



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년05월12일

(11) 등록번호 10-1615108

(24) 등록일자 2016년04월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4178 (2006.01) A61K 31/473 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7015676

(22) 출원일자(국제) 2010년11월18일

심사청구일자 2014년03월25일

(85) 번역문제출일자 2012년06월15일

(65) 공개번호 10-2012-0101456

(43) 공개일자 2012년09월13일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2010/003106

(87) 국제공개번호 WO 2011/061622

국제공개일자 2011년05월26일

(30) 우선권주장

61/262,470 2009년11월18일 미국(US)

61/382,709 2010년09월14일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Supportive Cancer Therapy, 2006, Vol.3(3),  
pages 140-142\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

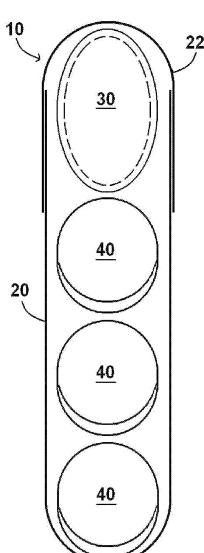
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 중추 매개의 오심 및 구토를 치료하기 위한 조성물 및 방법

**(57) 요 약**

화학요법, 방사선 요법, 또는 수술을 받는 환자에서 오심 및 구토를 치료하거나 또는 예방하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

**대 표 도** - 도1

(72) 발명자

로시 기오르기아

이탈리아 아이-22012 체르노비오 (코모) 1에이 비  
아 델라 리베르타

칸넬라 로베르타

이탈리아 아이-21100 바레스 42 비아 알 콜레

보나데오 다니엘레

이탈리아 아이-21030 카살추이뇨 (바레세) 32 비아  
론코 카포 카치아

브라그리아 리카르도

스위스 6912 루가노-파잘로 비아 피안 스카이롤로  
9

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

0.25 내지 0.75 mg의 팔로노세트론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 200 내지 400 mg의 네튜피탄트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경구로 투여되는 오심 및 구토 치료용 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 유리 염기로서 팔로노세트론 0.5 mg에 해당하는, 팔로노세트론 하이드로클로라이드 0.56 mg 및 유리 염기로서 네튜피탄트 300 mg을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서, 화학 요법 전에 텍사메타손 12 mg과 함께 투여되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서, 높은 또는 중간 정도의 구토유발성 화학요법 후 5일 동안 화학요법에 의해 유발된 오심 및 구토를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

0.25 내지 0.75 mg의 팔로노세트론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 200 내지 400 mg의 네튜피탄트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경구용 약제.

#### 청구항 6

제 5항에 있어서, 유리 염기로서 팔로노세트론 0.5 mg에 해당하는, 팔로노세트론 하이드로클로라이드 0.56 mg 및 유리 염기로서 네튜피탄트 300 mg을 포함하는 경구용 약제.

#### 청구항 7

제 5항에 있어서, 캡슐 형태인 경구용 약제.

#### 청구항 8

- a) 외부 쉘(shell);
- b) 각각 네튜피탄트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 상기 외부 쉘 내에 보관된 하나 이상의 정제; 및
- c) 각각 팔로노세트론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하고, 상기 외부 쉘 내에 보관된 하나 이상의 연질겔(soft-gel) 캡슐을 포함하는 경구 투여용 캡슐로서,  
상기 캡슐은 3 wt%를 초과하지 않는 양의 (3S)-3-[<sup>13</sup>C]-1-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-벤조[de]이소퀴놀린-2-일]-1-아조니아비사이클로[2.2.2]옥탄-1-올레이트를 포함하는 경구 투여용 캡슐.

#### 청구항 9

제 8항에 있어서, 팔로노세트론 하이드로클로라이드 0.56 mg 및 네튜피탄트 300 mg을 포함하는 캡슐.

