



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 181 588** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/165, 31/166, A 61 P**
1/08

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98118578/14, 13.03.1997
(24) Дата начала действия патента: 13.03.1997
(30) Приоритет: 14.03.1996 US 08/616,121
(43) Дата публикации заявки: 20.08.2000
(46) Дата публикации: 27.04.2002
(56) Ссылки: TOMIROTTI-M. et al. Efficacy and tolerability of nasally administered compared to parenterally administered metoclopramide in the symptomatic treatment of chemotherapy-induced emesis in cancer outpatients. A controlled clinical study. Support-Care-Cancer, 1994 Nov; 2(6): 389-92. GB 2158714 A, 20.11.1985. DE 4131276 A1, 02.04.1992. ЛИЧИНЦЕР М., КИРСАНОВ А. Применение противорвотных препаратов при химиотерапии злокачественных опухолей. Клиническая фармакология и терапия. 1996, № 4, с.72-76.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 14.10.1998
(86) Заявка РСТ: US 97/03974 (13.03.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 97/33573 (18.09.1997)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", Н.Г. Лебедевой

(71) Заявитель: РАЙБОДЖИН, ИНК. (US)
(72) Изобретатель: САЙЛОДЖЕНИС Мэри (IT)
(73) Патентообладатель: РАЙБОДЖИН, ИНК. (US)
(74) Патентный поверенный: Лебедева Наталья Георгиевна

(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ОТСРОЧЕННОЙ РВОТЫ

(57) Изобретение относится к медицине и предназначено для профилактики отсроченной рвоты. Используют назальный аэрозольный препарат метоклопрамида в суточной дозе 40 - 120 мг/кг сутки, которую

делят на 3-4 приема. Метоклопрамид вводят в течение 24-168 ч после завершения химиотерапии. Способ позволяет предупредить рвоту у больных после проведения химиотерапии. 8 з.п. ф-лы, 5 табл.

RU 2 181 588 C 2

RU 2 181 588 C 2



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 181 588**⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/165, 31/166, A 61 P**
1/08

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98118578/14, 13.03.1997
(24) Effective date for property rights: 13.03.1997
(30) Priority: 14.03.1996 US 08/616,121
(43) Application published: 20.08.2000
(46) Date of publication: 27.04.2002
(85) Commencement of national phase: 14.10.1998
(86) PCT application:
US 97/03974 (13.03.1997)
(87) PCT publication:
WO 97/33573 (18.09.1997)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", N.G. Lebedevoj

(71) Applicant:
RAJBODZHIN, INK. (US)
(72) Inventor: SAJLODZHENIS Mehri (IT)
(73) Proprietor:
RAJBODZHIN, INK. (US)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **METHOD TO PREVENT DELAYED VOMITING**

(57) Abstract:
FIELD: medicine, prophylaxis. SUBSTANCE:
the method deals with applying a nasal
aerosol preparation named
+ACI-Metoclopramide+ACI- at a daily dosage

of 40-120 mg/kg, divided for 3-4 intakes. It
is introduced for 24-168 h after the end of
chemotherapy. EFFECT: higher efficiency in
preventing vomiting in post-
chemotherapeutic patients. 9 cl, 3 ex, 5 tbl

RU
2
1
8
1
5
8
8
C
2

RU
2
1
8
1
5
8
8
C
2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения рвотной реакции (emetogenic reaction). Более конкретно настоящее изобретение относится к способу лечения отсроченной рвотной реакции (delayed onset emetogenic reaction), вызванной в большинстве случаев химиотерапией.

Описание прототипов

Рвотная реакция относится к рвоте (то есть к собственно рвоте или потугам или позывам на рвоту) и/или тошноте. В большинстве случаев рвотная реакция возникает в ответ на химиотерапевтические агенты, такие как блеомицин, винкристин, винбластин, адриамицин, этопозид, метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, 5-фторурацил, цисплатин и некоторые их комбинации. Среди этих химиотерапевтических агентов наиболее тяжелую рвотную реакцию обычно вызывает лечение цисплатином.

