

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2004.02.18</b>	(73) Titular(es): <b>HELSINN HEALTHCARE S.A.</b> <b>P.O. BOX 357 6915 PAMBIO-NORANCO</b> <b>CH</b>
(30) Prioridade(s): <b>2003.02.18 US 448342 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2005.11.23</b>	(72) Inventor(es): <b>ENRICO BRAGLIA</b> <b>CH</b> <b>RICCARDO BRAGLIA</b> <b>CH</b> <b>LUIGI BARONI</b> <b>IT</b> <b>ALBERTO MACCIOCCHI</b> <b>IT</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.12.08</b> <b>051/2011</b>	(74) Mandatário: <b>MARIA MANUEL RAMOS LUCAS</b> <b>LARGO DE S. DOMINGOS N.º 1 2910-092 SETÚBAL</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **USO DE PALONOSETRON PARA TRATAMENTO DE NÁUSEAS E VÔMITOS NO PÓSOPERATÓRIO**

(57) Resumo:

SÃO FORNECIDOS MÉTODOS PARA TRATAR AS NÁUSEAS E VÔMITOS NO PÓS-OPERATÓRIO, ASSIM COMO, A EMESE EM GERAL, COM ANTAGONISTAS DO RECEPTOR 5-HT<sub>3</sub>. EM PARTICULAR, A INVENÇÃO DESCREVE MÉTODOS PARA A REDUÇÃO DAS NÁUSEAS E VÔMITOS NO PÓS-OPERATÓRIO E OUTRAS OCORRÊNCIAS EMÉTICAS COM PALONOSETRON.

## Descrição

### USO DE PALONOSETRON PARA TRATAMENTO DE NÁUSEAS E VÔMITOS NO PÓS-OPERATÓRIO

#### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção descreve utilizações médicas para tratar náuseas e vômitos no pós-operatório, assim como normalmente a emese, com antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub>. Em particular, a invenção descreve utilizações médicas para reduzir as náuseas e vômitos no pós-operatório e outras ocorrências eméticas com o palonosetron.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) são uma das consequências mais comuns de muitos procedimentos cirúrgicos e anestésicos. As NVPO podem provocar graves efeitos secundários tais como desidratação, desequilíbrio electrolítico, hérnia gástrica, abertura de suturas, rasgos esofágicos, e fadiga muscular. À parte das complicações médicas, as NVPO podem levar os pacientes a sentir ansiedade sobre a realização, ou não, da cirurgia. Devido à recuperação e alta médica atrasada, assim como cuidados médicos acrescidos, as NVPO adicionam custos substanciais a um sistema de cuidados de saúde já sobrecarregado.

Normalmente, as NVPO ocorrem nas 24 horas após a cirurgia. Pelo menos entre 25 a 40% dos pacientes cirúrgicos têm NVPO. As NVPO estão correlacionadas com a idade, obesidade, tipo e duração da cirurgia, duração da anestesia geral, quantidade de manipulação visceral, levantamento precoce, uso de analgésicos opiáceos no pós-operatório, e dor. A incidência das NVPO varia entre 20 e 30%

nos tipos de cirurgias (Watcha, M.F. and White, P.F. (1992) "Post-Operative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention." *Anesthesiology*, 77:162-184). Contudo, cinco tipos gerais de procedimentos cirúrgicos (aqueles do ouvido, nariz, garganta; olho; ginecológicos; gastrointestinais; e cardiovasculares) correspondem a, aproximadamente, 69% de todos os casos de NVPO.

Nenhum fármaco, ou classe de fármaco, é completamente eficaz no controlo das NVPO. Foi sugerido que a terapia antiemética profiláctica pode ser mais rentável comparada com o tratamento de sintomas definidos onde as operações são associadas a um elevado risco de emese (Watcha MF and Smith I. (1994) "Cost-effectiveness analysis of anti-emetic therapy for ambulatory surgery." *J Clin Anesth*, 6: 370-7).

O número de operações realizadas por ano, no mundo Ocidental e Japão, ronda os 65 milhões. Muitos dos anestesistas usam normalmente antieméticos profilácticos, tais como uma baixa dose de metoclopramida (10 mg) pré- ou peri-operativamente e muitos utilizam antieméticos não profilácticos devido à pobre eficácia de agentes actuais associados a efeitos secundários incómodos, tais como reacções distónicas e sonolência. Então, está bem presente a necessidade de um antiemético mais seguro e eficaz contra as NVPO.

É considerado que as NVPO são mediadas através dos receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT) no tracto gastrointestinal, o núcleo solitário, e a zona de estimulação quimiorreceptora da área postrema. O factor de contribuição inclui a libertação de 5HT de células *enterocromafins* no intestino delgado, o que leva à estimulação de fibras aferentes vagais que sua vez provoca a libertação de 5HT na área postrema e a estimulação directa de

zona de estimulação quimiorreceptora por opiáceos e fármacos anestésicos. Apesar da estimulação vestibular não ser mediada através de receptores 5HT<sub>3</sub>, quando é aumentada pelos efeitos de fármacos anestésicos residuais, também contribui para as NVPO.

Existem nove grupos de agentes que são clinicamente usados para o tratamento de emese, que incluem: anticolinérgicos (por ex. escopolamina), anti-histamínicos (por ex. hidroxizina, prometazina), fenotiazinas, butirofenonas (por ex. droperidol), canabinóides, benzamidas, glucocorticóides, e benzodiazepinas (*Merck Manual* (1992) Merck Research Laboratories).

Mais recentemente, uma classe adicional de medicamentos referidos como antagonistas receptores 5-HT<sub>3</sub> (5-hidroxitriptamina) tem sido desenvolvida que trata emese ao antagonizar funções cerebrais associadas com o receptor 5-HT<sub>3</sub>. Ver "Drugs Acting on 5-Hydroxytryptamine Receptors" (Sep. 23, 1989) *The Lancet* and refs., citado aí. Os antagonistas competitivos do receptor 5-HT<sub>3</sub> são clinicamente usados como agentes antieméticos. Estes agentes incluem: ondansetron (Zofran, Glaxo Wellcome), granisetron (Kytril, SmithKline Beecham) e tropisetron (Navoban, Sandoz), e dolasetron (Anzemet, Aventis). Presentemente, os antagonistas 5-HT<sub>3</sub> competitivos em combinação com o corticosteróide dexametasona representam a melhor profilaxia e tratamento de náuseas e/ou vômitos agudos.

A patente U.S. Nº. 4.695.578, da Glaxo descreve composições 1, 2, 3, 9-tetrahidro-3-imidazol-1-ilmetil-4H-carbazol-4-onas (ondansetron, Zofran), potentes antagonistas selectivos de receptores 5-H, úteis no tratamento de enxaquecas e distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia, enquanto as patentes U.S. Nºs. 4.753.789, 4.929.632, 5.240.954, 5.578.628, 5.578.632, 5.922.749, 5.955.488, e 6.063.802, também da Glaxo, reivindicam esses compostos para o alívio de náuseas e vômitos. O Zofran foi

aprovado pela FDA para as NVPO. Contudo, os efeitos secundários negativos foram notados em testes clínicos no pós-operatório. Os mais comuns são tonturas, dores de cabeça, sonolência, sedação e obstipação. Outros efeitos adversos são a diarreia, boca seca, e erupções cutâneas. Além disso, a semi-vida do soro do ondansetron está na ordem das 5,5 horas (Physicians desk reference (2002)), por isso o tratamento das NVPO requerem muitas vezes múltiplas doses. Adicionalmente, o nível da dose pode variar amplamente, dependendo do envolvimento do médico. Além disso, é sugerido que o Zofran seja administrado em três doses de 8 mg ou como uma lenta injeção intravenosa (Dupeyron, et al.(1993) "The effects of oral ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery performed under general anesthesia" Anaesthesia v48, p214-18 (1993); Sung et al. "A double blind, placebo controlled pilot study examining the effectiveness of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis" J. Clin Anesth v5, p22-29 (1993); McKenzie et al. "A, randomized, double blind pilot study examining the use of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in female inpatients" J. Clin. Anesth. V5, p30-36 (1993)).

