

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017145628, 12.08.2010

Приоритет(ы):

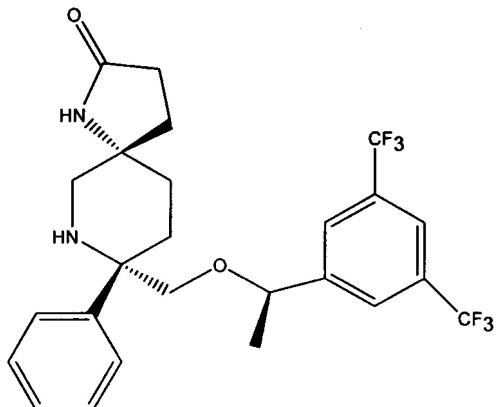
(30) Конвенционный приоритет:  
14.08.2009 US 61/234,129(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2012109405 13.03.2012(43) Дата публикации заявки: 19.02.2019 Бюл. №  
05Адрес для переписки:  
105064, Москва, а/я 88, ООО "Патентные  
проверенные Квашнин, Сапельников и  
партнеры"(71) Заявитель(и):  
ОПКО Хельс, Инк. (US)(72) Автор(ы):  
ВАН Джиншэнг (US),  
ГУПТА Пранав (US),  
МОНТЕЙТ Дэвид (US),  
БХАТТАЧАРИЯ Соуменду (US)

## (54) КОМПОЗИЦИИ АНТАГОНИСТОВ НЕЙРОКИНИНА-1 ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

## (57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, предназначенная для внутривенного введения,  
содержащая:

а) соединение формулы I

или его фармацевтически приемлемую соль и  
б) фармацевтически приемлемый носитель.

2. Композиция по п. 1, где фармацевтически приемлемый носитель выбирается из группы, состоящей из кремофоров, эмульсий, микроэмulsionей, мицелл, отрицательно заряженных мицелл, загруженных маслом мицелл, интралипидов, сывороточного альбумина человека (ЧСА), липосом и отрицательно и положительно заряженных аминокислот.

3. Композиция по п. 1, где фармацевтически приемлемый носитель выбирается из

RU 2017 145 628 A

RU 2017 145 628 A

группы, состоящей из растворимых в воде органических растворителей, неионных поверхностно-активных веществ, нерастворимых в воде липидов, органических липидов/полутвердых веществ и фосфолипидов.

4. Композиция по п. 2, где фармацевтически приемлемый носитель находится в форме мицеллы, загруженной маслом.

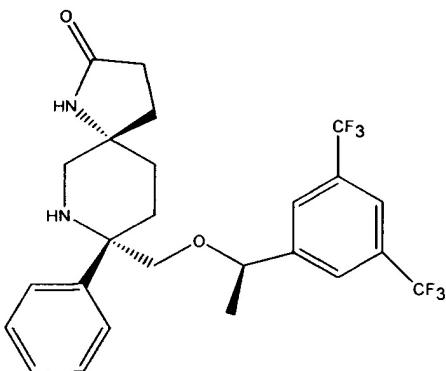
5. Композиция по п. 4, где загруженная маслом мицелла содержит солютол в комбинации с длинноцепочечным и среднекепочечным триглицеридом.

6. Композиция по п. 2, где фармацевтически приемлемый носитель находится в форме эмульсии.

7. Композиция по п. 6, где эмульсия содержит длинноцепочечный и короткоцепочечный триглицерид.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая:

а) соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль;

б) макрогол 15-гидроксистеарат в количестве от около 0,50% до около 10,0 мас. % от всей композиции;

в) среднекепочечный триглицерид в количестве от около 0,10% до около 2,5 мас. % от всей композиции;

г) длинноцепочечный триглицерид в количестве от около 0,10% до около 1,5 мас. % от всей композиции, а также

д) по меньшей мере один буфер, в котором массовое соотношение макрогол 15-гидроксистеарат: среднекепочечный триглицерид: длинноцепочечный триглицерид составляет около 5-100:1-5:1, и где значение pH композиции составляет от около 6,5 до около 8,0.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой среднекепочечный триглицерид выбирается из группы, состоящей из триглицерида каприловой кислоты, триглицерида каприновой кислоты, триглицерида каприловой/каприновой кислоты, триглицерида из кокосового масла, триглицерида каприловой/каприловой/лауриновой кислоты, триглицерида каприловой/каприловой/линолевой кислоты, триглицерида каприловой/каприловой/стеариновой кислоты и комбинаций двух или более из них.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой длинноцепочечный триглицерид выбирается из группы, состоящей из соевого масла, кукурузного масла, хлопкового масла, оливкового масла, арахисового масла, подсолнечного масла, кунжутного масла, масла печени акулы, этилолеата, касторового масла, мононенасыщенной омега-9 жирной кислоты и комбинаций двух или более из них.

11. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой макрогол 15-гидроксистеарат присутствует в количестве от около 0,5% до около 10,0 мас. % от всей композиции; среднекепочечный триглицерид присутствует в количестве от около 0,15% до около 1,5 мас. % от всей композиции; и длинноцепочечный триглицерид присутствует в количестве от около 0,10% до около 1,2 мас. % от всей композиции.

12. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой макрогол 15-гидрокистеарат присутствует в количестве от около 0,88% до около 4,84 мас. % от всей композиции; среднепропечный триглицерид присутствует в количестве от около 0,20% до около 1,20 мас. % от всей композиции; и длинноцепочечный триглицерид присутствует в количестве от около 0,10% до около 0,75 мас. % от всей композиции.

13. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой среднепропечный триглицерид представляет собой триглицерид каприловой/каприновой кислот, и длинноцепочечный триглицерид представляет собой рафинированное соевое масло.

14. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлоридную соль.

15. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой соединение формулы I присутствует в концентрации от 1 мг/мл до 15 мг/мл.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, в которой соединение формулы I присутствует в концентрации от 2 мг/мл до 10 мг/мл.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, в которой соединение формулы I присутствует в концентрации 2 мг/мл.

18. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой pH композиции составляет от около 7 до около 8.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, в которой pH композиции составляет около 7,5.

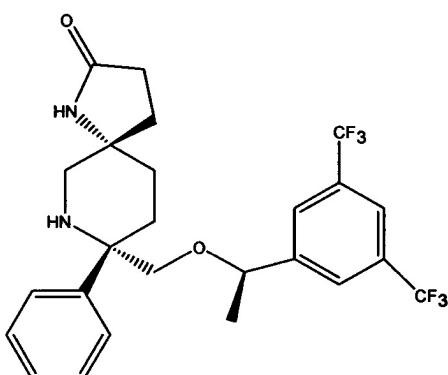
20. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой композиция дополнительно содержит регулятор тоничности и/или регулятор pH.

21. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой по меньшей мере один буфер представляет собой фосфатный буфер.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, в которой фосфатным буфером является натрий-фосфатным буфером.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(а) соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль;

(б) макрогол 15-гидрокистеарат в количестве около 4,4 мас. % от всей композиции;

(с) по меньшей мере один среднепропечный триглицерид в количестве около 1,1% от всей композиции;

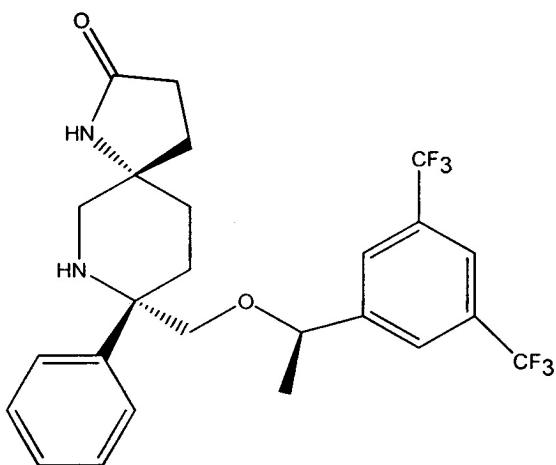
(д) рафинированное соевое масло в количестве около 0,66 мас. % от всей композиции;

(е) фосфатный буфер, в котором значение pH композиции составляет около 7,5.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, в которой соединение формулы I присутствует в концентрации от 1 мг/мл до 15 мг/мл.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(а) соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль;

- (b) макрогол 15-гидрокистеарат в количестве около 0,88 мас. % от всей композиции;
- (c) по меньшей мере один среднеподцепочечный триглицерид в количестве около 0,22 мас. % от всей композиции;
- (d) рафинированное соевое масло в количестве около 0,12 мас. % от всей композиции;

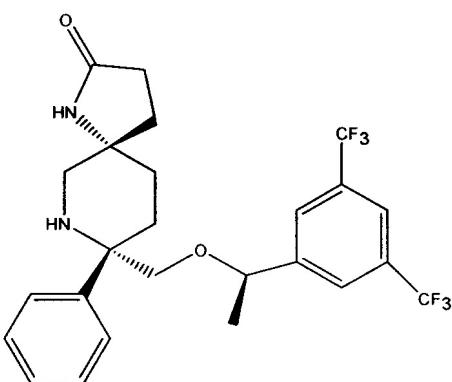
и

(e) фосфатный буфер, в котором значение pH композиции составляет около 7,5.