Обычно наблюдаются острые приступы рвотных реакций (здесь далее имеют синонимы "острая рвота" или "острый приступ рвоты") и отсроченные приступы рвотных реакций (здесь далее имеют синонимы "отсроченная рвота" или "отсроченный приступ рвоты"). Острая рвота и отсроченная рвота обычно включают приступы рвоты (собственно рвоты и/или потуги или позывы на рвоту) и/или ощущение тошноты. Однако при острой рвоте рвота и/или тошнота происходит в течение первых 24 часов после химиотерапии. В отличие от этого при отсроченной рвоте рвота и/или тошнота происходит по прошествии первых 24 часов после химиотерапии. Синдром отсроченной рвоты отличается от острой рвоты и происходит более чем через 24 часа после приема противораковых агентов, в особенности цисплатина.

В работе Криса (Kris) и др., озаглавленной Controlling Delayed Vomiting: Double-Blind, Randomized Trial Comparing Placebo, Dexamethasone Alone, and Metoclopramide Plus Dexamethasone in Patients Receiving Cisplatin, опубликованной в Journal of Clinical Oncology, т. 7, 1, с. 108-114 (январь 1989), авторы сообщают, что отсроченная рвота наблюдается у 74% пациентов через 4 дня после терапии цисплатином (при дозе 120 мг/м² площади поверхности тела), и отсроченная тошнота у 87% таких же пациентов через те же 4 дня после терапии цисплатином. Kris и др. сообщают также, что тяжесть и случаи отсроченной рвоты наиболее распространены (то есть наихудшие) в период 48-72 часа (то есть дни 2-3 после применения цисплатина) после терапии цисплатином. Кроме того, согласно Крису (Kris) и др.:

"Так как усовершенствовано регулирование острой рвоты, сопровождающей высокие дозы цисплатина, выявилась необходимость приниматься за оставшуюся проблему отсроченной тошноты и рвоты (т.е. отсроченной рвоты), начинающихся или продолжающихся в течение более 24 часов после цисплатина". Там же, с. 113.

В исследовании Криса (Kris) и др. пациенты имели две схемы лекарственного лечения: оральный прием дексаметазона (dexamethasone) (т.е. DXM po) и оральный

прием метоклопрамида (metoclopramide) (т. е. MCP po). Побочные воздействия, наблюдаемые у пациентов в исследовании Криса (Kris) и др., включают икоту, свободные перемещения кишечника (loose bowel movements) (LBMs), изжогу, беспокойство, сонливость, бессонницу и острые дистонические реакции. Среди этих симптомов наиболее обычными являются беспокойство и сонливость.

В другом исследовании сообщается о побочных эффектах орального приема метоклопрамида (MCP) для профилактики вызванной цисплатином отсроченной рвоты (т. е. отсроченной тошноты и/или рвоты), это работа Grunberg и др.. Oral Metoclopramide With or Without Diphenhydramine: Potential for Prevention of Late Nausea and Vomiting Induced by Cisplatin, опубликованная в Journal of National Cancer Institute, т. 80, 11, с. 864-868 (3 августа 1988). Наиболее тяжелыми наблюдаемыми токсическими эффектами являются экстрапирамидальные симптомы, тревожное возбуждение и депрессия.

Побочные эффекты могут мешать соблюдению пациентом (соблюдение = следование предписанной схеме приема лекарственного средства) предписанной схемы лекарственного лечения, а также мешать способности пациента эффективно переносить тяжесть этих и других побочных эффектов. Даже при краткосрочной схеме лекарственной терапии примерно у 25% пациентов наблюдается плохое соблюдение схемы или отсутствие оно.