#### 청구항 10

제 8항에 있어서, 팔로노세트론 하이드로클로라이드 0.56 mg 및 네튜피탄트 300 mg을 포함하고, 세개의 네튜피탄트 100mg 정제 및 한개의 팔로노세트론 하이드로클로라이드 연질겔 캡슐을 포함하는 캡슐.

#### 청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 오심 및 구토, 특히 높은 구토유발성 화학요법에 의해 유발되는 오심 및 구토를 치료하기 위한 중앙 반응 NK<sub>1</sub> 길항제의 용도 및 복수의 연속 날에 걸친 그러한 오심 및 구토의 치료에 관한 것이다. 또한 본 발명은 팔로노세트론 및 네튜피坦트의 조합된 경구 투여 형태에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002]

1990년대 초반 5-HT<sub>3</sub> 길항제의 개발과 함께, 화학요법 (CINV), 수술 (PONV), 및 방사선 요법 (RINV)을 포함하는, 다양한 의학적 절차에 의해 야기되는 오심 및 구토를 더 잘 제어하기 위한 의료계의 새로운 전략이 부각되었다. 텍사메타손과 같은 스테로이드에 첨가하는 경우, 여러 가지 5-HT<sub>3</sub> 길항제는 구토유발성 의학적 절차를 받고 있는 환자에 대한 생활수준을 상당히 개선한다는 것을 입증하였다. 5-HT<sub>3</sub> 길항제의 예는 GlaxoSmithKline에 의해 시중에 나와있는 온단세트론 및 Helsinn Healthcare에 의해 개발된 팔로노세트론을 포함한다.

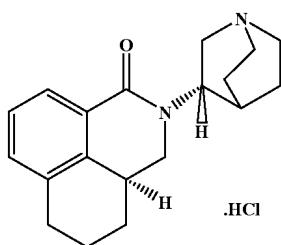
[0003]

팔로노세트론 하이드로클로라이드는 최근 높은 효과가 있는 항-오심 및 항-구토유발성 제제로서 부각되었다. Helsinn Healthcare에 의한 PCT 공보 WO 2004/045615 및 2004/073714 참조. 팔로노세트론 하이드로클로라이드는 소독한 유饷 투여량 바이알(vial) 내에 팔로노세트론 하이드로클로라이드 0.075 또는 0.25 mg을 함유하는, ALOXI® 상표의 소독한 주사액으로서 미국 내에 판매된다. 또한 팔로노세트론 하이드로클로라이드는 팔로노세트론 하이드로클로라이드 0.5 mg을 함유하는 경구로 투여되는 연질겔 투여 형태로서 판매된다.

[0004]

팔로노세트론 하이드로클로라이드의 공식적인 화학적 명칭은 (3aS)-2-[(S)-아자비사이클로[2.2.2]옥트-3-일]-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1-옥소-1H베리츠[de] 이소퀴놀린 하이드로클로라이드이고 (CAS No. 119904-90-4);

그것의 실험식은  $C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$ 이며, 그것의 분자량은 332.87이다. 화합물은 다음의 화학적 구조에 의해 나타나여 진다:



[0005]

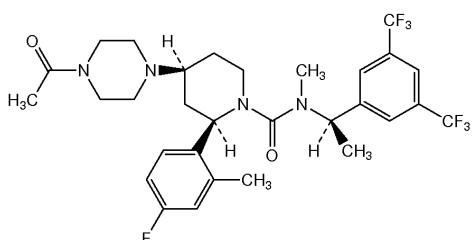
[0006] 팔로노세트론을 합성하는 방법은 미국 특허 제5,202,333호 및 제5,510,486호에 기술되어 있다. 약학적으로 허용 가능한 투여 형태는 Helsinn Healthcare에 의한 PCT 공보 WO 제2004/067005호 및 WO 제2008/049552호에 기술되어 있다.