Kytril (cloridrato de granisetron), um agente de bloqueio selectivo do receptor 5-HT<sub>3</sub> é normalmente usado tanto para a prevenção como para o tratamento das NVPO. As patentes U.S. N<sup>o</sup>s. 5.952.340, 4.886.808, 4.937.247, 5.034.398 e 6.294.548, da SmithKline Beecham, registadas a 23 de Maio de 1996 descreve um método para o tratamento da NVPO ao administrar granisetron a pacientes cirúrgicos. As patentes referem que o granisetron pode ser administrado via intravenosa, quer pré-operativamente, peri-operativamente, ou pós-operativamente. Quando usado para prevenção, é administrado Kytril mesmo antes ou durante a cirurgia para prevenir que ocorram as NVPO. No caso de

tratamento, o Kytril é administrado a um paciente sofra NVPO após a conclusão da cirurgia. Contudo, o Kytril pode provocar dores de cabeça, obstipação, fraqueza, sonolência ou diarreia. Também foi descoberto que a semi-vida do plasma de Kytril é também inferior a um dia, variando entre 1.77-17.73 horas.

O dolasetron é usado para prevenir náuseas e vômitos provocados por quimioterapia, anestesia, ou cirurgia oncológicas. As utilizações deste composto encontram-se detalhadas nas patentes U.S. Nºs 4.906.755 e 5.011.846, destinadas a um grupo de esteres hexahidro- 8-hidroxi-2,6-metano-2H-quinolizina-3(3H)-onas úteis no tratamento de distúrbios tais como fármacos para induzir ao vômito, estimulação da motilidade gástrica. Adicionalmente, a semi-vida do soro do dolasetron é apenas aproximadamente 7.5 horas (Physicians Desk Reference (2002)), por isso o tratamento das NVPO podem requerer a administração de múltiplas doses. Isto é particularmente desvantajoso visto poder atrasar a alta dos pacientes e por isso aumentar os custos com o seguro e pacientes.

As patentes U.S. Nºs 5.627.190, 5.430.040, 5.280.029, 5.137.893, da G. D. Searle & Co., descreve imidazopiridinas que contêm cadeias laterais meso-azaciclo, que actuam como antagonistas do receptor de serotonina 5-HT<sub>3</sub> e pode ser útil para o tratamento de emese.

Foram descobertos outros antagonistas de receptor 5HT. Por exemplo, Ponchant et al. (1991) "Synthesis of 5-125I-Iodo-Zacopride, A New Probe for 5-HT<sub>3</sub> Receptor Sites," J. Lab. Cpds. and Radiopharm., Vol. XXIX, No, 10, pp. 1147-1155, descreve benzamidas 3-quinuclidinil substituídas úteis para a união do receptor de serotonina 5-HT<sub>3</sub>. As patentes U.S. Nºs. 4.707.484, 5.189.041, 5.202.333, 5.491.148, e 5.492.914 da Syntex, descrevem uma categoria de benz[de]isoquinolina-1-onas que actuam como

antagonistas de receptor 5-HT<sub>3</sub>. As espécies descritas na patente '333 incluem palonosetron. De acordo com esta patente, a categoria dos compostos é útil para tratar emese, incluindo emese proveniente da anestesia cirúrgica, distúrbios gastrointestinais, ansiedade, estados depressivos, e dor. Adicionalmente, a patente '333 descreve uma dose geral que varia da administração que pode variar de .1 ng/kg a 1 mg/kg por peso corporal por dia, de preferência desde 10 até 100,000 ng/kg/dia. Contudo, não são fornecidos exemplares que permitam a administração destas espécies para as NVPO. As patentes Syntex não descrevem nenhuns dados específicos para determinar um regime terapêutico adequado, tal como a potência dos compostos, a semi-vida do soro dos compostos, dados de resposta da dose, ou duração do efeito.

A introdução dos antagonistas competitivos do receptor 5-HT<sub>3</sub> numa prática clínica revolucionou o tratamento da emese porque estes agentes são mais eficazes e têm menos efeitos secundários que os agentes antieméticos dos outros grupos (Markham, A. & Sorkin, E. M. (1993) *Drugs*, 45:931-952). A Sociedade Americana dos Anestesistas sugere os antagonistas 5HT<sub>3</sub> como o tratamento padrão e terapia preventiva para as NVPO, usado em 74-78% dos pacientes. Cada um dos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, actualmente disponíveis, sofre uma ou mais das seguintes deficiências, o que limita a sua utilidade terapêutica: Potência, duração do efeito, janela de eficácia terapêutica, facilidade de dosagem, efeitos secundários, e certeza do regime de dosagem. Sabra, K (1996) *id.* Apesar dos efeitos secundários serem normalmente ligeiros a moderados e passageiros, podem incluir dores de cabeça, desfalecimento ou tonturas, dor abdominal ou câibras, obstipação, sedação e fadiga, aumento em transaminases hepáticas e/ou bilirubina, e alterações electrocardiográficas. (Gregory, RE and Ettinger, DS (1998) "5HT<sub>3</sub> receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and

clinical efficacy" *Drugs*, 55(2):173-189.) Adicionalmente, estes medicamentos são limitados na sua eficácia. Especificamente, 38-50% dos pacientes necessitam de terapia adicional após o tratamento com o antagonista 5-HT<sub>3</sub> mais popular, Zofran (Phillip Scuderi et al. (2002) "Single-Dose Oral Ondansetron Prevents Nausea and Vomiting After Inpatient Surgery" *Applied Research*, 1 (1)). Isto em parte deve-se à curta semi-vida e baixa potência do fármaco. A semi-vida do soro de Zofran é aproximadamente 5-6 horas, e normalmente 3-4 doses devem ser administradas para ultrapassar eficazmente as NVPO.

Os antagonistas competitivos do receptor 5-HT<sub>3</sub> são também actualmente muito dispendiosos. Consequentemente, não são prescritos na medida em que são necessários, e o custo destes agentes é um fardo para o sistema de cuidados de saúde.

Uma dos maiores desafios na dosagem do fármaco é encontrar uma dose que seja bem tolerada e consistentemente eficaz. Encontrar uma dose óptima é complicado por tais factores como a semi-vida do soro, rácio dose/eficácia, e, no caso das NVPO, as variáveis inerentes em diferentes procedimentos operativos, diferentes anestésicos usados, e tratamentos necessários no pós-operatório. Este desafio é particularmente agudo quando se concebe formulações de dose de unidade única do medicamento antiemético que é eficaz sobre uma variedade de pesos corporais, porque as formas de dose de unidade única são concebidas para evitar que as enfermeiras e os médicos titulem a dose na clínica.

#### OBJECTOS DA INVENÇÃO

É um objecto da presente invenção inibir as NVPO usando antagonistas de receptor 5-HT<sub>3</sub> que têm potência melhorada.



É um objecto da presente invenção inibir as NVPO usando os antagonistas de receptor 5-HT<sub>3</sub> que podem ser administrados em doses que produzem menos incidências de efeitos secundários não desejados.