Кроме того, для некоторых пациентов с отсроченной рвотной реакцией оральная терапия может быть неудобной. Из-за тошноты и/или рвоты пациент даже может с большей неохотой соблюдать схему лекарственного лечения. Следовательно, существует необходимость обеспечения способа лечения или профилактики (т. е. полного или частичного предупреждения) отсроченной рвоты в подходящей лекарственной форме, при котором избегают проблем, связанных с несоблюдением приема лекарственного средства (например, в виде лекарственной формы для орального или внутривенного введения).

В патенте США 4624965 (здесь далее Wenig) обсуждается введение через нос MCP. В Wenig в колонке 1, строки 40-52, утверждается, что уже известен ряд агентов против тошноты и против рвоты. Такие агенты широко применяют терапевтически, главным образом, при лечении рвоты и тошноты... К сожалению, многие другие агенты при использовании: (1) вызывают нежелательные побочные эффекты, (2) неэффективно и по-разному абсорбируются из используемых лекарственных форм, (3) трудно или неудобно вводить в используемых лекарственных формах [например, в лекарственных формах для орального, внутривенного, внутримышечного или подкожного применения].

Кроме того, в Примерах 8 и 9 Wenig (смотри колонки 11 и 12 в данной работе) объектами исследования являются люди. Однако, препарат для внутриносового применения в виде геля используют в противовес аэрозолю для носового применения. В Wenig не раскрывают

исследований на людях с использованием препарата для внутриносового применения метоклопрамида МСР (МСР ns).

Так как хроническая или тяжелая тошнота и/или рвота могут оказывать существенное влияние на способность пациента сохранять приемлемое здоровье, например после химиотерапии, требуется обеспечить способ лечения и подходящего регулирования (профилактического регулирования) таких рвотных реакций. В случае отсроченной рвоты, вызванной химиотерапией, регулирование и лечение тошноты и/или рвоты могут не только помочь сохранить приемлемый уровень здоровья, но также могут помочь продолжать программу инвазивного метода лечения рака.

Наконец, при том, что в области регулирования и лечения острой рвоты достигнуты определенные успехи, лечение с целью адекватного регулирования отсроченной рвоты до сих пор отсутствует.

Краткое изложение сущности изобретения Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение способа лечения отсроченной рвоты посредством применения лекарственной формы метоклопрамида, которая сводит к нулю или снижает количество пациентов, не соблюдающих режим приема лекарственных средств.

Следовательно, другой целью настоящего изобретения является обеспечение способа лечения отсроченной рвоты посредством использования аэрозоля метоклопрамида для носа, который уничтожает или снижает количество испытываемых пациентами полочных эффектов.

Следовательно, еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа лечения отсроченной рвоты посредством использования аэрозоля метоклопрамида для носа, вводимого внутриносовым способом.

Следовательно, еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа лечения отсроченной рвоты, вызванной химиотерапией, посредством использования лекарственной формы метоклопрамида, которая снимает или уменьшает проблему несоблюдения пациентами режима приема лекарственных средств.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа лечения отсроченной рвоты, вызванной химиотерапией цисплатином, посредством использования лекарственной формы, которая снимает или уменьшает проблему несоблюдения пациентами режима приема лекарственных средств.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа подходящего лечения отсроченной рвоты, вызванной химиотерапией, используя лекарственную форму метоклопрамида, которая сводит к нулю или снижает количество испытываемых пациентами побочных эффектов.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа подходящего лечения отсроченной рвоты, вызванной химиотерапией цисплатином, используя аэрозоль метоклопрамида для носа, который снимает или снижает тяжесть