26. Фармацевтическая композиция по п. 25, в которой соединение формулы I присутствует в концентрации от 1 мг/мл до 15 мг/мл.

27. Способ получения фармацевтической композиции, содержащий:

- а) нагревание (i) расплавленного макрогол 15-гидрокистеарата, (ii) среднеподцепочечного триглицерида и (iii) длинноцепочечного триглицерида с образованием композиции;
- б) добавление воды к композиции для образования микроэмulsionной композиции;
- в) добавление соединения формулы I в микроэмulsionную композицию;



или ее фармацевтически приемлемой соли; и

д) добавление по меньшей мере одного буфера и регулирование pH от около 6,5 до около 8,0 с формированием фармацевтической композиции, причем макрогол 15-гидрокистеарат присутствует в количестве от около 0,50 мас. % до около 10,0 мас. % от всей фармацевтической композиции, среднеподцепочечный триглицерид присутствует в количестве от около 0,10 мас. % до около 2,5 мас. % от всей фармацевтической композиции, и длинноцепочечный триглицерид присутствует в количестве от около 0,10 мас. % до около 1,5 мас. % от всей фармацевтической композиции, и где массовое соотношение макрогол 15-гидрокистеарат: среднеподцепочечный триглицерид: длинноцепочечный триглицерид в композиции составляет около 5-100:1-5:1.

28. Способ по п. 27, в котором среднеподцепочечный триглицерид выбирается из группы, состоящей из триглицерида каприловой кислоты, триглицерида каприновой кислоты, триглицерида каприловой/каприновой кислоты, триглицерида из кокосового масла,

триглицерида каприловой/каприловой/лауриновой кислоты, триглицерида каприловой/каприловой/линовевой кислоты, триглицерида каприловой/каприловой/стеариновой и комбинаций из двух или более из них.

29. Способ по п. 27, в котором длинноцепочечный триглицерид выбирается из группы, состоящей из соевого масла, кукурузного масла, хлопкового масла, оливкового масла, арахисового масла, подсолнечного масла, кунжутного масла, масла печени акулы, этилолеата, касторового масла, мононенасыщенной омега-9 жирной кислоты и комбинаций двух или более из них.

30. Способ по п. 27, в котором среднекепочечный триглицерид представляет собой триглицерид каприловой/каприновой кислоты, а длинноцепочечный триглицерид представляет собой соевое масло.

31. Способ по п. 27, в котором расплавленный макрогол 15-гидроксистеарат образуется при нагревании макрогол 15-гидроксистеарата при температуре от 60°C до 65°C.

32. Способ по п. 27, в котором на стадии (б) смесь нагревается при температуре около 60°C.

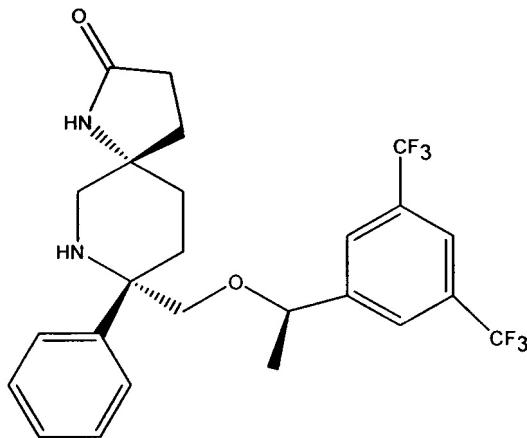
33. Способ по п. 27, в котором соединение формулы I присутствует в фармацевтической композиции в концентрации от 1 мг/мл до 15 мг/мл.

34. Способ по п. 27, в котором на стадии (с) pH доводится до 7,5.

35. Способ по п. 27, дополнительно содержащий добавление регулятора тоничности в микроэмulsionную композицию.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая:

а) соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль и

б) пегилированный гидроксистеарат в количестве от около 0,88% до около 5 мас. % от всей композиции, причем пегилированный гидроксистеарат по существу свободен от свободного полиэтиленгликоля, и где pH композиции составляет от около 6,5 до около 8,0.

