron, mind a netupitant tovább fejleszthető mint lehetséges terápiás agens az IBS-hez kapcsolódó hasfájás és GI diszfunkció kezelésére. Emellett a nem hatásos kombinációs dózisok kísérleteiben kimutatott szinergikus hatás arra enged

következtetni, hogy a fenti két vegyület alkalmazásával végzett kombinációs terápia csökkentheti az IBS tüneteit, és kisebb lehet a kedvezőtlen mellékhatási potenciálja.

Szabadalmi igénypontok

1. Hatóanyagkombináció, amely tartalmaz

- a) palonosetront vagy gyógyászatilag elfogadható só; és
- b) netupitant vagy gyógyászatilag elfogadható só, terápiásan hatásos mennyiségekben,

krónikus neuropátiás fájdalom kezelésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra arra szoruló humán alanyban.

2. Az 1. igénypont szerinti hatóanyagkombináció az 1. igénypont szerinti alkalmazásra, olyan terápiásan hatásos mennyiségek orális beadására, amelyek — napi alapon — tartalmazznak:

- a) 0,01-1,0 mg palonosetront vagy gyógyászatilag elfogadható só, a szabad bázis tömegét alapul véve; és
- b) 10-300 mg netupitant vagy egy gyógyászatilag elfogadható só, a szabad bázis tömegét alapul véve.

3. Az 1-2. igénypontok bármelyike szerinti hatóanyagkombináció az 1-2. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazásra, ahol a neuropátiás fájdalmat a) szisztémás betegség, b) trauma vagy c) idegszövetet érintő fertőzés vagy autoimmun rendellenesség okozza.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti hatóanyagkombináció az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazásra, ahol a neuropátiás fájdalom magában foglal diabéteszes perifériás neuropátiás fájdalmat.

5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti hatóanyagkombináció az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazásra, ahol a neuropátiás fájdalom magában foglal fibromialgiát.

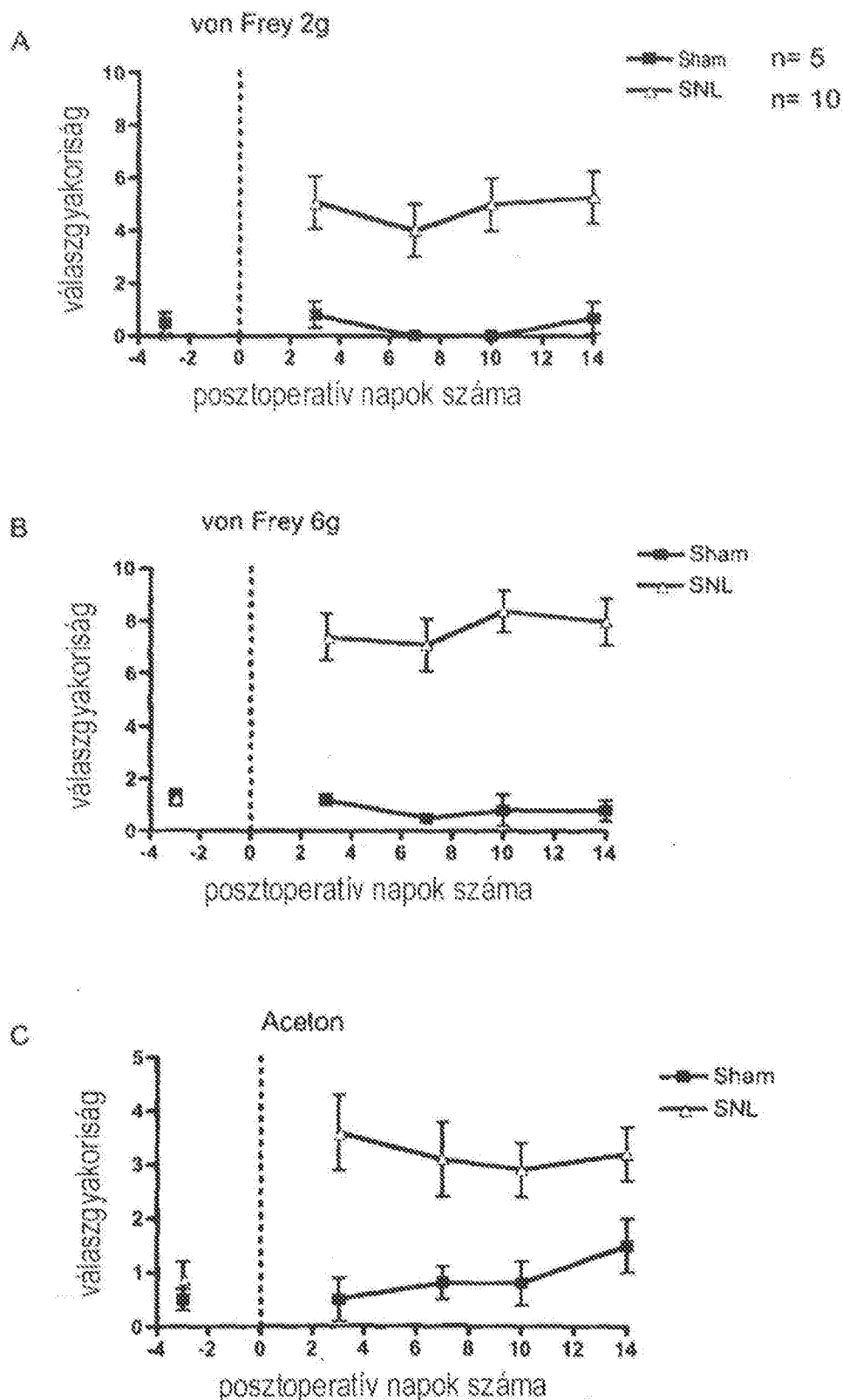
6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti hatóanyagkombináció az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazásra, ahol a neuropátiás fájdalom magában foglal poszt-herpeszes neuralgiát.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti hatóanyagkombináció az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazásra, ahol ha a kezelést több embernek adjuk, akkor statisztikailag szignifikáns mértékben javul azon páciensek száma, akik legalább 50%-os

javulást tapasztalnak a fájdalom pontszámukban a kiindulási értékhez képest, placebóval összehasonlítva.

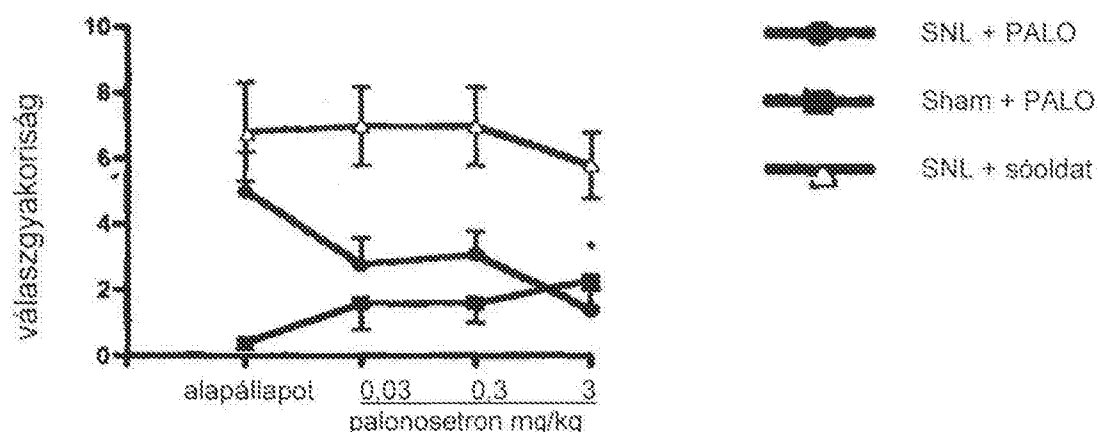
8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti hatóanyagkombináció az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazásra, ahol a fájdalom a következő analgetikumok közül egyre vagy többre nem reagál: opioid analgetikumok, nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ek), triciklusos antidepresszánsok (TCA) így például amitriptilin, és antikonvulzív szerek, így például gabapentin, fenitoin és karbamazepin.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti hatóanyagkombináció az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazásra, ahol a fájdalomhoz major depresszív betegség (MDD), szorongás és/vagy depresszió komorbid diagnózisa társul.