испытываемых пациентами побочных эффектов.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа регулирования отсроченной рвоты, вызванной химиотерапией, используя аэрозоль метоклопрамида (МСР) для носа, который вводят внутриносовым способом через 24 часа после завершения химиотерапии.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа подходящего регулирования отсроченной рвоты, вызванной химиотерапией цисплатином, используя аэрозоль метоклопрамида для носа, который снимает или снижает проблемы, связанные с несоблюдением пациентом режима приема лекарственных средств.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа профилактики отсроченной рвоты посредством внутриносового применения фармацевтически приемлемой лекарственной формы аэрозоля метоклопрамида для носа при терапевтической дозировке примерно от 1,95 до 3,9 мг/кг в дни 1-7 при том, что химиотерапию применяют в день 0.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа профилактики отсроченной рвоты посредством внутриносового применения фармацевтически пригодной лекарственной назальной аэрозольной формы метоклопрамида при терапевтической дозировке примерно от 1,95 до 3,9 мг/кг в 1-6 дни применения цисплатина.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа профилактики отсроченной рвоты посредством внутриносового применения фармацевтически пригодной лекарственной назальной аэрозольной формы метоклопрамида при терапевтической дозировке примерно от 0,8 до 1,0 мг/кг в 1-5 дни применения цисплатина.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа профилактики отсроченной рвоты посредством внутриносового применения фармацевтически пригодной лекарственной назальной аэрозольной формы метоклопрамида при терапевтической дозировке примерно от 0,9 до 1,1 мг/кг в 1-4 дни применения цисплатина.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа профилактики отсроченной рвоты посредством внутриносового применения фармацевтически пригодной лекарственной назальной аэрозольной формы метоклопрамида при терапевтической дозировке примерно от 40 до 120 мг/сутки в дни 1-7 при том, что химиотерапию применяют в день 0.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа профилактики отсроченной рвоты посредством внутриносового применения фармацевтически пригодной лекарственной назальной аэрозольной формы метоклопрамида при терапевтической дозировке примерно от 40 до 120 мг/сутки в дни 1-6 при том, что цисплатин применяют в день 0.

Еще одной целью настоящего

изобретения является обеспечение способа профилактики отсроченной рвоты посредством внутриносого применения фармацевтически пригодной лекарственной назальной аэрозольной формы метоклопрамида при терапевтической дозировке примерно 60 мг/сутки в дни 1-6 при том, что химиотерапию применяют в день 0.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа профилактики отсроченной рвоты посредством внутриносого применения фармацевтически пригодной лекарственной назальной аэрозольной формы метоклопрамида при терапевтической дозировке примерно 60 мг/сутки в дни 1-6 при том, что цисплатин применяют в день 0.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа профилактики отсроченной рвоты посредством внутриносого применения фармацевтически пригодной лекарственной назальной аэрозольной формы метоклопрамида при терапевтической дозировке примерно 60 мг/сутки в дни 1-5 при том, что цисплатин применяют в день 0.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа профилактики отсроченной рвоты посредством внутриносого применения фармацевтически пригодной лекарственной назальной аэрозольной формы метоклопрамида при терапевтической дозировке примерно 60 мг/сутки в дни 1-4 при том, что цисплатин применяют в день 0.

Эти и другие цели настоящего изобретения достигаются посредством внутриносого введения пациентам, испытывающим отсроченную рвоту, терапевтически эффективной дозы назального аэрозоля метоклопрамида в виде фармацевтически приемлемой лекарственной формы, приемлемой терапевтически и медицински.

Подробное описание предпочтительных вариантов

Настоящее изобретение относится к способу лечения и регулирования отсроченной рвоты (delayed emesis) посредством изменения лекарственной формы аэрозоля метоклопрамида для носа. Эту лекарственную форму аэрозоля метоклопрамида для носа готовят таким образом, что она содержит такое терапевтически эффективное количество метоклопрамида, что при введении внутриносовым способом пациенту снабжают терапевтически эффективным количеством метоклопрамида. Кроме того, устанавливают терапевтически эффективное количество метоклопрамида для минимизации тяжести и случаев неблагоприятных побочных эффектов от взаимодействия лекарственных веществ с метоклопрамидом.