37. Способ лечения тошноты и/или рвоты у пациентов, нуждающихся в лечении, где способ включает внутривенное введение пациенту путем инфузии эффективного количества фармацевтической композиции по одному из пп. 1, 8, 23, 25 или 36, причем гемолиз у пациента минимизируется.

38. Способ по п. 37, где тошнота и/или рвота вызываются химиотерапией или являются послеоперационной тошнотой и/или рвотой.

39. Способ по п. 37, в котором пациент является приматом или домашним животным.

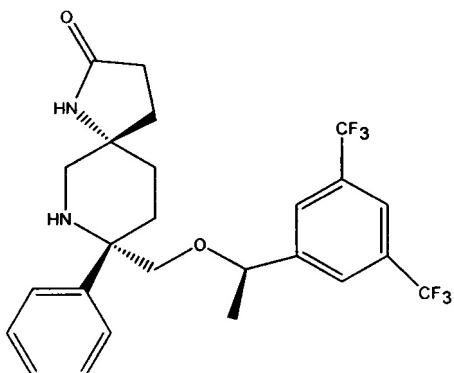
40. Способ по п. 39, в котором приматом является человек.

41. Способ по п. 37, в котором соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в концентрации от 1 мг/мл до 15 мг/мл.

42. Способ по п. 41, в котором композиция вводится внутривенно путем инфузии в течение периода от 15 до 90 минут.

43. Способ по п. 37, в котором общая суточная доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 мг/кг до 9 мг/кг в расчете на вес тела.

44. Способ минимизации гемолиза у пациента, вызываемого внутривенным введением пациенту соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли,

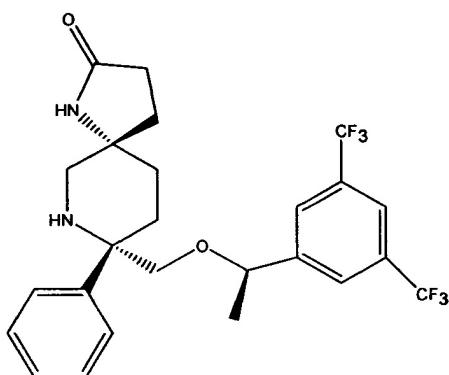
где способ включает внутривенное введение пациенту путем инфузии эффективного количества фармацевтической композиции по одному из пп. 1, 8, 23, 25 или 36.

45. Способ по п. 44, в котором пациентом является примат или домашнее животное.

46. Способ по п. 45, в котором приматом является человек.

47. Фармацевтическая композиция, которая содержит:

а) соединение формулы I

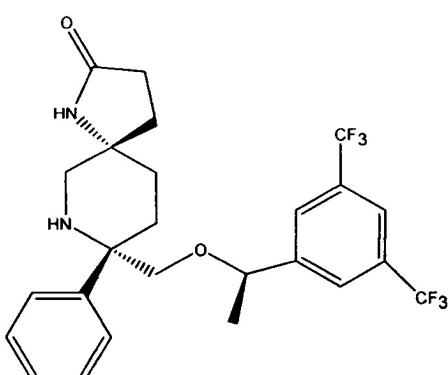


или его фармацевтически приемлемую соль; и

б) фосфолипид.

48. Фармацевтическая композиция, которая содержит:

а) соединение формулы I

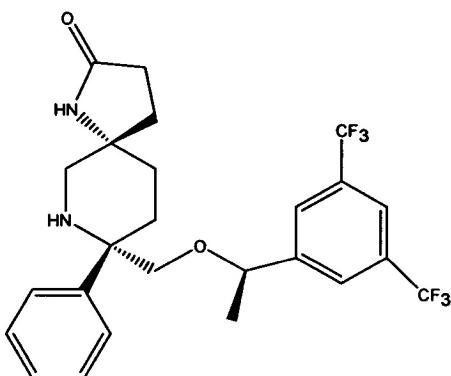


или его фармацевтически приемлемую соль; и

б) длинноцепочечную жирную кислоту или длинноцепочечный триглицерид.