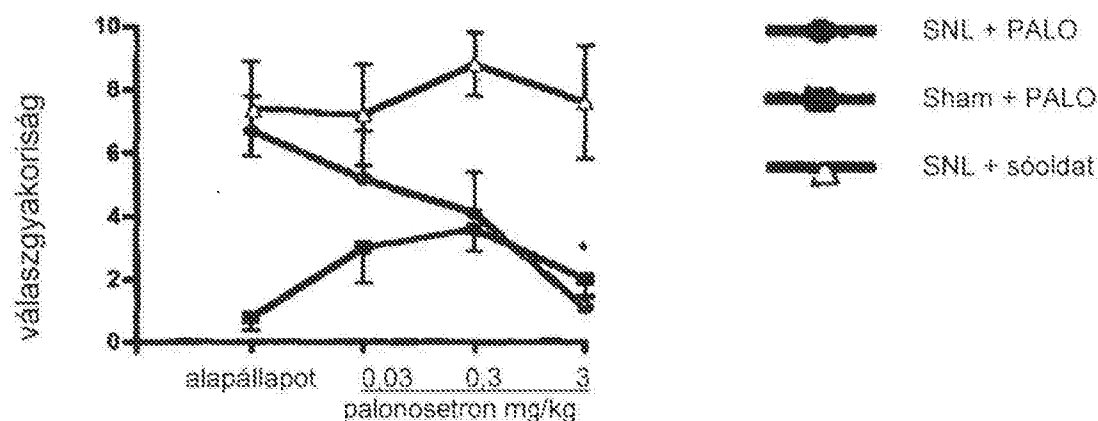


1. ábra. A mechanikai és termális hiperszenzitivitás időbeli alakulása idegsérülés után. A sham kontrollokban megfigyelt válaszokkal összehasonlítva az idegsérülés szignifikáns növekedést indukált a mancsvisszahúzások számában az azonosoldali hátsó mancs A) vF 2g, B) vF 6g, és C) acetonos ingerlésére.

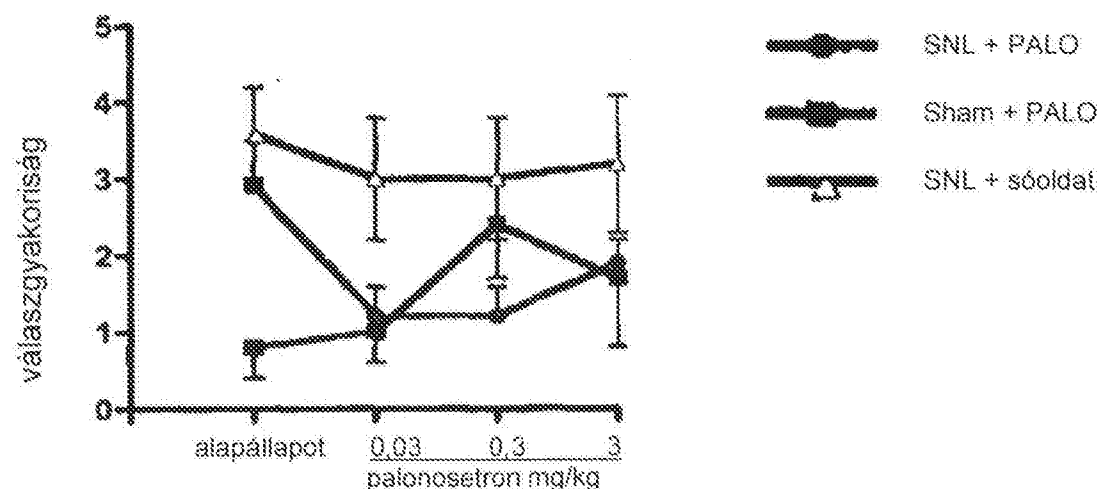
- A) A palonosetron hatásai a vF 2g-ra adott azonosoldali viselkedési válaszokra, SNL ($n=9$) és sham ($n=5$) állatokban



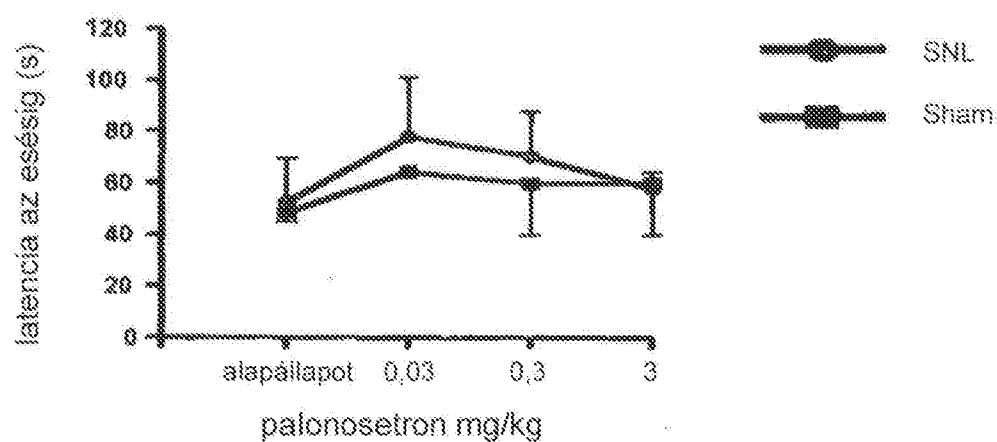
- B) A palonosetron hatásai a vF 6g-ra adott azonosoldali viselkedési válaszokra SNL ($n=9$) és sham ($n=5$) állatokban



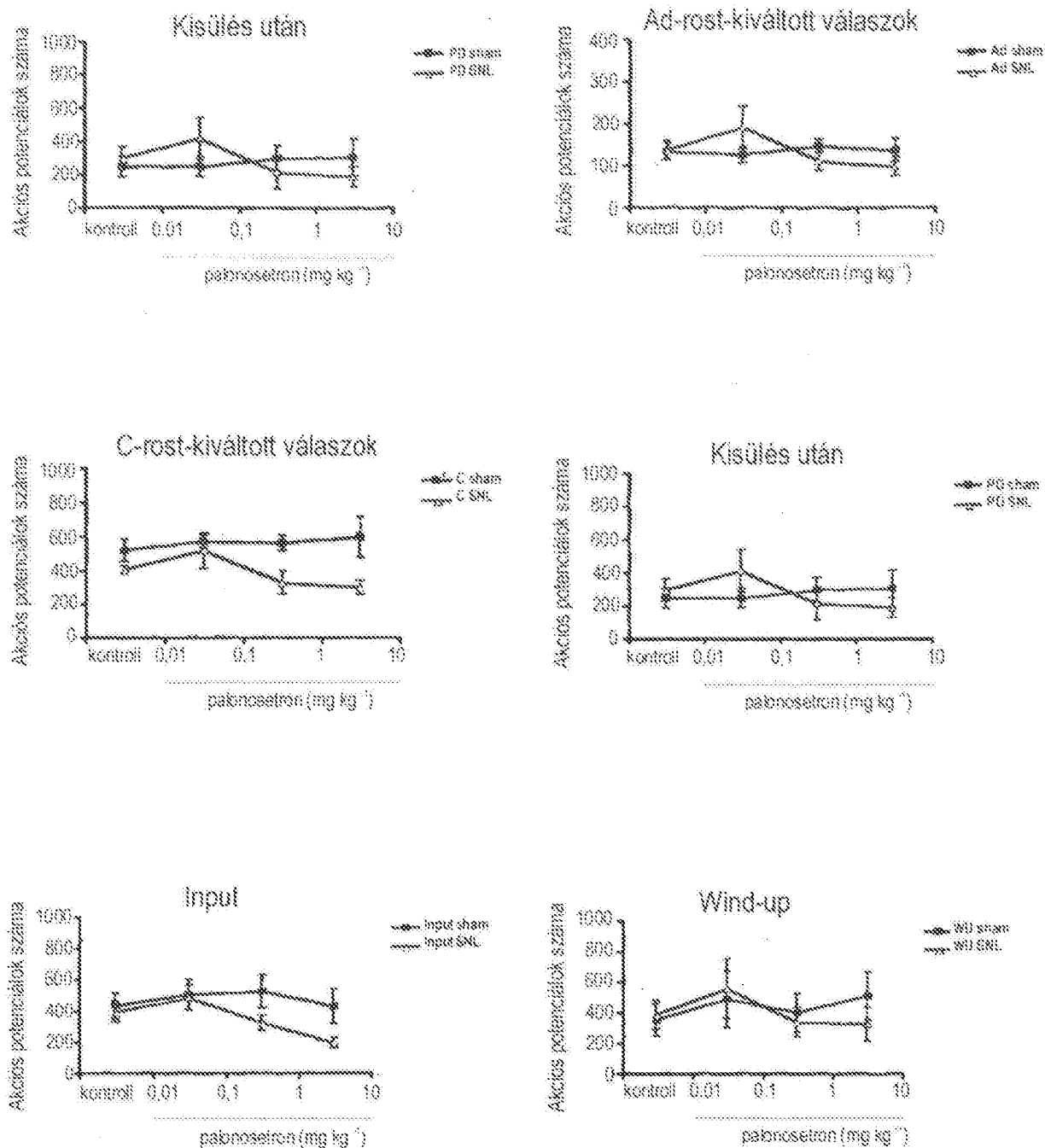
- C) A palonosetron hatásai az acetone-ra adott azonosoldali viselkedési válaszokra SNL ($n=9$) és sham ($n=5$) állatokban