Ниже представлена лекарственная назальная аэрозольная форма метоклопрамида, доставляющая три раза в сутки дозу в 20 мг (состав на 0,1 мл аэрозоля метоклопрамида для носа (MCP ns = лекарственная назальная форма аэрозоля метоклопрамида)):

Гидрохлорид метоклопрамида - 10 мг/0,1 мл

Бензиловый спирт - 1,5 мг
NaCl - 0,8 мг

Ледяная уксусная кислота - 0,320 мг

Ацетат натрия - 0,077 мг

Сорбит - 6,425 мг

Очищенная вода (до 0,1 мл) - 0,1 мл

Этот препарат метоклопрамида в виде аэрозоля для носа вводят (пациентам, указанным на фигурах 1(а) и 1(б)) по 1 впрыскиванию на ноздрю (т.е. 2 впрыскивания при 10 мг/впрыскивание (10 мг/0,1 мл и 0,1 мл/впрыскивание)) 3 раза в сутки (т.е. по 2 впрыскивания три раза в сутки в течение 6 дней). Указанный выше препарат стерилен с содержанием бактерий в 10 раз ниже уровня, разрешенного U.S.P., на мл основы. Кроме того, отсутствуют патогены. pH указанного выше препарата равен 4,0.

Типичные лекарственные формы аэрозолей метоклопрамида для носа являются растворами или суспензиями, которые можно применять как аэрозоль для носа. Однако можно также использовать капли для носа. Лекарственный препарат аэрозоля метоклопрамида для носа содержит активный ингредиент в любом подходящем виде, например в виде соли, такой как гидрохлорид. Обычно лекарственный аэрозольный назальный препарат метоклопрамида содержит также агенты для регулирования pH, эмульгаторы или диспергирующие агенты, буферные агенты, консерванты и увлажнители, известные специалистам. См. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 14-ое Издание, 1970. Обычно лекарственный аэрозольный назальный препарат метоклопрамида является изотоничным.

Типичный лекарственный аэрозольный назальный препарат метоклопрамида находится в форме раствора светло-янтарного цвета, прозрачного для невооруженного глаза, с pH примерно от 3,0 до 5,0. Типичный препарат может содержать бензиловый спирт, по крайней мере около 13,5 мг/мл при практическом отсутствии примесей (по определению способом жидкостной хроматографии высокого давления), содержании бактерий менее 250 колониеобразующих единиц/мл (ufc/ml) и отсутствии патогенов, что достаточно для получения фармацевтически пригодной лекарственной формы аэрозоля для носа. Растворитель обычно является очищенной водой, подходящей для использования в лекарственных аэрозольных назальных формах, или любой равноценной водой (например, водой для инъекций), которая разрешена для применения в лекарственных формах для носа. См. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, любое Издание с 1980 по 1996. Для адекватного и/или подходящего лечения и регулирования отсроченной рвоты (например, вызванной химиотерапией цисплатином или другими причинами) типична такая доза, которая является терапевтически эффективной и которая снижает до минимума побочные эффекты и взаимодействия лекарственных веществ, например, у пациентов, принимающих курс химиотерапии.

Типичная доза назального аэрозоля метоклопрамида для лечения и регулирования приступов отсроченной рвоты зависит от степени и тяжести отсроченной рвоты, испытываемой типичным пациентом (например, отсроченной рвоты, вызванной

химиотерапией). Дозу назального аэрозоля метоклопрамида можно варьировать примерно от 40 до 120 мг/сутки. Указанная выше доза 120 мг/сутки может быть нежелательной вследствие неблагоприятных побочных эффектов, испытываемых пациентами, принимающими более 120 мг/сутки лекарственной аэрозольной назальной формы метоклопрамида. Предпочтительная доза лекарственной аэрозольной назальной формы метоклопрамида составляет 60 мг/сутки, обычно принимаемая три раза в сутки по 20 мг (то есть 2 впрыскивания по 10 мг/0,1 мл назального аэрозоля метоклопрамида, по одному впрыскиванию на ноздрю).

Подлежащая введению доза также может зависеть от веса пациента. Обычно пациенту, испытывающему отсроченную рвоту (например, отсроченную рвоту, индуцированную химиотерапией), дают примерно от 1,95 до 3,90 мг/кг. Предпочтительная доза составляет примерно 0,8 мг/кг.