49. Фармацевтическая композиция, которая содержит:

а) соединение формулы I

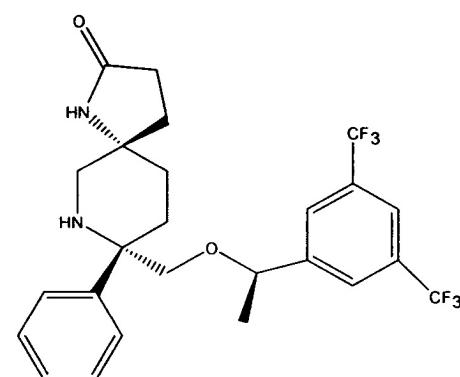


или его фармацевтически приемлемую соль; и

б) среднепропиониловый триглицерид или жирную кислоту.

50. Фармацевтическая композиция, которая содержит:

а) соединение формулы I



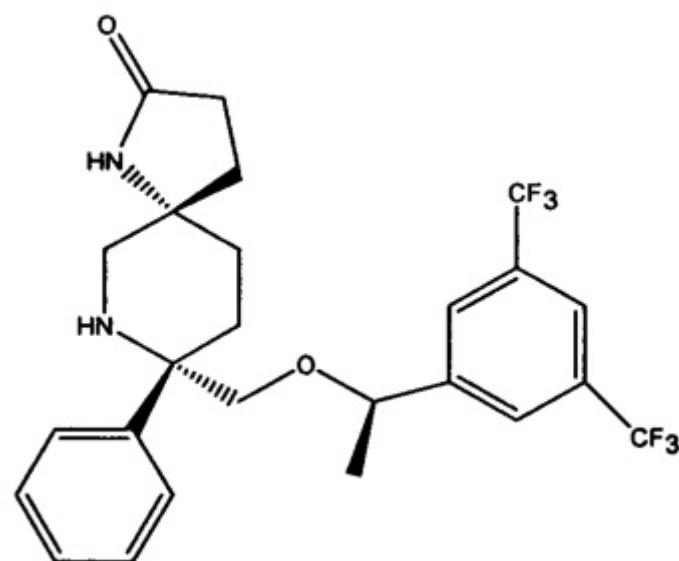
или его фармацевтически приемлемую соль; и

б) среднепропиониловый триглицерид и/или длинноцепочечную жирную кислоту или триглицерид; и

в) фосфолипид

51. Фармацевтическая композиция, которая содержит:

а) соединение формулы I

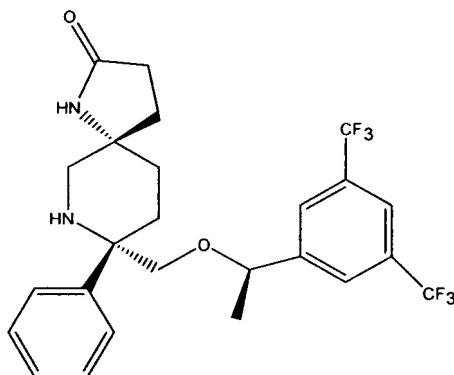


или его фармацевтически приемлемую соль; и

б) среднепропиониловый триглицерид и/или длинноцепочечную жирную кислоту или триглицерид; и

- c) фосфолипид и  
d) глицерин.

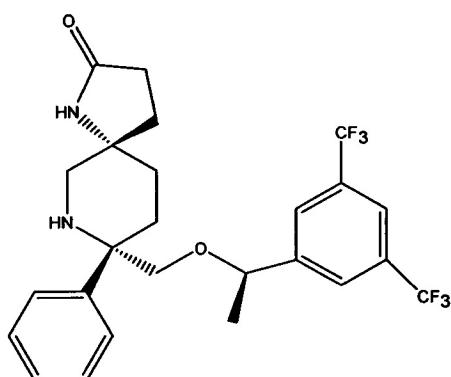
52. Фармацевтическая композиция, которая содержит:  
а) соединение формулы I



- или его фармацевтически приемлемую соль; и  
б) среднепропионилный триглицерид и/или длинноцепочечную жирную кислоту или триглицерид; и  
с) фосфолипид;  
д) глицерин и  
е) этанол.

53. Композиция по п. 52, в которой массовый процент компонента б) составляет около 10% от общей массы композиции.

54. Фармацевтическая композиция, которая содержит:  
а) соединение формулы I



- или его фармацевтически приемлемую соль; и  
б) 10% среднепропионилного триглицерида и/или длинноцепочченой жирной кислоты или триглицерида;  
и  
с) 1,2% фосфолипида и  
д) 2,25% глицерина.