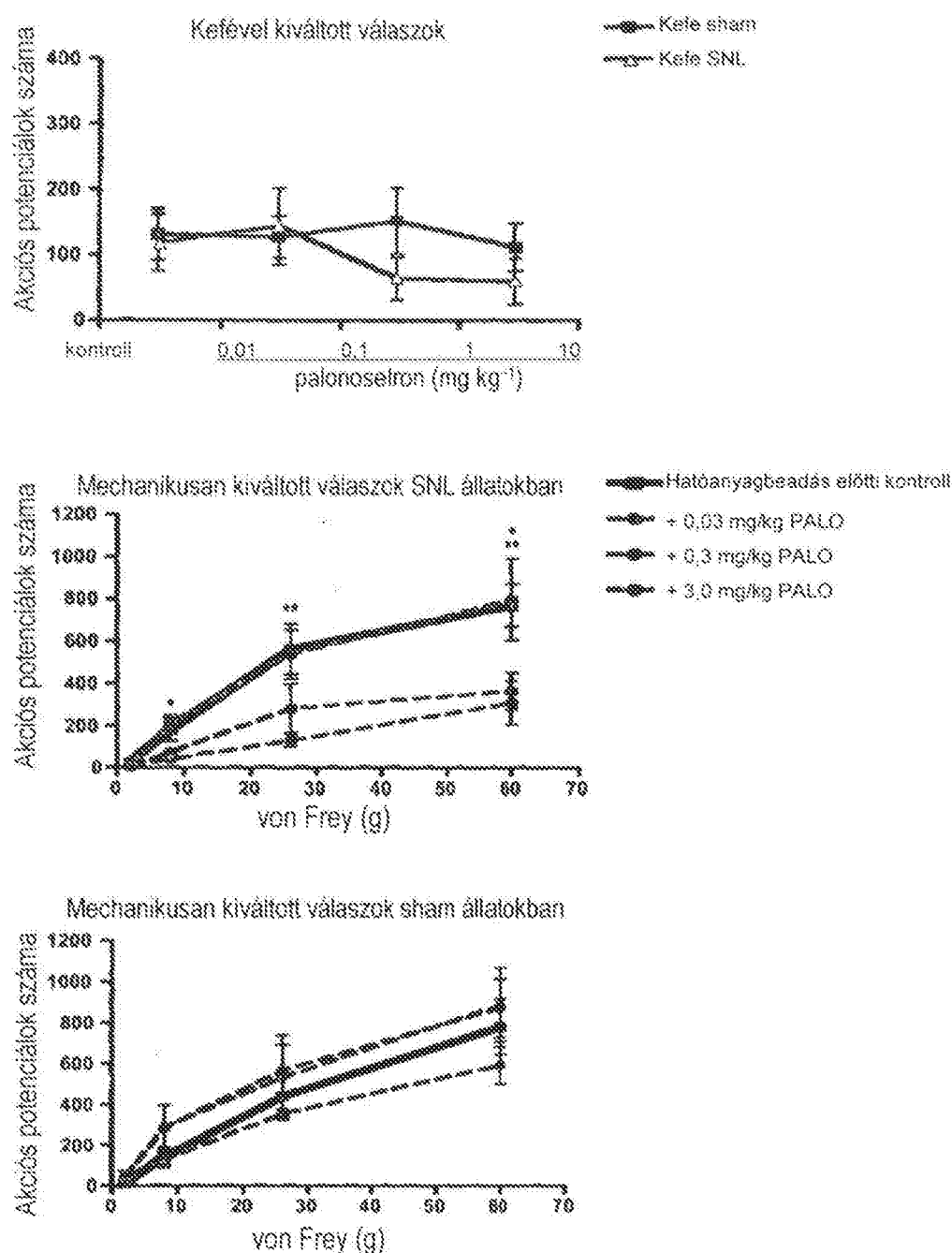
2. ábra. A palonosetron hatásai a mancsvisszahúzások számára A) vF 2g, B) vF 6g, és C) acetone esetében. Csak az SNL patkányok esetében figyelhető meg a mancsvisszahúzási gyakoriság dóziszfüggő csökkenése.



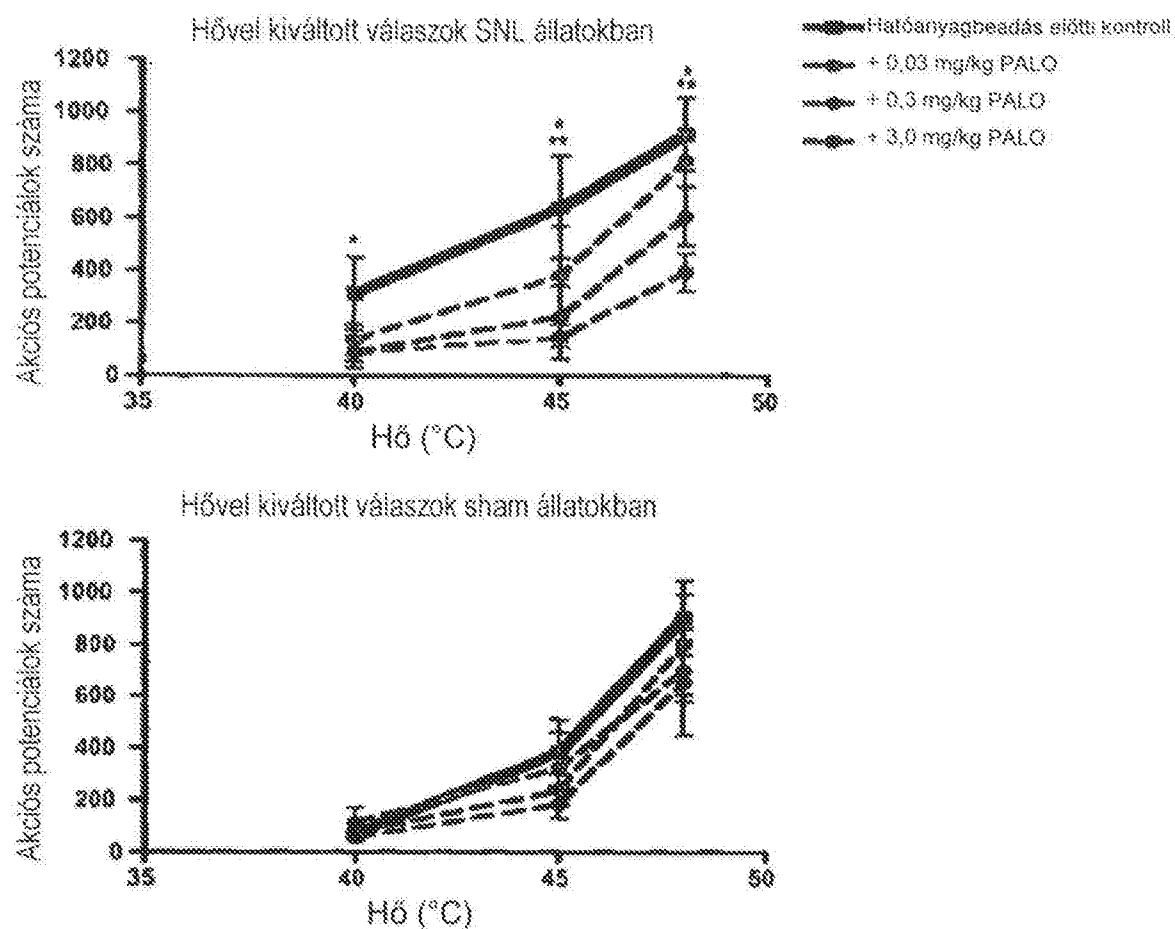
3. ábra. SNL és sham patkányok által a forgó hengeren töltött összes idő összehasonlítása. A palonosetron (0,03, 0,3 és 3 mg/kg) egyik csoportban sem rontotta a motoros teljesítményt. Az adatok átlag $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.