É um objecto da presente invenção inibir as NVPO usando os antagonistas de receptor 5-HT<sub>3</sub> que podem ser administrados menos vezes para reduzir a ocorrência de efeitos secundários não desejados.

É um outro objecto da presente invenção inibir as NVPO usando os antagonistas de receptor 5-HT<sub>3</sub> que requerem menos terapia de emergência, potencialmente reduzindo a incidência de efeitos secundários.

Outro objecto da presente invenção é fornecer doses definidas de palonosetron que podem ser administradas a um paciente com quase qualquer peso corporal para controlar as NVPO.

Ainda outro objecto da presente invenção é fornecer antagonistas 5-HT<sub>3</sub> que possuem semi-vida de plasma aumentada e actividade *in vivo* prolongada.

Outro objecto da invenção é o de fornecer uma maior flexibilidade aquando da administração dos agentes inibidores de emese, antes de uma operação, ao aumentar o tamanho da janela para pré-tratamento.

Ainda outro objecto da invenção é o de fornecer um agente redutor de NVPO que possa ser administrado oralmente.

É um outro objecto da presente invenção fornecer um agente redutor de NVPO que possa ser administrado via intravenosa.

Ainda outro objecto da invenção é o de fornecer um agente redutor de NVPO que possa ser administrado antes ou depois de uma operação.

Ainda outro objecto da invenção é reduzir o custo da terapia das NVPO.

Ainda outros objectos da invenção dizem respeito ao uso de palonosetron na prevenção geral ou tratamento de emese, independentemente da causa.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi surpreendentemente descoberto que uma dose surpreendentemente pequena de palonosetron é eficaz contra as NVPO, e que tal pequena dose é eficaz para praticamente o tempo inteiro que um paciente, que se submeta a um procedimento cirúrgico, está normalmente em risco para desenvolver NVPO (normalmente nas 0-36 horas após a operação).

O objecto da invenção é o uso de cerca de 0,025 a 0,250 mg de uma quantidade de palonosetron eficaz para o tratamento no fabrico de um fármaco para o tratamento ou prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) num humano, em que o dito palonosetron é contido numa formulação líquida, numa concentração que varia entre 0,03 a 0,2 mg/ml, e em que o dito palonosetron é administrado numa janela durante cerca de 4 horas antes da operação até cerca de 4 horas após a operação.

O uso acima mencionado é eficaz contra as NVPO provocadas por uma variedade de procedimentos cirúrgicos e compostos anestésicos, como debatido com maior detalhe abaixo.

Um aspecto da invenção é a duração inesperadamente longa da acção do palonosetron, e a capacidade do composto evitar "instalação posterior" das NVPO (isto é, as NVPO que ocorrem após 4, 6, 8, 12, ou 18 horas após a cirurgia):

Outro aspecto deriva de uma instalação inesperadamente rápida de palonosetron, seguido da administração, e o seu uso como uma medicação de emergência quando as NVPO surgem inesperadamente.

A surpreendente potência e a semi-vida de plasma aumentada do palonosetron também satisfazem um número de necessidades clinicamente não reunidas, incluindo: Eficácia aumentada, custos diminuídos, efeitos secundários diminuídos e duração da acção aumentada.

A emese pode ser induzida por qualquer número de procedimentos médicos, incluindo quimioterapia, radioterapia e operações cirúrgicas.

Também foi surpreendentemente descoberto que o palonosetron exhibe um patamar de eficácia, que quando combinado com o seu perfil de segurança, permite uma única dose para ser eficazmente administrado em toda uma gama de pesos corporais.

## DESCRIÇÃO DETALHADA

### Definições

"Frasco" significa um pequeno recipiente de vidro selado com o tampão estanque mais adequado, outros recipientes primários adequados podem ser usados, por exemplo, mas não limitado a, seringas pré-cheias. Frasco também significa um recipiente de medicação selado que é usado apenas uma vez, e inclui frascos de

vidro quebráveis e não quebráveis, frascos de plástico quebráveis, jarro com tampa roscada em miniatura, e qualquer outro tipo de recipiente de um tamanho capaz de manter apenas uma unidade de dose de palonosetron (normalmente cerca de 5 mls.).

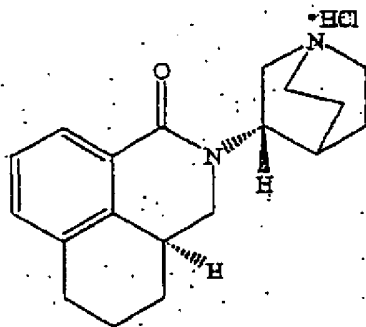
Em toda esta especificação, a palavra "compreende", ou variações tais como "compreende" ou "que compreende", será compreendida para implicar a inclusão de um elemento indicado, inteiro ou não, ou grupo de elementos, inteiros ou não, mas não a exclusão de qualquer outro elemento, inteiro ou não, ou grupo de elementos, inteiros ou não.

As "NVPO" incluem quaisquer episódios de emese no período de 4 dias após a operação.

"Operação" é qualquer procedimento médico durante o qual a cirurgia é executada ou anestésicos gerais são administrados a um paciente.

"Emese", para o objectivo desta aplicação, terá um significado que é mais amplo que o normal, definição de dicionário e inclui não apenas vômitos, mas também náuseas e regurgitação.

"Palonosetron" significa (3aS) -2, 3, 3a, 4, 5, 6- Hexahidro - 2- [(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1-oxo-1 Hbenz[de]isoquinolina, e é, nesta forma de realização, apresentada como monoclóridrato. O palonosetron monoclóridrato pode ser representado pela seguinte estrutura química:



"Farmaceuticamente aceitável" significa o que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e nem biologicamente nem de outro modo indesejável, e inclui o que é aceitável para uso veterinário, assim como uso farmacêutico nos humanos.

"Sais farmaceuticamente aceitáveis" significa sais que são farmaceuticamente aceitáveis, como acima definido, e que possuem a actividade farmacológica desejada. Tais sais incluem sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido hidrolórico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanóico, ácido heptanóico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido benzóico-(4-hidroxibenzoil), ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, 1,2,-etan-ácido edisulfónico, 2-ácido hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico p-ácido clorobenzenossulfónico, 2-ácido naftalenosulfónico, p-ácido toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, 4-metilbiciclo [2.2.2] oct - 2 - eno - 1 - ácido carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4' - metilenobis (3- hidróxi -eno-1-ácido carboxílico), 3-ácido fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido acético butil

terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, e similares.

Adicionalmente, os sais farmacologicamente aceitáveis podem ser formados quando um protão ácido presente é capaz de reagir com bases inorgânicas ou orgânicas. As bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de alumínio e hidróxido de cálcio. As bases orgânicas aceitáveis incluem etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina e similares.

#### Métodos da Administração

Uma forma de realização da presente invenção tem como premissa a descoberta de que o palonosetron é surpreendentemente mais potente que outros antagonistas 5-HT<sub>3</sub> na sua capacidade de tratar a emese devido a uma operação. Esta emese pode ser causada por um procedimento cirúrgico ou devido à administração de um composto anestésico durante tal procedimento operativo.

O presente tratamento ou prevenção das NVPO num humano compreende a administração de cerca de 0,025 até cerca de 0,25 mg de uma quantidade eficaz no tratamento de palonosetron ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, substancialmente na altura de uma operação. Numa forma de realização, o fármaco é administrado substancialmente na altura da operação (isto é, numa janela entre cerca de 1, 1.5, 2 ou 4 horas antes da operação, até cerca de 1, 1.5, 2 ou 4 horas após a operação, ou durante a operação). Pode ocorrer administração durante uma operação, por exemplo, via intravenosa após o fecho da pele mas antes de deixar o bloco operatório.