55. Комбинация, содержащая фармацевтически эффективное количество композиции по п. 1 и по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент, выбранный из группы, состоящей из антидепрессанта, лекарственного средства против тошноты или рвоты, химиотерапевтического агента или противовоспалительного средства.

56. Комбинация по п. 55, в которой антидепрессант выбран из СИОЗС.

57. Комбинация по п. 55, в которой лекарственное средство против тошноты/против рвоты выбрано из антагониста 5-HT<sub>3</sub> рецептора.

58. Способ лечения острой и отсроченной тошноты и рвоты, связанных с начальными

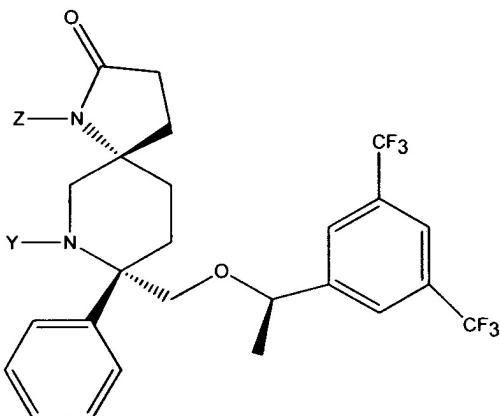
и повторными курсами высокоэметогенной химиотерапии рака, включающий введение внутривенной композиции соединения формулы I в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противорвотным агентом.

59. Способ лечения острой и отсроченной тошноты и рвоты, связанных с начальными и повторными курсами умеренноэмтогенной химиотерапии рака, включающий введение внутривенной композиции соединения формулы I в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противорвотным агентом.

60. Способ лечения рвоты у пациентов, нуждающихся в таком лечении, включающий введение фармацевтически эффективного количества композиции по п. 53.

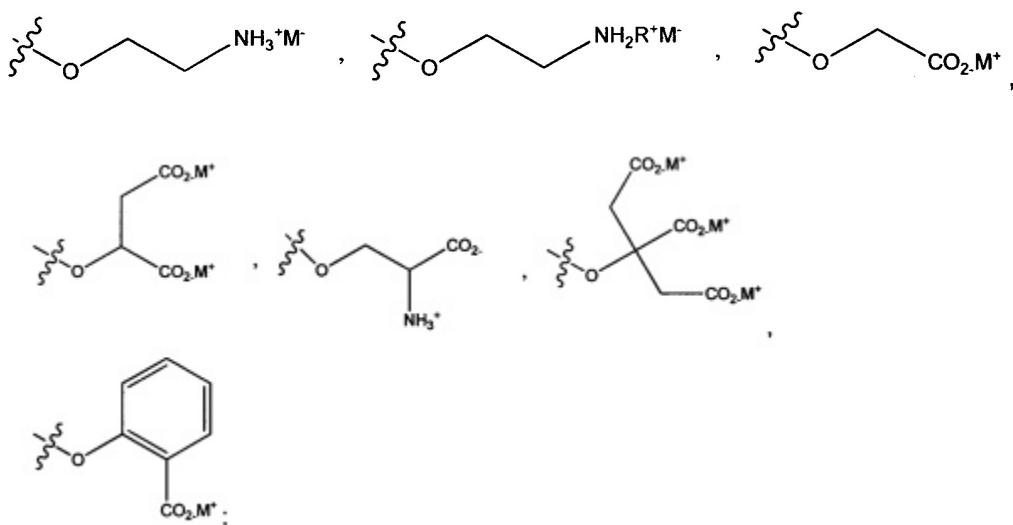
61. Способ по п. 60, где композиция вводится в виде болюсной дозы.

62. Соединение формулы Ia и его фармацевтически приемлемые соли:



Ia,

где Z и Y независимо выбираются из группы, состоящей из H, -PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>D<sup>2+</sup>, -[C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)]<sub>n</sub>-PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -[C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)]<sub>n</sub>-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -[C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)]<sub>n</sub>-PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>D<sup>2+</sup>, -C(O)[C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)]<sub>m</sub>-OPO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -C(O)[C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)]<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(O)[C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)]<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -[C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)]<sub>q</sub>SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup> и -[C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)]<sub>r</sub>OC(O)OR<sup>3</sup>, где R<sup>3</sup> выбирается из группы, состоящей из



при условии, что Z и Y оба не могут представлять собой H; M<sup>+</sup> выбирается из одновалентного катиона; D<sup>2+</sup> выбирается из двухвалентного катиона, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбирают из H или C<sub>1-6</sub>алкила; n равно 1-4; m, o и r независимо выбираются из 0-4, и R выбирается из C<sub>1-6</sub>алкила.