4. ábra. A pabonasetronnak (0,03, 0,3 és 3 mg/kg s.c.) a gerincvelői dorzális szarv neuronokban elektromosan kiváltott válaszokra gyakorolt hatásainak összehasonlítása sham és SNL esetében. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százalék $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

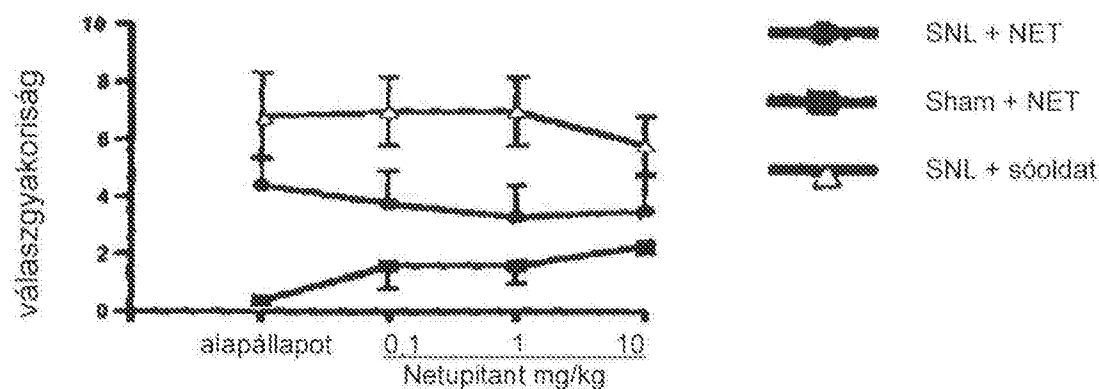


5. ábra. A palonosetronnak (0,03, 0,3 és 3 mg/kg s.c.) a gerincvelői dorzális szarv neuronokban a dinamikus kefével és mechanikai szűrővel kiváltott válaszokra gyakorolt hatásainak összehasonlítása sham és SNL esetében. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százalék $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

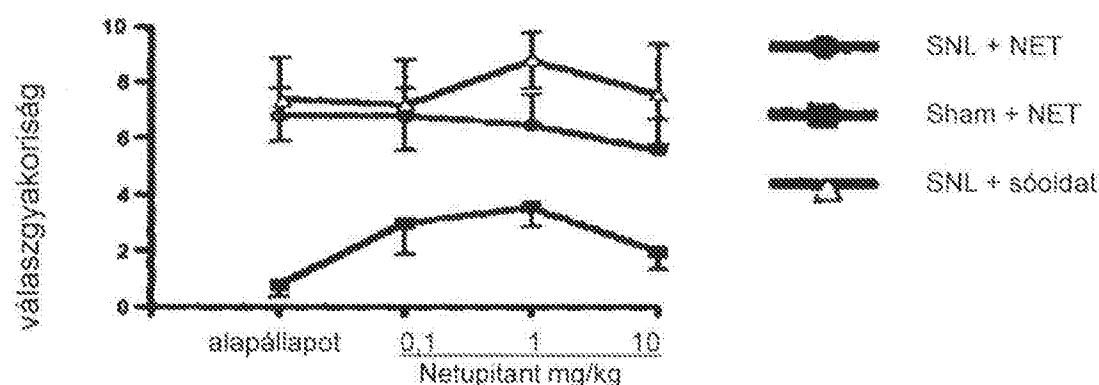


6. ábra. A palonosetronnak (0,03, 0,3 és 3 mg/kg s.c.) a gerincvelői dorzális szarv neuronokban a hővel kiváltott válaszokra gyakorolt hatásainak összehasonlítása sham és SNL esetében. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százalék $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.

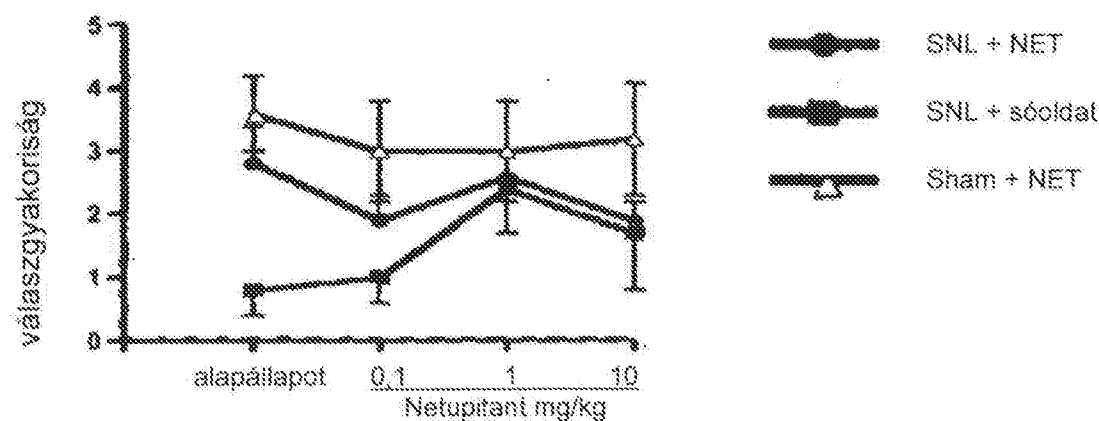
- A) A netupitant hatásai a vF 2g-ra adott azonosoldali viselkedési válaszokra, SNL ($n=6$) és sham ($n=4$) állatokban