O método pode ser executado numa única administração do fármaco, e pode não ser acompanhado por outras administrações do palonosetron, derivados de palonosetron, ou outros medicamentos de emergência durante o período no qual as NVPO de uma operação são um risco.

Outra forma da invenção deriva da duração inesperadamente longa da acção do palonosetron, e a capacidade do composto para evitar a instalação posterior de NVPO (isto é, as NVPO que ocorrem 4, 6, 8, 12, ou 18 horas após a cirurgia, mas normalmente dentro das 36 horas após a cirurgia): Deste modo, noutra forma da invenção é providenciado tratamento ou prevenção da instalação posterior de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) compreendendo a administração de uma quantidade de palonosetron eficaz do tratamento ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, substancialmente no momento de uma operação.

Baseado no patamar de eficácia surpreendente e perfil de segurança de palonosetron, foram desenvolvidos métodos nos quais uma única dose é administrada numa variedade de pesos corporais. Deste modo, ainda noutra forma de realização, a invenção fornece um método de tratamento ou prevenção de NVPO que compreende a administração de uma dose definida de palonosetron ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a vários pacientes que variam em peso de cerca de 50 até cerca de 80 quilogramas, em que a dita dose definida é a mesma entre os vários pacientes. Vários significa mais do que um. Contudo, será compreendido que um médico pode tratar mais do que 5 ou mesmo 10 pacientes durante um período de tempo ocupado, e que o número de pacientes (e doses de palonosetron administradas) vai variar de médico para médico. O dito período de tempo não é importante para a invenção, mas pode ser um dia, sete dias, ou mesmo 30 dias durante o que o médico

pode tratar mais do que 5, 10 ou mesmo 20 pacientes com uma única dose de palonosetron.

#### Dosagem

Para as NVPO, as doses que variam entre cerca de 0.2 a cerca de 30 µg/kg, de cerca de 0.3 até cerca de 10 µg/kg, ou de cerca de 0.3 até cerca de 1.0 µg/kg, são particularmente adequadas como são as doses específicas de cerca de 0.3, 0.65 e 1.0 µg/kg. Uma dose particularmente eficaz para as NVPO, independentemente do peso corporal do paciente, foi descoberto entre cerca de 0.025 até cerca de 0.075 mg de palonosetron. As doses específicas com as quais a invenção pode ser praticada contra as NVPO incluem cerca de 0.025, 0.050, 0.075, 0.1, 0.2, e 0.25 mg de palonosetron.

Foi surpreendentemente descoberto que a resposta clínica atinge substancialmente o patamar de 1 micrograma/quilograma do peso corporal. Por isso, pode ser esperada eficácia numa ampla gama de pesos corporais dos pacientes quando é utilizada, aproximadamente, esta quantidade. Estas doses podem ser administradas via intravenosa ou oral, e quando administrada oralmente pode ser administrada como um líquido, sólido ou cápsula mole de gel.

Outra vantagem particular associada com as baixas doses de palonosetron é a capacidade de administrar o medicamento num único *bolus* intravenoso durante um curto e discreto período de tempo. Este período de tempo estende-se normalmente de 10 até cerca de 60 segundos, ou de 10 até cerca de 40 segundos, ou de 10 a cerca de 30 segundos.



As utilizações da presente invenção podem ser práticas em outros mamíferos que não os humanos, empregando substancialmente as mesmas dosagens quando baseado no peso do animal.

#### Medicações e procedimentos associados

Os inventores mostraram que o palonosetron é eficaz contra as NVPO iniciadas por uma variedade de procedimentos cirúrgicos. Adicionalmente, mostraram que o palonosetron é eficaz contra as NVPO induzidas por um número de compostos anestésicos.

As operações que podem ser executadas para induzir NVPO podem incluir qualquer operação, incluindo aquelas com alta probabilidade de indução de NVPO. Estas podem incluir, mas não estão limitados a, procedimentos cirúrgicos incluindo procedimentos ginecológicos, incluindo histerectomia abdominal ou vaginal; procedimentos abdominais e gastrointestinais e manipulação de intestino. Os procedimentos podem também incluir procedimentos cirúrgicos laparoscópicos, procedimentos de ouvido, nariz e garganta, e procedimentos oftálmicos.

A duração de uma operação é um factor fundamental no desenvolvimento de NVPO. Os procedimentos cirúrgicos prolongados são mais prováveis de resultarem em NVPO do que operações mais curtas. Os compostos de instalação lenta devem ser dados antes de uma operação, para assegurar que são eficazes dentro de um tempo razoável após a operação. Por outro lado, os compostos com uma rápida instalação mostram normalmente uma acção de curta duração, e assim, não podem ser dados a um paciente antes de um procedimento demorado. Porque mostra uma rápida instalação, o palonosetron pode ser administrado após procedimentos cirúrgicos de qualquer duração. Ao mesmo tempo, devido à semi-vida prolongada do palonosetron no corpo e os seus efeitos secundários limitados,

o palonosetron também pode ser administrado antes de uma operação, incluindo operações que são demoradas. Em particular, uma vantagem de palonosetron é que pode ser administrado antes de operações exploratórias, o que pode levar a procedimentos demorados que não podem ser previstos com precisão. Assim, numa forma de realização, o palonosetron ou um sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo é administrado antes de uma cirurgia exploratória. Numa sub-realização, o fármaco é administrado cerca de 1, 1.5, ou 2 horas antes da cirurgia. Noutra forma de realização, o fármaco é administrado menos do que uma hora antes da cirurgia, por exemplo 10, 20, 30, ou 45 minutos antes da cirurgia.

Certos agentes anestésicos foram associados a uma elevada incidência de NVPO do que outros. Certos tipos de pré-medicação, uso de analgésicos opióides, óxido nitroso, alguns agentes de inalação, e com maior profundidades de anestesia, podem todos afectar a incidência das NVPO. Para os objectivos desta invenção, qualquer tipo de anestésico pode ser utilizado. Estes incluem, mas não estão limitados a, tiopental, óxido nitroso, isoflurano, enflurano, fentanil, sufentanil, morfina, meperidina, hidromorfona, ou antagonistas narcóticos, vecurónio, succinilcolina, ou tubocurarina apenas ou em combinação do mesmo. Anestésicos também incluem narcóticos "schedule II" tais como: ópio, morfina, metadona e codeína, 1-Difenil-propano- ácido carboxílico, 2-Metil-3-morfolino-1, 4-Ciano-2-Dimetilamino-4, 4-Difenil butano, Alfaprodina HCl-(Nisen- tel), Anileridina, Benztitramida, Codeína, Diidrocodeína, Difenoxilato, Etilmorfina, Cloridrato de Etorfina, Fentanil, Ópio Granulado, Hidrocodona, Hidromorfona (Dilaudid), Isometadona, Levoalfacetilmetadol (LAMB), Levometorfanol, Levorfanol (Levo-Dromoran), Merperidina (Demeral, Pethadol), Metazocina, Metadona (Dolophine), Metadona Intermédia, Metapon, Moramida Intermédia, Morfina, Ópio fluido,