Указанные выше дозы для лечения и регулирования отсроченной рвоты дают через 24 часа после времени проведения цикла химиотерапевтического лечения. Таким образом, например, если цикл химиотерапевтического лечения проводят между 2:00 и 4:00 после полудня в день 0, то аэрозоль метоклопрамида для носа применяют, начиная примерно в 4:00 после полудня в дни с 1 по 7, обычно тремя или четырьмя равными дозами с тремя или четырьмя равными интервалами времени соответственно. Однако дозу можно давать в часы бодрствования, а можно не будить пациента. Отметим, что лекарственную аэрозольную назальную форму метоклопрамида применяют внутриносевым способом и дают в дополнение к лекарственному препарату, применяемому для лечения и регулирования острой рвоты. Все указанные в рамках данного описания патента ссылки включены при цитировании во всей своей полноте и для всех целей.

Следующие примеры включены при описании данного изобретения для иллюстрации преимуществ настоящего изобретения. Данные примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для чрезмерного ограничения области настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

В Таблице 1 указаны характеристики пациентов, которые принимали только аэрозоль метоклопрамида для носа или аэрозоль метоклопрамида для носа (MCP ns) и дексаметазон (DXM) для регулирования отсроченной рвоты, вызванной химиотерапией. В графе "Первичный очаг болезни" указана первичная локализация рака.

В Таблице II указана схема приема химиотерапевтического средства, которое каждый из пациентов принимал в день 0.

Пример 2

В Таблице III указаны рвота, позыв на рвоту и тошнота, приведенные для каждого пациента в период с 1 по 6 день после химиотерапии, принятой в день 0. Отметим, что назальный аэрозоль метоклопрамида (60 мг/сутки) обозначает введение препарата

аэрозоля метоклопрамида для носа, содержащего на 0,1 мл:

Гидрохлорид метоклопрамида - 10 мг/0,1 мл

Бензиловый спирт - 1,5 мг

NaCl - 0,8 мг

Ледяная уксусная кислота - 0,320 мг

Ацетат натрия - 0,077 мг

Сорбит - 6,425 мг

Очищенная вода (до 0,1 мл) - 0,1 мл

Этот препарат метоклопрамид в виде аэрозоля для носа вводили по 1 впрыскиванию на ноздрю (то есть 2 впрыскивания при 10 мг/впрыскивание (10 мг/0,1 мл и 0,1 мл/впрыскивание)) три раза в сутки (по 2 впрыскивания три раза в сутки в течение 6 дней). Указанный выше препарат стерилен относительно бактерий. Кроме того, отсутствуют патогены. pH указанного выше препарата равен примерно 4,0.

Пример 3

В Таблице IV приведены результаты терапии посредством аэрозоля метоклопрамида для носа (давали в дни с 1 по 6) с целью лечения и регулирования (частичной или полной профилактики) отсроченной рвоты.

Таким образом, в 1 день все 5 из 5 пациентов, принимающих метоклопрамид MCP ns, не имели приступов рвоты (полная восприимчивость), тогда как пациенты, принимавшие метоклопрамид MCP ns + дексаметазон DXM, только 3 из 6 не имели приступов рвоты.

Аналогично в день 1 ни один пациент, принимавший метоклопрамид MCP ns, не имел приступов рвоты (высокая восприимчивость), тогда как среди пациентов, принимавших метоклопрамид MCP ns + дексаметазон DXM, 2 из 6 имели приступы рвоты.