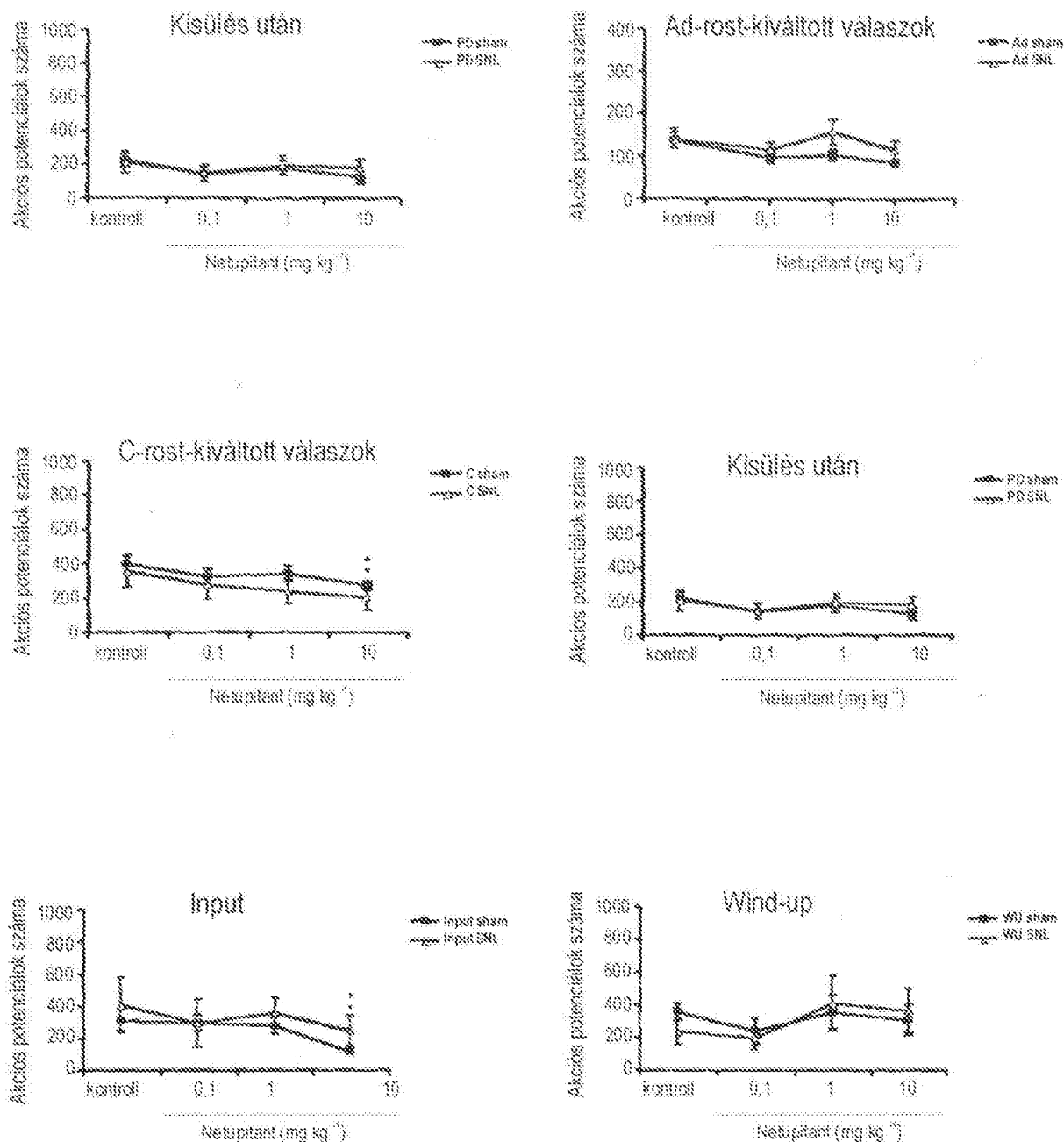
- B) A netupitant hatásai a vF 6g-ra adott azonosoldali viselkedési válaszokra SNL ($n=6$) és sham ($n=4$) állatokban



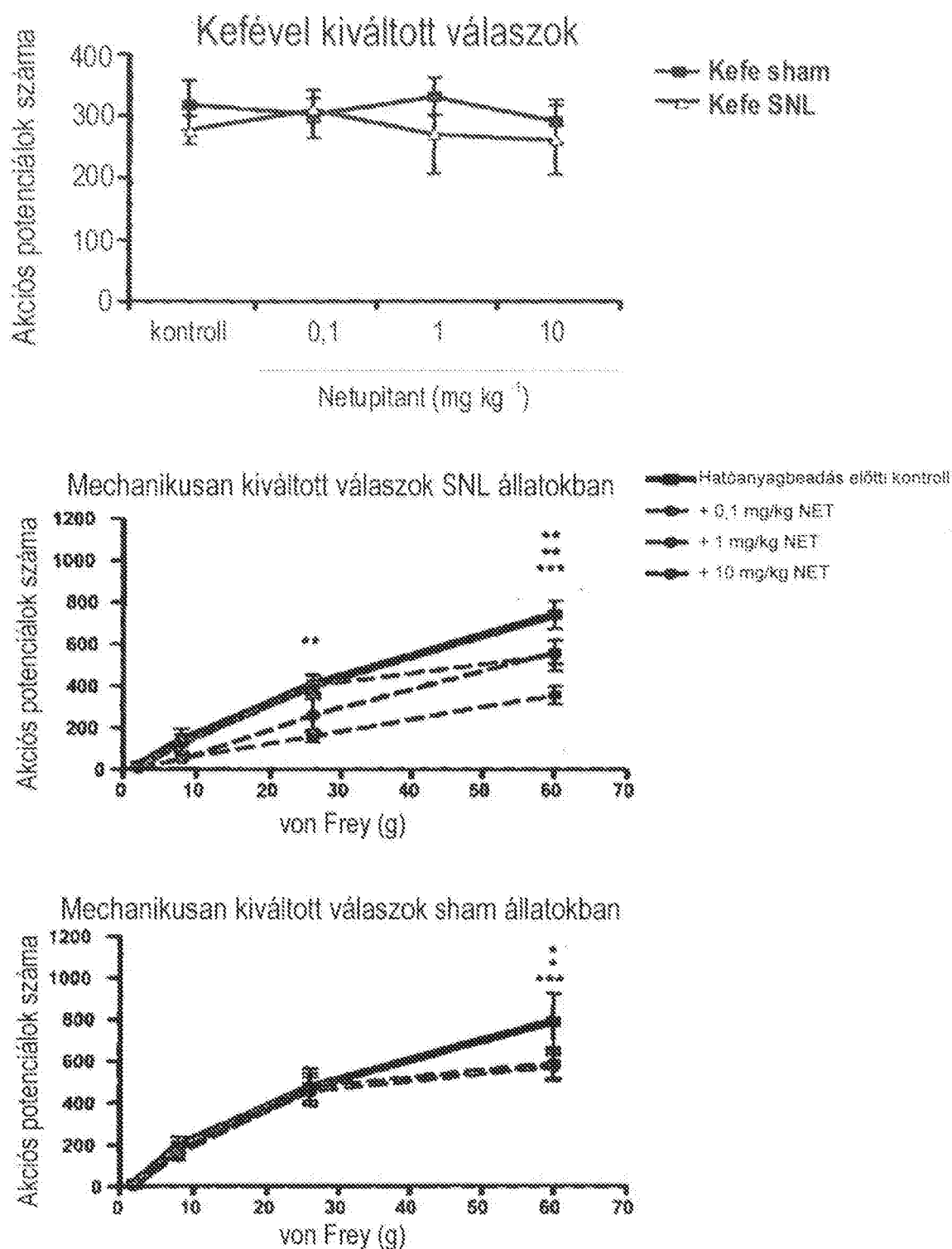
- C) A palonosetron hatásai az acetone-ra adott azonosoldali viselkedési válaszokra SNL ($n=6$) és sham ($n=4$) állatokban