Extractos de Ópio, Tintura de Ópio, Oxicodona , Oximorfona (Numorphan), Pantopon (Cloridrato, alcalóides de ópio), Petidina, Petidina- Intermédia, 4 ciano-1-metil-4-fenilpiperdina, Petidina - Intermédia - B etil-4-fenilpiperdina-4-carboxilato, Petidina - Intermédia - C 1-metil-4-fenilpiperidina-ácido carboxílico, Fenazocina, Piminodina, *Poppy Straw* (palha de papoula-dormideira), Ópio em Pó, Racemeterfan, Racemorfan, Ópio Cru, Remifentanil, Extractos de Ópio Cru, Tebaína. Adicionalmente, combinações tais como: Oxicodona & Comprimidos de Acetaminofen, Oxicodona HCl, Oxicodona Tereftalato & Comprimidos de Aspirina, Oxicodona com Acetaminofen, Oxicodona com comprimidos de Aspirina, metades de comprimidos de Percodan, comprimidos de Percodan, cápsulas Tylox. Substâncias alucinogénicas tais como: 1-Dronabinol (alguns outros nomes para dronabinol: [6aR-trans]-6a, 7,8, ou (-) delta-9-[trans]-tetrahydrocannabinol 2-Nabilona (outro nome para Nabilona): [+]-trans-3-(1,1-deimetilheptil)-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-1-hidroxi -6,6-dimetil-9H-dibenzo [b,d]piran-9-ona. Opiáceos tais como: Alfentanil, Dextropropoxifeno a granel (forma não dosagem), Carfentanil, Sufentanil. Estimulantes tais como: Adderall, Folhas de Cocaína, Cocaína, Dextroanfetamina, Ecgonina, Metanfetamina, Metilfenidato, Fenmetrazina. Depressores tais como: Amobarbital (Amytal), Amobarbital + Secobarbital (Tuinal), Glutetimida (Doredin), Pentobarbital (Nembutal), Secobarbital (Secorial), 1- Qualquer medicamento aprovado pela FDA dos Estados Unidos (United States Food and Drug Administration) apenas para marketing como um supositório incluindo Amobarbital, Pentobarbital ou Secobarbital devem estar no "Schedule II", 2- Precursores Imediatos. Um material, composto, mistura ou preparação que contenha uma quantidade do seguinte: Precursores imediatos para anfetamina e metanfetamina; Fenil-2-propanona, P2P, Benzil metil cetona metil benzil cetona, precursores imediatos para fenciclidina, 1-feníciclohexilamina, 1-

piperidinaciclohexanocarbonitrila pcc. A administração adicional dos medicamentos "Schedule III" tais como: Aspirina com Codeína, Codimal PH, Empirin com Codeína, Fioricet com Codeína, Fiorinal com Codeína, comprimidos Hycodan, Nalline, Nucofed, Xarope expectorante Nucofed com Codeína, Phenaphen com Codeína, Talwin; Pentazocine, todas as formas incluindo os seus sais, Tilenol com Codeína No. 1, 2, 3, e 4, Vanex-HD Líquido, Bancap, Codamine, Xarope Codiclear DH, Xarope Codimal PH, comprimidos Co-Gesic, Detussin, vários, Duocet, Entuss D Liquid, Hitussin Ed Tuss HC líquido, Hicodan, Hicomine, Xarope Pediátrico Hicomine, Expectorante Hycotuss, Xarope Hydrocodone Compound, Hidropana, Hydrophen, Comprimidos HyPhen, Lorcet, Lortab, Rolatuss com Hidrocodona, S. T. Forte, S. T. Forte Liquid 2, Expectorante DH Triaminic, Tussaminic DH Forte, Xarope DH Tussanil, Tussionex, Vanex-HD, Paragoric, Benzfetamina, Clorfentermina, Clortermina, Fendimetrazina para incluir mas não necessariamente ser limitado a: Adipost, Adipex-P, Anorex, Bontril PDM, Melfiat, Melfiat - 105 Unicells, Metra, Obalan, Obezine, Parzinae, Phendiet, Phendiet 105, Plegine, Prelu-2, PT 105, Rexigen Forte, Wehless, Wehless-105 Timecells. Adicionalmente: Metanfetamina HCl, Estrogénio Conjugado, Metiltestosterona, qualquer material, composto, mistura, ou preparação que contenha amobarbital, secobarbital, pentobarbital, ou qualquer um dos seus sais e um ou mais ingredientes medicinais activos que não uma substância controlada. Qualquer forma de supositório que contenha amobarbital, secobarbital ou pentobarbital apenas aprovado para uso na forma de supositório. Qualquer substância que contenha qualquer quantidade de um derivado de clorhexadol, glutetimida, ácido lisérgico, amido de ácido lisérgico, metilprilona, sulfondietilmetano, sulfonetilmetano, metano sulfona. Tiletamina e zolazepan ou qualquer um dos seus sais, outros nomes para tiletamina são: 2-(etilamino)-2-(2-tienil)-ciclohexanona, Outros nomes para Zolazepam são: 4- (2-fluorfenil) -6,8- dihidro- 1,3,8

-trimetilpirazolo-(3,4-e) (1,4)diazepin-7(1H)-ona, flupirazpon, Butabarbital-Butisol, Hidrato de Cloral, Mefobarbital, Metarbital, Metitprilon, Fenobarbital, Sulfometano, Sulfondietilmetano, Sulfonetolmetano, e Talbutal.

Também foi descoberto que a duração na qual um paciente está anestesiado é correlacionada com a probabilidade de que o paciente vai sofrer de NVPO. Deste modo, em várias formas de realização, a anestesia é administrada ao paciente durante 1-12 horas, 1-8 horas, 1-6 horas, ou 1-4 horas.

Noutra forma de realização, o palonosetron é administrado na presença ou ausência de um esteróide tal como a dexametasona.

#### Composições Farmacêuticas

Apesar da discussão anterior se centrar na administração via intravenosa e oral de palonosetron, ou sais ou farmacêuticamente aceitáveis ou pro-fármacos do mesmo, os métodos da presente invenção podem ser desempenhados ao administrar o material activo por qualquer via adequada, por exemplo, oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, intramuscular, transdérmica, intranasal, subcutânea ou tópica, através de supositório numa forma líquida ou sólida.

Uma vantagem particularmente surpreendentemente das baixas dosagens requeridas de palonosetron, deriva do facto de que a estabilidade do palonosetron aumenta na solução à medida que a sua concentração diminui. A potência de palonosetron permite deste modo o palonosetron a ser formulado em composições estáveis compreendendo uma ampla variedade de concentrações. A composição é uma formulação líquida na qual o palonosetron está presente como uma concentração de cerca de 0.03 até cerca de 0.2 mg/ml.

Numa forma de realização particular, o palonosetron está presente numa formulação líquida a uma concentração de cerca de 0.05 mg/ml.

O pH de soluções orais de palonosetron varia adequadamente entre cerca de 4 até cerca de 6, e pode ser adequadamente cerca de 5.

Numa forma de realização particular, o palonosetron é administrado num frasco de unidade de dose única, tal como para a administração intravenosa, compreendendo cerca de 0.1 a cerca de 10.0 ml, ou cerca de 0.5, 1.0 ou 1.5 ml, de solução. Numa forma de realização, o frasco inclui cerca de 0.025, 0.05, 0.075 ou 0.1 mg de palonosetron numa concentração de cerca de 0.05 mg/ml.

A estabilidade aumentada permite ao palonosetron ser armazenado durante períodos de tempo prolongados, excedendo cerca de 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 18 meses, ou 2 anos, mas de preferência não prolongando além dos 36 meses. Esta estabilidade aumentada é vista numa variedade de condições de armazenamento, incluindo à temperatura ambiente.

O composto pode ser administrado como um componente de um elixir, suspensão, xarope, similares. Um xarope pode conter, adicionalmente aos compostos activos, sacarose como um agente adoçante e certos conservantes, corantes e colorações e sabores.