63. Соединение по п. 62, где Z выбирается из H, и Y выбирается из любой одной из

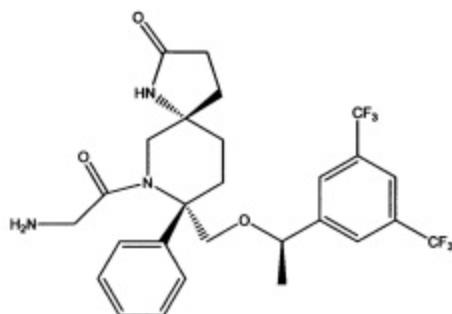
групп, показанных выше для Z и Y, за исключением H.

64. Соединение по п. 62, где  $M^+$  выбирается из солей аммония, солей щелочных металлов, таких как натрий, солей щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний, солей органических оснований, таких как N-метил-D-глюкамин или дициклогексиламин, или солей аминокислот, таких как аргинин и лизин.

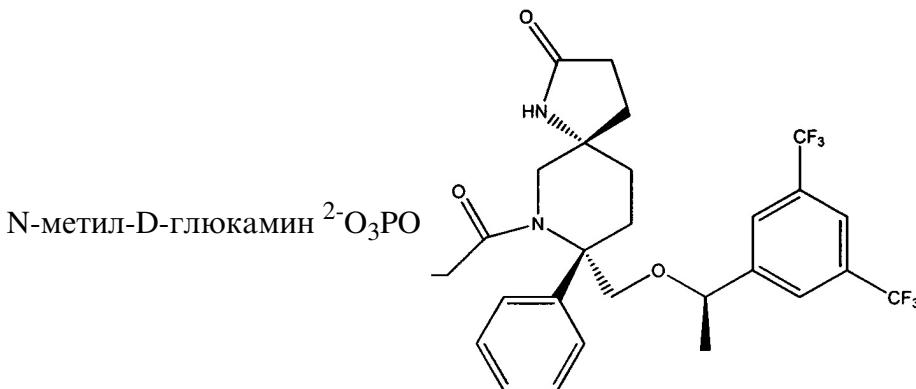
65. Способ лечения острой и отсроченной тошноты и рвоты, связанных с начальными и повторными курсами высокодозированной химиотерапии рака, включающий введение внутривенной композиции соединения формулы Ia в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противорвотным агентом.

66. Способ лечения острой и отсроченной тошноты и рвоты, связанных с начальными и повторными курсами умеренноэфирной химиотерапии рака, включающий введение внутривенной композиции соединения формулы Ia в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противорвотным агентом.

67. Соединение по п. 62, имеющее формулу



и



68. Внутривенная композиция, содержащая соединение формулы Ia по п. 62.

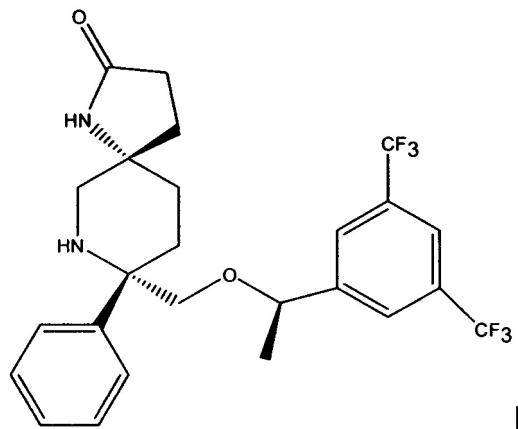
69. Способ лечения пациента, нуждающегося в лечении CINV (тошноты и рвоты, индуцируемых химиотерапией), включающий введение внутривенной композиции по п. 1, где композиция вводится в виде разовой дозы на курс химиотерапевтического лечения.

70. Фармацевтическая внутривенная композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, где  $T_{1/2}$  активного ингредиента составляет около 180 часов, и где при дозах в интервале от около 50 до около 200 мг концентрация в крови (нг/мл) во время введения и непосредственно после введения находится в диапазоне от около 280 нг/мл до 850 нг/мл.

71. Мицеллярная композиция, предназначенная для внутривенного введения, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемые соли.

72. Эмульсионная композиция, предназначенная для внутривенного введения, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

73. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемые соли и неионный солюбилизатор.