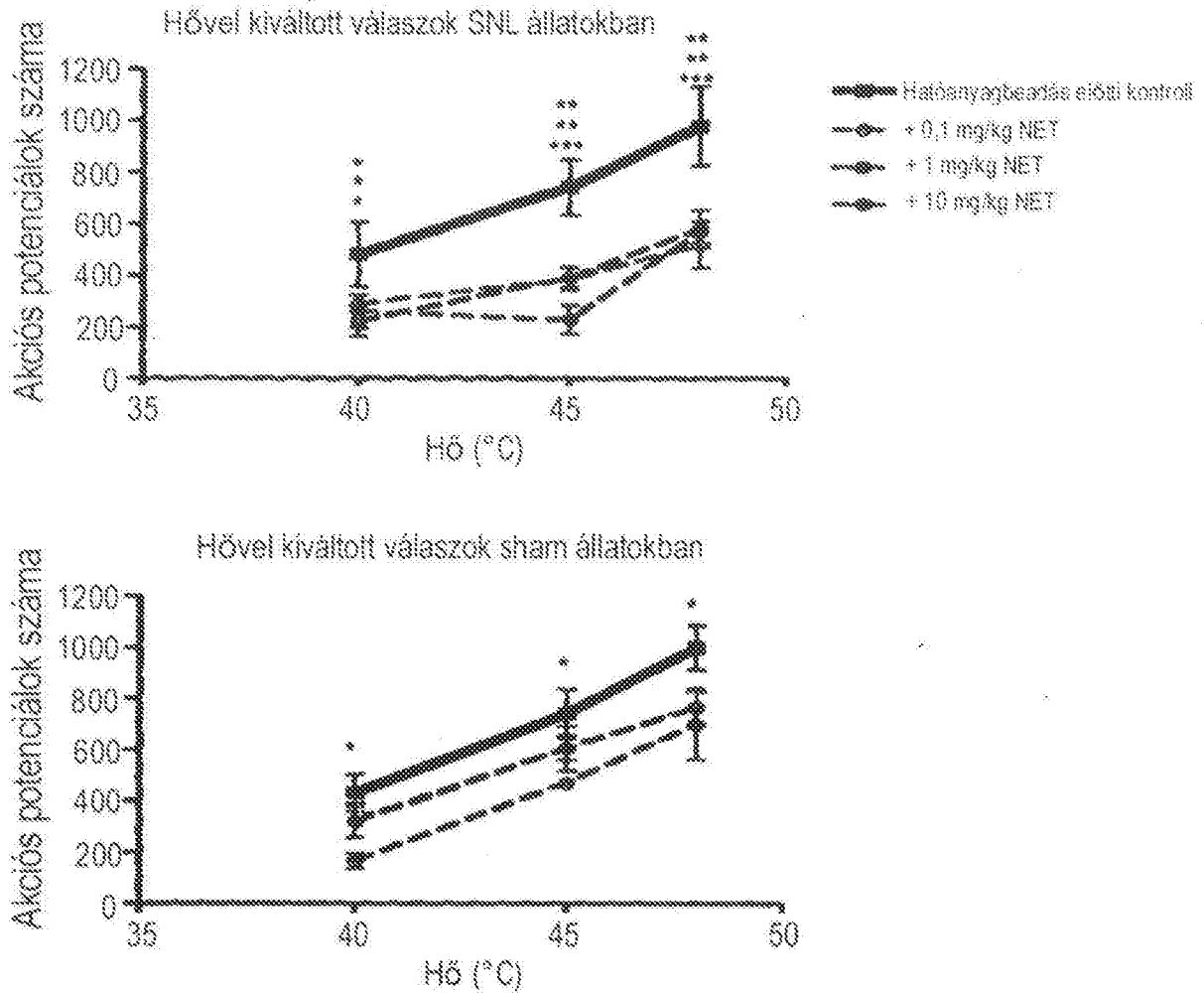
7. ábra. A netupitant hatásai a visszahúzási válaszok számára A) vF 2g, B) vF 6g, és C) acetone (hűtő ingerek) esetében. SNL patkányokban, úgy tűnik, 1 mg/kg meggátolja a viselkedési hiperszenzitivitásokat.



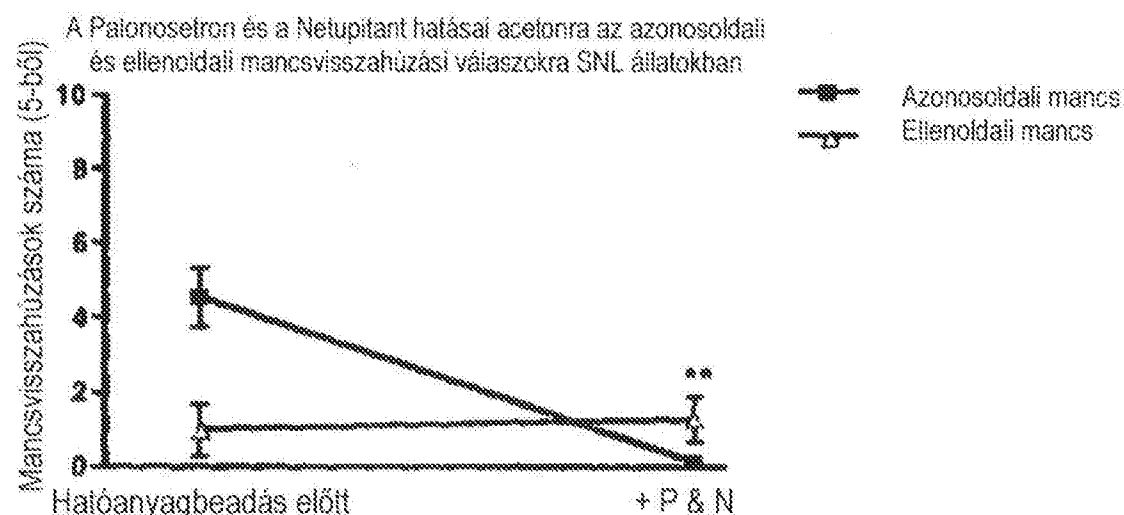
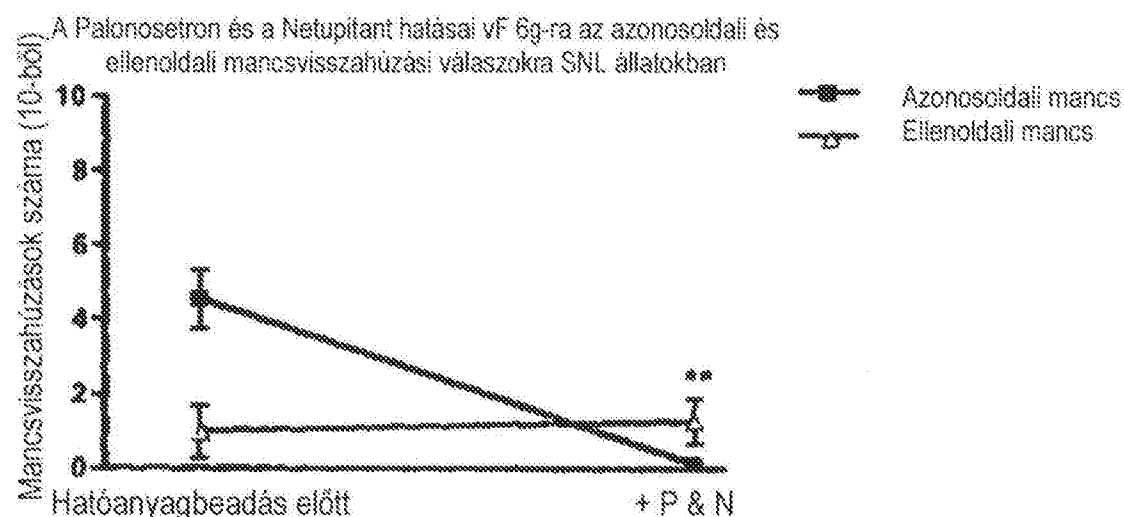
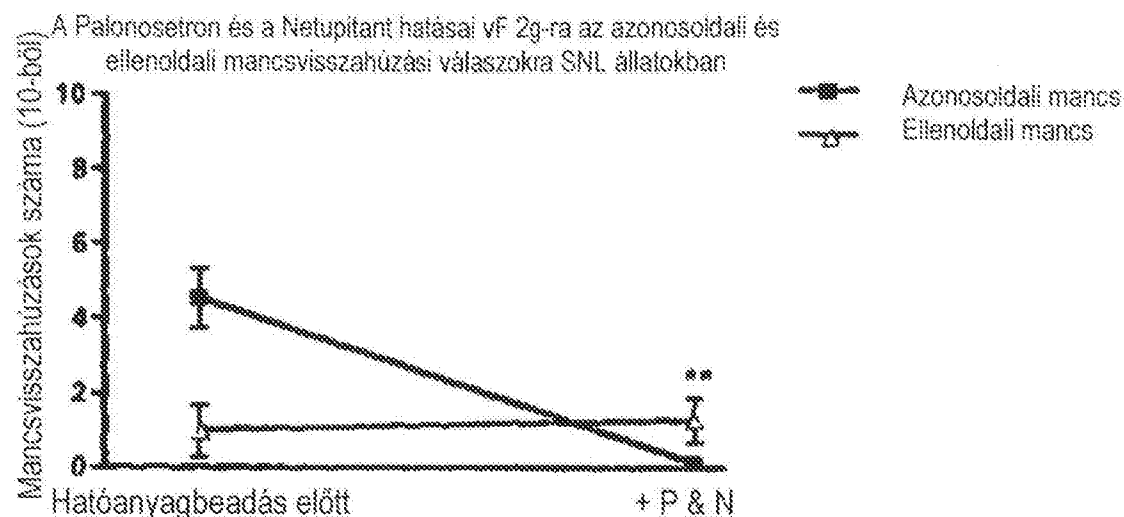
8. ábra. A netupitant 3 dózisa (0,1, 1 és 10 mg/kg s.c.) által a geríncvelői dorzális szarv neuronokban az elektromosan kiváltott válaszokra gyakorolt hatások összehasonlítása sham és SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százalék $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.