Soluções ou suspensões usadas na aplicação parenteral, intradérmica, subcutânea ou tópica podem incluir os seguintes componentes: Um diluente estéril, tal como água para injeção, solução salina, óleos fixos, glicóis de polietileno, glicerina, propilenoglicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como o álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio;

agentes quelantes, tais como o ácido etilenodiaminotetracético; soluções-tampão tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade, tal como o cloreto de sódio ou dextrose. Se administrado via intravenosa, os portadores preferidos são solução salina fisiológica ou solução salina tamponada com fosfato (PBS).

## EXEMPLOS

### EXEMPLO 1 - PREVENÇÃO DE NVPO USANDO UMA ÚNICA DOSE INTRAVENOSA DE PALONOSETRON

Foi realizado um estudo para testar a eficácia e segurança de cinco doses de palonosetron administrado via intravenosa para a profilaxia de vômitos e náuseas no pós-operatório. Um total de 381 mulheres, entre 24-80 anos de idade, com cirurgia marcada para histerectomia abdominal ou vaginal e tendo um estado físico ASA classificado de I ou II, foram registradas neste estudo. Todos os pacientes receberam anestesia geral equilibrada, incluindo N<sub>2</sub>O mais um opiáceo. A medicação do estudo, palonosetron, foi administrada durante 30 segundos através de uma linha intravenosa periférica no fecho da pele, na conclusão do procedimento cirúrgico.

Tabela 1: 24 Horas Após Recuperação - IV (Pacientes analisados)						
	Placebo o (n=62)	0.1 µg/kg (n=47)	0.3 (n=67) µg/kg	1.0 µg/kg (n=62)	3.0 (n=67) µg/kg	30 µg/kg (n=67)
% com RC*	19%	34%	34%	44%	30%	45%
p-Valor <sup>a</sup>	–	N/A <sup>b</sup>	0.051	0.004	0.174	0.002
% com CC** <sup>a</sup>	19%	34%	33%	44%	30%	45%
p-Valor <sup>a</sup>	–	N/A <sup>b</sup>	0.075	0.004	0.174	0.002
Tempo até falhar (hr).	3.3	6.0	9.6	19.5	7.3	15.0
(média)*** p-Valor <sup>a</sup>	–	N/A <sup>b</sup>	0.005	<0.001	0.040	0.002
% no EES p-valor <sup>a</sup>	47%	55%	60%	73%	61%	76%
			0.137	0.003'	0.101	<0.001
<p>* Resposta Completa (RC): A proporção de pacientes que completaram o período de observação de pós-recuperação de 24 horas sem experienciar um episódio emético e sem receber terapia antiemético de emergência.</p> <p>** Controlo Completo (CC): A proporção de pacientes que tiveram uma resposta completa e apenas náuseas ligeiras ou sem náuseas</p> <p>*** Tempo médio (horas) para falha do tratamento (tempo até falhar): Tanto emese ou administração de medicação de emergência; o que ocorrer primeiro</p> <p>\$ sem episódio emético, sem terapia de emergência</p> <p><sup>a</sup> p-valor para efeito de tratamento versus placebo; <sup>b</sup>N/A = não analisado</p>						

### Instalação e Duração da Actividade Antiemética

Nas primeiras 4 horas de recuperação, entre 66% e 72% dos pacientes analisados, tratados com palonosetron 0.3–30 µg/kg tiveram uma resposta completa, comparada com 48% de pacientes tratados com placebo (30/62). Os grupos de dose 0.3–, 1–, e 30– µg/kg foram estatística e significativamente superiores ao placebo ( $p = 0.008-0.035$ ), em que o grupo de dose 3– µg/kg foi quase significativamente diferente ( $p = 0.059$ ). Adicionalmente, 57% dos pacientes tratados com 0.1– µg/kg (27/47) tiveram uma resposta completa.

Durante este mesmo período de tempo, estatística e significativamente mais pacientes nos grupos de tratamento 0.3–, 1–, e 30– µg/kg estiveram livres de episódios eméticos comparados



com o grupo de placebo 90-94% vs. 73%;  $p = <0.001-0.015$ ), em que não existiu diferença entre os grupos de dose 0.1- e 3-  $\mu\text{g/kg}$  versus placebo.

Tabela 2: 4 Horas Após Recuperação - IV						
	Placebo (n=62)	0.1 $\mu\text{g/kg}$ (n=47)	0.3 $\mu\text{g/kg}$ (n=67)	1 $\mu\text{g/kg}$ (n=62)	3 $\mu\text{g/kg}$ (n=67)	30 $\mu\text{g/kg}$ (n=67)
% com RC	48%	57%	72%	69%	66%	66%
p.valor <sup>a</sup>			0.008	0.023	0.059	0.035
% no EE	73%	68%	90%	92%	78%	94%
p-valor <sup>a</sup>			0.015	0.005	0.568	<0.001
<sup>a</sup> p-valor para efeito de tratamento versus placebo						

Duas horas após a recuperação, 24.2% dos pacientes tratados com placebo (15/62) experienciaram um episódio emético, comparado com 4.5% (3/67), 6.5% (4/62), e 10.4% (7/67) de pacientes nos grupos de tratamento de 30-  $\mu\text{g/kg}$ , 1-  $\mu\text{g/kg}$ , e 0.3-  $\mu\text{g/kg}$ , respectivamente. Às 12 horas, 13.4% (9/67), 14.5% (9/62), 29.9% (20/67), e 45.2% (28/62) de 30-  $\mu\text{g/kg}$ -, 1-  $\mu\text{g/kg}$ -, 0.3-  $\mu\text{g/kg}$ -, e pacientes tratados com placebo, experienciaram um ou mais episódios eméticos.

#### Medicação de Emergência

A "taxa de insucesso" para pacientes que experienciaram episódios entre as Horas 12 e 24 diminuiu relativamente às primeiras 12 horas de pós-recuperação. Às 24 horas, 23,9% (16/67), 27,4% (17/62), 40,3% (27/67), e 53,2% (33/62) de 30-  $\mu\text{g/kg}$ -, 1-  $\mu\text{g/kg}$ -, 0.3-  $\mu\text{g/kg}$ -, e pacientes tratados com placebo, experienciaram um ou mais episódios eméticos. Aproximadamente, 40% de pacientes tratados com placebo analisados (25/62, 40.3%) receberam terapia de emergência nas primeiras 2 horas, comparado com aproximadamente 21-31% de pacientes tratados com palonosetron. Às 8 horas, 62.9% de pacientes tratados com placebo (39/62) receberam medicação de emergência, comparado com 35.5-50.7% de

pacientes tratados com palonosetron. Às 24 horas, mais do que três quartos de pacientes tratados com placebo (48/62, 77.4%) receberam terapia de emergência, comparado com 50.7% (34/67) e 51.6% (32/62) de palonosetron 30- µg/kg- e pacientes tratados com 1 µg/kg-, respectivamente, e 59.6% (28/47) e 59.7% (40/67) de palonosetron 0.1- µg/kg- e pacientes tratados com 0.3- µg/kg, respectivamente.