Формула изобретения:

1. Способ профилактики отсроченной рвоты, включающий введение внутриносевым способом фармацевтически приемлемого назального аэрозольного препарата метоклопрамида для доставки терапевтически эффективной и медицински приемлемой суточной дозы с целью указанной профилактики.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная суточная доза составляет примерно 40 - 120 мг/сутки.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная суточная доза составляет 60 мг/сутки.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанную суточную дозу делят на 3 или 4 равные меньшие дозы и вводят с равными интервалами в течение 24 ч.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанные меньшие дозы составляют 20 мг и их вводят через каждые 8 ч.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная суточная доза составляет 1,95 - 3,90 мг/кг.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанную дозу вводят для профилактики отсроченной рвоты, вызванной химиотерапией.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанная рвота вызвана химиотерапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из цисплатина, циклофосфамида,

адриамицина, винбластина, метотрексата, этопозиды, блеомицина, винкристина и их комбинаций.

9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что

указанную суточную дозу вводят в течение 24-168 ч после завершения указанной химиотерапии.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-7-

RU 2181588 C2

RU 2181588 C2

ТАБЛИЦА I - ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ

Количество пациентов	12
Пол	
Мужской	2
Женский	10
Возраст (лет)	
Средний	50
Диапазон	23-63
Первичный очаг болезни	
Яичники	8 пациентов
Яичко	1 пациент
Мочевой пузырь	3 пациента

ТАБЛИЦА II - СХЕМА ПРИЕМА ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

(принимали в день 0)

Цисплатин	1 пациент
Цисплатин + Циклофосфамид	5 пациентов
Цисплатин + Циклофосфамид + Адриамицин	3 пациента
Цисплатин + Циклофосфамид + Винбластин + Метотрексат	2 пациента
Цисплатин + Этопозид + Блеомицин	1 пациент

RU 2181588 C2

RU 2181588 C2

ТАБЛИЦА III - РВОТА, ПОЗЫВ НА РВОТУ И ТОШНОТА, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА В ТЕЧЕНИЕ ДНЕЙ
 С 1 ПО 6 ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ (химиотерапию проводили в день 0)

ЛЕЧЕНИЕ	ПАЦИЕНТ №	РВОТА						ПОЗЫВ НА РВОТУ						ТОШНОТА						
		№ приступа рвоты/день						№ приступа /день						Интенсивность*/день						
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
Метоклопрамид (МСР) ns (60 мг/день)	1	0	3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	2	2	1	1	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	3	3	2	2	0
	4	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	6	3	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2
	6	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	7	10	10	9	10	10	10	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	2	2
Метоклопрамид (МСР) ns (60 мг/день) + дексаметазон DXM (8 мг/день)	8	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3	1	1	1	
	9	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	1	1	
	10	2	3	3	4	3	2	0	1	2	0	0	1	1	2	2	3	3	3	
	11	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0		

* 1 = слабо, 2 = умеренно, 3 = сильно

Пациент № 2 не включен, так как он получал фракционирование химиотерапии, его лечили метоклопрамидом МСР ns, и у него не было позывов на рвоту или тошноту (полная восприимчивость).

ТАБЛИЦА IV(a) - ПОЛНАЯ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ (нет приступов рвоты)

В ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПОЛНАЯ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ ДЕНЬ	Метоклопрамид MCP ns количество пациентов	Метоклопрамид MCP ns + дексаметазон ДХМ количество пациентов
1	5/5	3/6
2	1/5	2/6
3	3/5	3/6
4	4/5	3/6
5*	8/11	---
6*	9/11	---

ТАБЛИЦА IV(б) - ВЫСОКАЯ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ (1-2 приступа рвоты)

В ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЫСОКАЯ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ ДЕНЬ	Метоклопрамид MCP ns количество пациентов	Метоклопрамид MCP ns + дексаметазон ДХМ количество пациентов
1	---	2/6
2	2/5	1/6
3	---	1/6
4	---	1/6
5*	1/11	---
6*	1/11	---

† = полная восприимчивость = 0 приступов рвоты

‡ = высокая восприимчивость = 1-2 приступа рвоты

* = на 5 и 6 день все пациенты принимали только MCP ns (60 мг/день); и --- = 0.

RU 2181588 C2

RU 2181588 C2