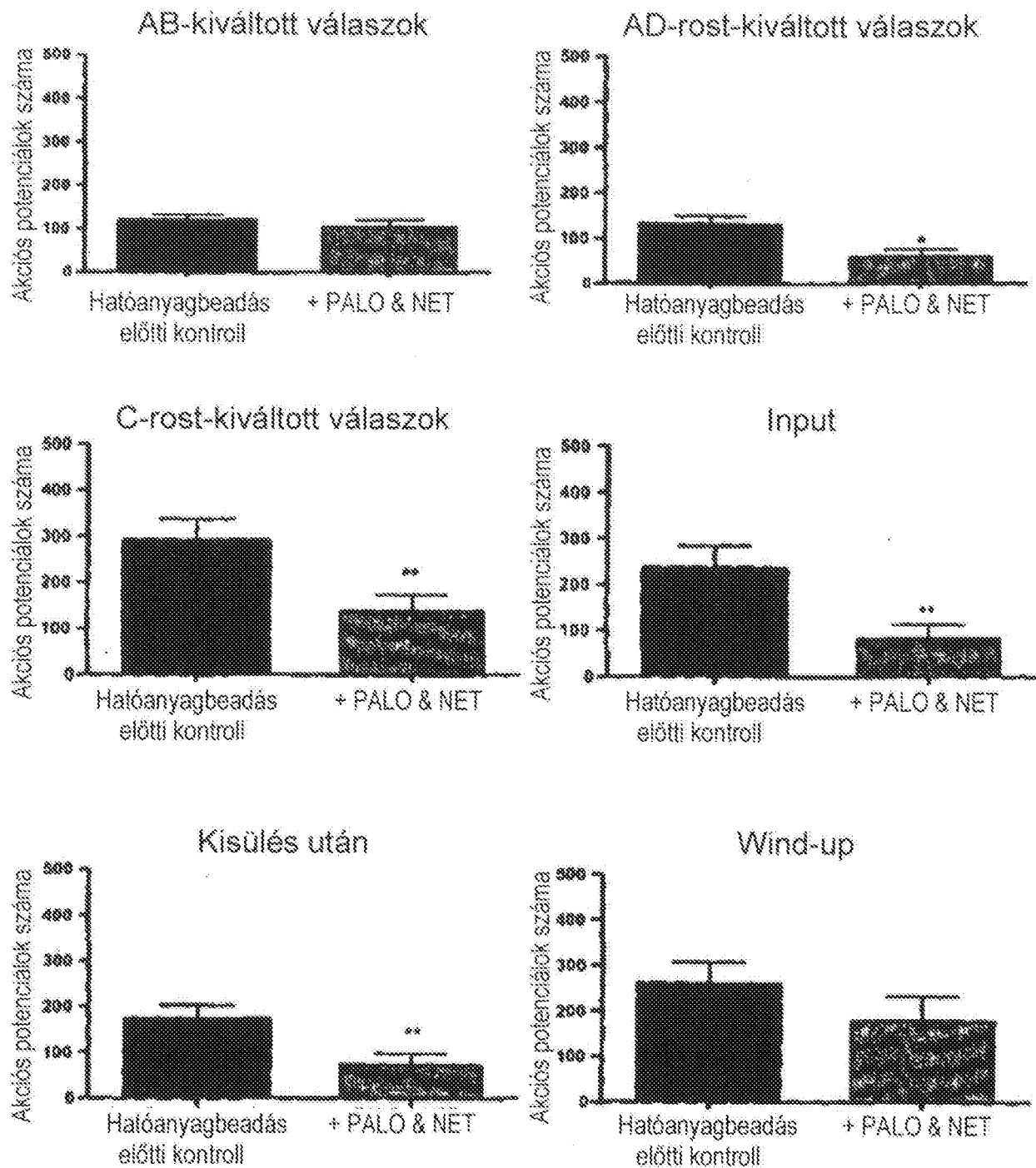
9. ábra. A netupitant 3 dózisa (0,1, 1 és 10 mg/kg s.c.) által a gerincvelői dorzális szarvú neuronokban a dinamikus kefével és a mechanikai szúrással kiváltott válaszokra gyakorolt hatások összehasonlítása sham és SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százalék $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.



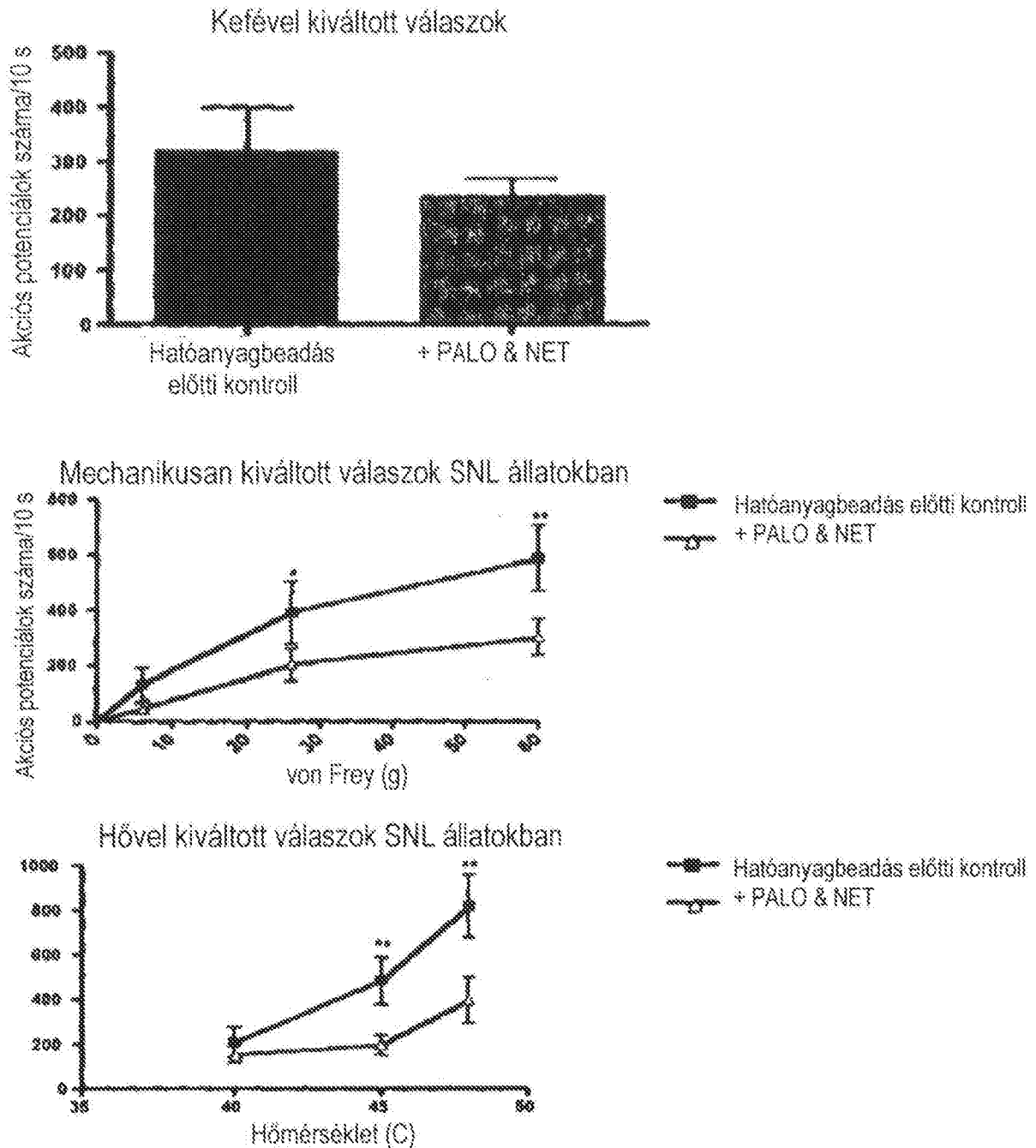
10. ábra. A netupitant 3 dózisa (0,1, 1 és 10 mg/kg s.c.) által a gerincvelői dorzális szarv neuronokban a hővel kiváltott válaszokra gyakorolt hatások összehasonlítása sham és SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százalék $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.