Tabela 3: Duração dos Efeitos (horas) - IV						
	Placebo (n = 62)	0.1µg/kg (n = 47)	0.3µg/kg (n = 67)	1 µg/kg (n = 62)	3 µg/kg (n = 67)	30 µg/kg (n = 67)
Episódio Emético (25º Percentil)	2.3	2.2	8.4	21.8	4.9	> 24
	16.3	> 24	> 24	> 24	> 24	> 24
Emergência (50º percentil)	4.3	8.5	9.9	21.3	8.0	23.2
Tempo até falhar (50º percentil)	3.3	6.0	9.6	19.5	7.3	15.0

#### Controlo de Náuseas

Os pacientes analisados que receberam palonosetron 1 µg/kg, 3 µg/kg, e 30 µg/kg reportaram estatística e significativamente menos náuseas durante um período de 24 horas após a recuperação, do que aqueles que receberam placebo. Quase metade dos pacientes (32/67, 47.8%) que receberam 30 µg/kg não reportaram náuseas, e nenhum paciente reportou náuseas graves. Em comparação, 11.7% de pacientes tratados com placebo (7/60) reportaram náuseas graves e apenas 23.3% (14/60) não reportaram náuseas (p-valor para 30 µg/kg vs. placebo = 0.001). Apenas 2 pacientes, cada um nos grupos 1 µg/kg (2/61, 3.3%) e 3 µg/kg (2/66, 3.0%) reportaram, náuseas graves, em que 36.1% (22/61) e 34.8% (23/66) não reportaram náuseas, respectivamente (p-valor para 1 µg/kg vs. placebo = 0.009; p-valor para 3 µg/kg vs. placebo = 0.049).

Tabela 4: Náuseas Durante 24 Horas Após Recuperação - IV				
	Placebo (n = 62)	1 µg/kg (n = 62)	3 µg/kg (n = 67)	30 µg/kg (n = 67)
Sem Náuseas	23.3%	36.1%	34.8%	47.8
Náuseas Graves	11.7%	3.3%	3.0%	0.0%
Resultado médio	1.22	0.82	0.92	0.66
p-valor vs. Placebo	-	0.009	0.049	0.001

#### EXEMPLO 2 - ADMINISTRAÇÃO ORAL DE PALONOSETRON PARA TRATAR NVPO

Foi realizado um estudo para testar a eficácia, segurança e farmacocinéticos de cinco doses de palonosetron administrado via oral para a profilaxia de vômitos e náuseas no pós-operatório. Trezentos e cinquenta pacientes, 308 mulheres e 43 homens, entre 19-75 anos de idade, com cirurgia marcada para procedimentos cirúrgicos laparoscópicos elegíveis e com um estado físico ASA que varia de I e II quando registados neste estudo. Todos os pacientes receberam anestesia geral equilibrada, incluindo NO<sub>2</sub> mais um opiáceo.

Foram calculadas doses de palonosetron com base no peso corporal do paciente numa consulta de triagem, arredondado ao quilograma mais próximo. Cada dose foi diluída para um volume total de 25 mL ao adicionar água esterilizada ao copo de dosagem. O copo de dosagem foi passado por 25 mL de água esterilizada e o paciente também engoliu estes mesmos 25 mL. A medicação do estudo foi administrada 2 horas antes da indução de anestesia agendada para cirurgias que requerem sucção nasogátrica e 1 hora antes da indução de anestesia agendada para todos os outros procedimentos cirúrgicos laparoscópicos.

O palonosetron administrado via oral atingiu um patamar com respeito à resposta clínica com uma dose de 1 µg/kg. Com esta dose, foi geralmente mais eficaz do que o placebo e tão eficaz como as doses mais elevadas de palonosetron.

#### Resultado Vinte-e-Quatro-Horas

Estatisticamente, diferenças significativas entre palonosetron e placebo foram observadas em três níveis de doses de palonosetron (1, 10, e 30 µg/kg) e uma diferença quase significativa para pacientes tratados com 3.0- µg/kg ( $p = 0.059$ ) com respeito à variável eficaz primária, a proporção de pacientes com uma resposta completa, isto é, a proporção de pacientes que completaram o período de observação pós-cirúrgico de 24 horas sem experienciarem um episódio emético e sem receber terapia anti-emética de emergência. Em níveis de dose de 1, 10, e 30 µg/kg, 58%, 59%; e 53% dos pacientes, respectivamente, tratados com palonosetron ( $p < 0.018$ ) tiveram uma resposta completa como comparado com 33% de pacientes tratados com placebo. As análises mais conservadoras com intenção de tratar da variável de resposta completa também demonstraram estatisticamente diferenças significativas para pacientes tratados com 1, 3, 10, e 30 µg/kg.

Tabela 5: 24 Horas Após Recuperação (Paciente Analisado) - administração oral

	Placebo (n = 62)	03 µg/kg (n = 30)	1 µg/kg (n = 57)	3 µg/kg (n = 54)	10 µg/kg (n = 49)	30 µg/kg (n = 67)
% com RCp-Valor <sup>a</sup>	33%	37%	58%	52%	59%	53%
			0.013	0.059	0.009	0.018
% com CC pvalor <sup>a</sup>	33%	37%	58%	52%	57%	51%
			0.013	0.059	0.016	0.038
% sem EE p-valor <sup>a</sup>	40%	50%	67%	63%	71%	65%
			0.007	0.019	0.001	0.008

Resposta completa (RC), controlo completo (CC), e sem episódios eméticos (EE) para os seis grupos de dose <sup>a</sup> p-valor para efeitos de tratamento versus placebo

#### Instalação e Duração da Actividade Antiemética

Nas primeiras 4 horas de recuperação, entre 61% e 76% dos pacientes analisados tratados com palonosetron 1-30 µg/kg tiveram uma resposta completa, comparada com 56% de pacientes tratados com placebo (32/57). Apenas a dose 10-µg/kg foi estatística e significativamente superior ao placebo ( $p = 0.04$ ). Durante este mesmo período de tempo, estatística e significativamente mais pacientes nos grupos de tratamento 3 e 10 µg/kg estiveram livres de episódios eméticos, comparados com o grupo de placebo (81% e 82% vs. 63%;  $p < 0.043$ ), em que não existiu diferença entre os grupos de tratamento de placebo 1.0- e 30-µg/kg (72% e 69% vs. 63%).

Tabela 6: 4 Horas Após Recuperação (Paciente Analisado) - oral						
	Placebo (n = 62)	0.1 µg (n = 47)	0.3 µg/kg (n = 67)	1 µg/kg (n = 62)	3 µg/kg (n = 67)	30 µg/kg (n = 67)
% com RC	56%	60%	61%	70%	76%	63%
p- valor <sup>a</sup>			0.656	0.149	0.04	0.238
% sem EE	63%	73%	72%	81%	82%	69%
p- valor <sup>a</sup>			0.367	0.043	0.043	0.307
<sup>a</sup> p-valor para efeitos de tratamento versus placebo						

#### Controlo de Náuseas

Pacientes que receberam palonosetron 1, 3, 10 e 30 µg/kg reportaram estatística e significativamente menos náuseas durante um período de 24 horas após a recuperação, do que aqueles que receberam placebo. Aproximadamente metade dos pacientes (44.8%-55.8%) que receberam 1-30 µg/kg de palonosetron não reportaram náuseas, e 2.2%-7.7% de pacientes reportaram náuseas graves. Em comparação, 10,5% de pacientes tratados com placebo (6/57) reportaram náuseas graves e 31,6% (18/57) não reportaram náuseas (p-valor vs. placebo < 0.015). O grupo de tratamento de 0.3 µg/kg de palonosetron foi intermédio para o grupo de placebo e os outros grupos de tratamento de palonosetron.

Tabela 7: Náuseas Durante 24 Horas Após a Recuperação - oral						
	Placebo (n = 62)	0.3 µg/kg (n = 29)	1 µg/kg (n = 53)	3 µg/kg (n = 52)	10 µg/kg (n = 45)	30 µg/kg (n = 58)
Sem Náuseas	31.6%	44.8%	52.8%	55.8%	51.1%	44.8%
Náuseas Graves	10.5%	3.4%	3.8%	7.7%	2.2%	5.2%
Resultado Médio	1.0	0.83	0.64	0.65	0.71	0.79
p-valor Placebo		N/A	0.012	0.015	0.012	0.007

Prometazina (Phenergan®) e droperidol (Inapsine®) foram os antieméticos de emergência mais frequentemente usados, administrados a 15.1% e 13.1% de pacientes, respectivamente. Outros antieméticos administrados foram o metoclopramida (Reglan®, 8.8%) proclorperazina (Compazine®, 4.8%), escopolamina (Transderm Scop®, 2,0%), e trimetobenzamida (titan®, 0.3%). Quatro pacientes (1.1%) receberam ondansetron apesar de o protocolo declarar que os pacientes não deveriam receber de emergência antagonistas de receptor 5-HT<sub>3</sub>.

### EXEMPLO 3 - FORMULAÇÃO INTRAVENOSA

A tabela 8 em baixo apresenta uma fórmula representativa de palonosetron formulado para administração via intravenosa.

Tabela 8: Fórmula IV Representativa		
Ingrediente	Partes	de Peso (mg/ml)
Cloridrato de Palonosetron	0.05	
Manitol	41.5	
EDTA	0.5	
Citrato Trissódico	3.7	
Ácido Cítrico	1.56	
WFJ	1.0	
Solução de hidróxido de sódio e/ou solução de ácido hidroclórico	pH 5.0 ± 0.5	

#### EXEMPLO 4 - FORMULAÇÃO ORAL

A tabela 9 em baixo apresenta uma fórmula representativa de palonosetron formulado para administração via oral.

Tabela 9: Fórmula Oral Representativa		
Ingrediente	Partes	de Peso (mg/ml)
Cloridrato de Palonosetron	0.05	
Manitol	1.50	
EDTA	0.5	
Citrato Trissódico	3.7	
Ácido Cítrico	1.56	
WFJ	1.0	
Solução de hidróxido de sódio e/ou pH de solução de ácido hidroclórico	5.0 ± 0.5	
Aroma	q.s.	



Lisboa, 02 de Março de 2011

## REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora muito cuidado tenha sido tomado na compilação das referências, erros e omissões não podem ser excluídos e o EPO nega qualquer responsabilidade neste sentido.

### Documentos de Patente citados na descrição

- US 4695578 A
- US 4753789 A
- US 4929632 A
- US 5240954 A
- US 5578628 A
- US 5578632 A
- US 5922749 A
- US 5955488 A
- US 6063802 A
- US 5952340 A
- US 4886808 A
- US 4937247 A
- US 5034398 A
- US 6294548 B, SmithKLine Beecham
- US 4906755 A
- US 5011846 A
- US 5627190 A
- US 5430040 A
- US 5280029 A
- US 5137893 A
- US 4707484 A
- US 5189041 A

- US 5202333 A
- US 5491148 A
- US 5492914 A

Literatura não Patente citada na descrição

- Watcha, M.F.; White, P.F. Post-Operative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology*, 1992, vol. 77, 162-184
- Watcha MF; Smith I. Cost-effectiveness analysis of anti-emetic therapy for ambulatory surgery. *J Clin Anesth*, 1994, vol. 6, 370-7
- Drugs Acting on 5-Hydroxytryptamine Receptors. 23 September 1989
- Physicians desk reference, 2002
- Dupeyron et al. The effects of oral ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery performed under general anesthesia. *Anaesthesia*, 1993, vol. 48, 214-18
- Sung et al. A double blind, placebo controlled pilot study examining the effectiveness of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. *J. Clin Anesth*, 1993, vol. 5, 22-29
- McKenzie et al. A, randomized, double blind pilot study examining the use of intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in female inpatients. *J. Clin. Anesth.*, 1993, vol. 5, 30-36

- Physicians Desk Reference, 2002
  
- Ponchant et al. Synthesis of 5-125I-Iodo-Zacopride, A New Probe for 5-HT<sub>3</sub> Receptor Sites. J. Lab. Cmps. and Radiopharm., 1991, vol. XXIX (10), 1147-1155
  
- Markham, A.; Sorkin, E. M. Drugs, 1993, vol. 45, 931-952
  
- Gregory, RE; Ettinger, DS. 5HT<sub>3</sub> receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. Drugs, 1998, vol. 55 (2), 173-189
  
- Phillip Scuderi et al. Single-Dose Oral Ondansetron Prevents Nausea and Vomiting After Inpatient Surgery. Applied Research, 2002, vol. 1 (1)

## Reivindicações

1. Uso de cerca de 0,025 a 0,250 mg de uma quantidade de palonosetron eficaz para o tratamento no fabrico de um fármaco para o tratamento ou prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) num humano, em que o dito palonosetron é contido numa formulação líquida numa concentração que varia entre 0.03 a 0.2 mg/ml, e em que o dito palonosetron é administrado numa janela cerca de 4 horas antes da operação até cerca de 4 horas após a operação.
2. O uso da reivindicação 1, em que a dita dose do fármaco é usada como uma medicação de emergência.
3. O uso da reivindicação 1, em que o dito fármaco compreende 0.025, 0.05 ou 0.075 mg de palonosetron.
4. O uso da reivindicação 1, em que a dita concentração é 0.05 mg/ml de palonosetron.
5. O uso da reivindicação 1, em que a dita dose de fármaco compreende um frasco de unidade de dose única, o qual compreende entre 0.1 a 10 ml da solução.
6. O uso da reivindicação 1, em que a dita dose de fármaco é uma solução oral.
7. O uso da reivindicação 1, em que a dita dose de fármaco é uma solução intravenosa.
8. O uso da reivindicação 6 ou reivindicação 7, em que a dita dose de fármaco tem um pH de 4.5 a 5.5.

9. Uso da reivindicação 1, em que o dito fármaco é uma solução oral/intravenosa e tem um pH de 4.5 a 5.5 e ainda compreende um agente quelante, e/ou uma solução-tampão.

10. O uso da reivindicação 9, em que a dita dose do fármaco compreende 0.025, 0.05 ou 0.075 mg de palonosetron.

11. O uso da reivindicação 9, em que o dito palonosetron está presente a uma concentração de cerca de 0.03 a 0.2 mg/ml.

12. O uso da reivindicação 9, em que a dita dose de fármaco é usada como um medicamento de emergência.

13. O uso da reivindicação 9, em que a dita dose de fármaco compreende um único frasco de unidade de dose única, o qual compreende entre 0.1 a 10.0 ml da solução.

14. O uso da reivindicação 9, em que a dita dose de fármaco é uma solução oral.

15. O uso da reivindicação 9, em que a dita dose de fármaco é uma solução intravenosa.

16. O uso de uma das reivindicações 1 ou 9, em que as ditas NVPO são de instalação posterior.

17. O uso de uma das reivindicações 1 ou 9, no fabrico de uma dose de fármaco para o tratamento ou prevenção das NVPO com um frasco de unidade de dose única, compreendendo cerca de 0.1 a 10.0 ml da solução, durante um período de alguns dias desde o evento de indução de emese.

18. O uso de uma reivindicação 1 ou 9, numa quantidade de cerca de 0.025 a 0.20 mg de palonosetron.

Lisboa, 02 de Março de 2011

## RESUMO

São fornecidos métodos para tratar as náuseas e vômitos no pós-operatório, assim como, a emese em geral, com antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub>. Em particular, a invenção descreve métodos para a redução das náuseas e vômitos no pós-operatório e outras ocorrências eméticas com palonosetron.