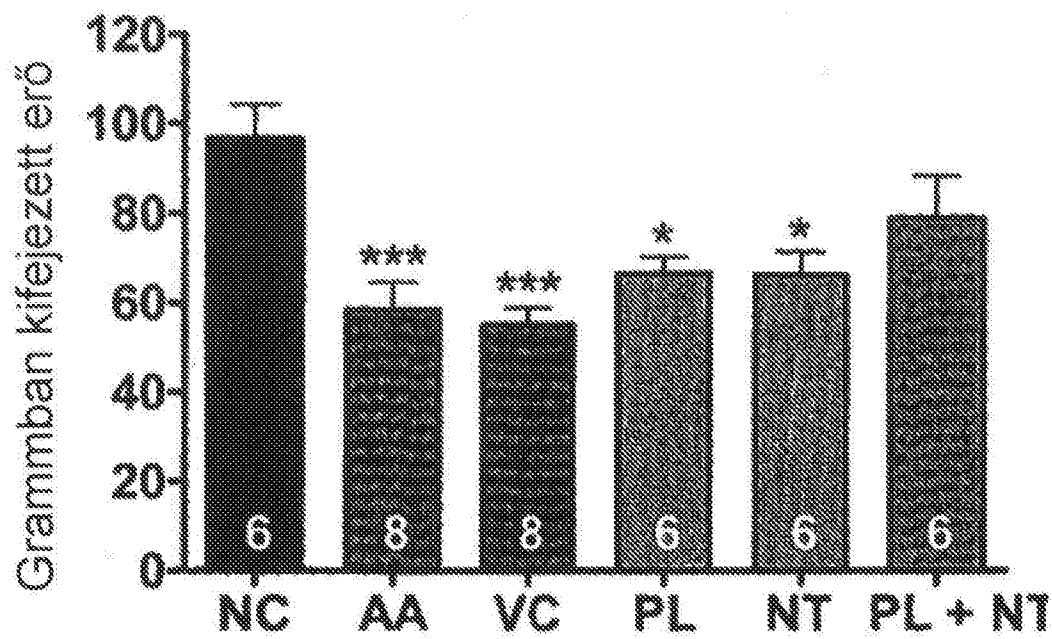
11. ábra. A palonosetron (0,03 mg/kg s.c) és a netupitant (0,1 mg/kg s.c.) egy kombinációjának a visszahúzási válaszok számára gyakorolt hatásainak összehasonlítása az azonos- és az ellenoldali mancsban A) vF 2g, B) vF 6g, és C) aceton (hűtő ingerek) esetén SNL patkányokban.



12. ábra. A palonosetron (0,03 mg/kg s.c.) és a netupitant (0,1 mg/kg s.c.) egy kombinációja által a gerincvelői dorzális szarví neuronokban az elektromos válaszokra gyakorolt hatások összehasonlítása sham és SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százalék $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.



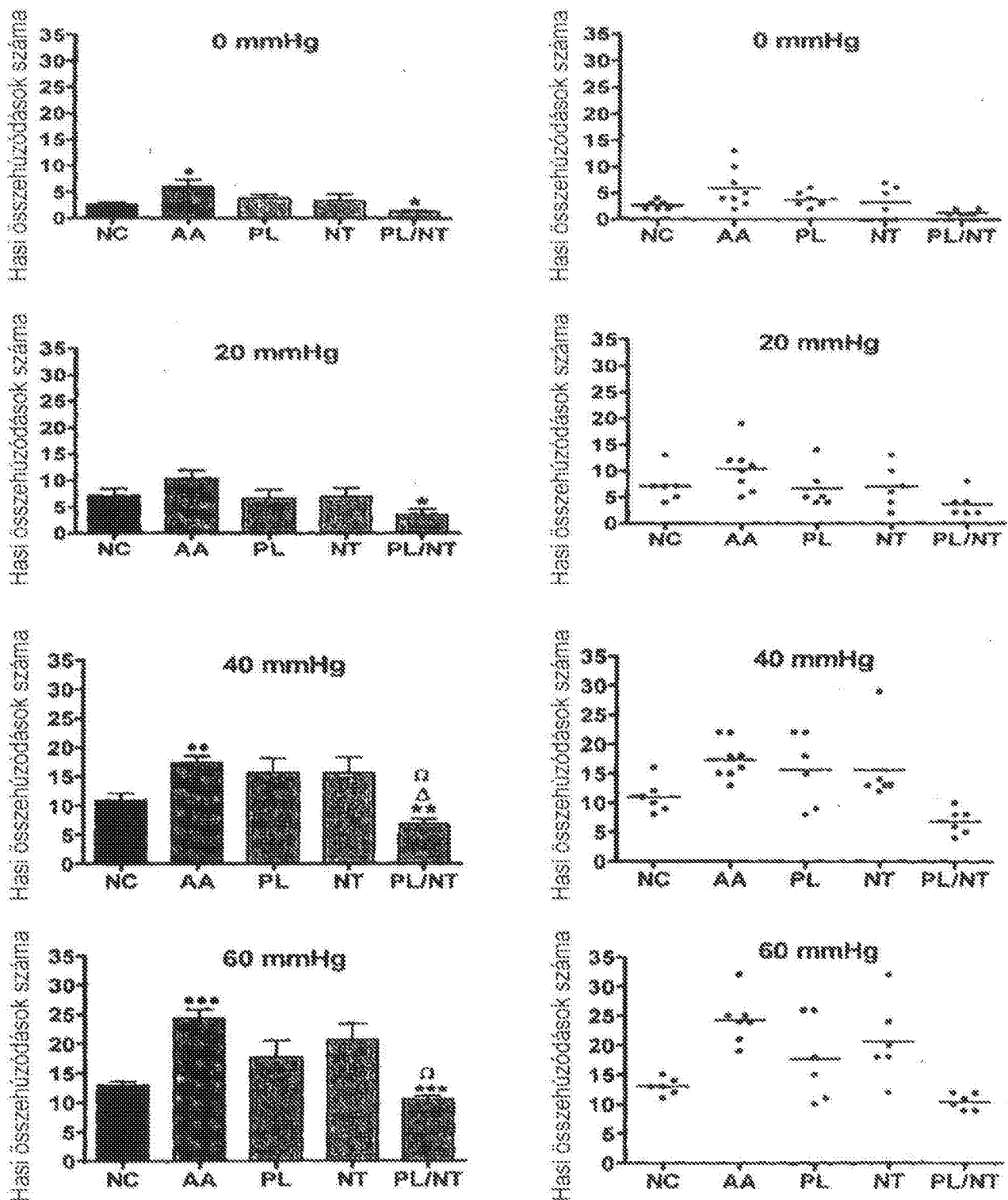
13. ábra. A palonosetron (0,03 mg/kg s.c.) és a netupitant (0,1 mg/kg s.c.) egy kombinációja által a gerincvelői dorzális szarv neuronokban a dinamikus kefével, mechanikai szúrással és hővel kiváltott válaszokra gyakorolt hatások összehasonlítása SNL patkányokban. Az adatok a hatóanyagbeadás előtti kontrollértékekre vetített átlagos százalék $\pm$ S.E.M. formában vannak megadva.



14. ábra. A 0,001 mg/kg-os mennyiségben, kombinációban adott palonosetron és netupitant nem szignifikáns trendet mutatott az AA-indukált szomatikus hiperszenzitivitás gátlására.

* összehasonlítva az NC-vel vagy

* összehasonlítva a VC-vel vagy AA-val: Egyutas ANOVA Bonferroni-féle utótesztel



15. ábra. Zsigeri szenzitivitási eredmények egyedi disztenziós nyomási hisztogramok formájában bemutatva a hozzájuk tartozó szóródási plot összehasonlításokkal. A palonosetron vagy a netupitant 0,001 mg/kg dózisban p.o., önmagukban vagy kombinációban.

** összehasonlítva az AA-val;

* összehasonlítva az NC-vel;

Ω összehasonlítva az NT-vel; Egyutas ANOVA Bonferroni-féle utótesztel