[0007]

또한  $NK_1$  길항제는 최근 구토유발성 의학적 절차로 인한 오심 및 구토와 싸우기 위한 도구로서 부각되었다. 가장 최근에는, 아프레피탄트(아프레피탄트)가 중간정도의 및 높은 구토유발성 화학요법에 따른 오심 및 구토의 예방을 위한 다른 항-구토유발성 제제와의 조합을 위한 용도로 미국 식품의약국 ("FDA")에 의해 승인되었다. 그러나, 아프레피탄트의 효과는 오심이 아닌 주로 구토에 대한 것으로 제한되고 아프레피탄트는 CINV의 급성기 동안에 큰 유용성을 제공하지 않는다는 사실이 곧 분명해졌다. 인간에게 오심에 대하여 테스트한 경우, 아프레피탄트는 5-HT<sub>3</sub> 길항제 단독과 비교할 경우 중간정도의 또는 높은 구토유발성 화학요법 후에 오심의 발생 정도 또는 극심함의 큰 감소를 유발하지 못했다. Emend®에 대한 FDA의 승인 표시 참조. 따라서, 아프레피탄트가 인간의 오심 및 구토의 예방에 대해 FDA에 의해 승인되었음에도 불구하고, 아프레피탄트에 대해서 수행된 임상 실험에서 아프레피탄트는 항-구토유발성 식이요법의 다른 구성요소에 의해 제어되는 오심보다 더 오심을 감소시키지 않았기 때문에 이러한 말은 다소 오해의 소지가 있다. 또한, 아프레피탄트 및 팔로노세트론의 조합된 치료에 대한 Grunberg 등의 Support Cancer Care (2009) 17:589-594에 보고된 결과는 전혀 유망하지 않았다.

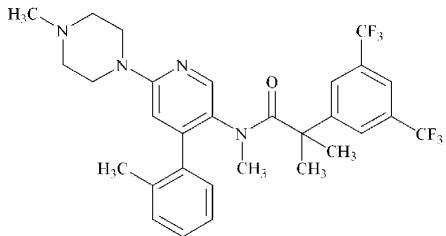
[0008]

Merck & Co.는 미국 내에 EMEND®로서 아프레피탄트를 시중에 내놓았다. 제품은 캡슐 투여 형태로 승인되고, 온단세트론 및 메토클로프라미드와 같은 다른 항-구토유발성 제제와 함께 조합하여 CINV (급성기 및 지연기)의 예방을 위해 시장에 판매된다. 보고에 따르면 제품은 9 내지 13 시간의 말기 반감기를 갖는다. 아프레피탄트가 오심에 대해 일부 효과를 입증하였음에도 불구하고, 그것의 효과는 일관성이 없었다. 카소피탄트는 인간에게 오심 및 구토에 대해 테스트된 또 다른  $NK_1$  길항제이다. 카소피탄트의 임상 연구는 Ruhlmann 등의 *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009:5 pp375-384 및 Pellegatti 등의 *Drug Metabolism and Disposition*, vol.37, No. 8, 2009, pp.1635-1645에서 논의된다. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009:5 375-384에서 Ruhlmann 등에 의해 보고된 것과 같이, 중간정도의 구토유발성 화학요법에 대응하여 투여된 경우 카소피탄트는 오심에 대해 통계상으로 큰 효과가 없었고 심지어 부작용으로서 오심을 유발하였다. 카소피탄트는 화학식 (2R,4S)-4-(4-아세틸페라진-1-일)-N-{(1R)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-2-(4-플루오로-2-메틸페닐)-N-메틸페리딘-1-카르복사미드, 및 하기 화학적 구조를 갖는다:



[0009]

[0010] 네튜피탄트는 Helsinn Healthcare에 의한 개발 하의 화학식 2-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-N,2-디메틸-N-[4-(2-메틸페닐)-6-(4-메틸페라진-1-일)페리딘-3-일]프로판아미드, 또는 벤젠아세트아미드, N,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -트리메틸-N-[4-(2-메틸페닐)-6-(4-메틸-1-페라진일)-3-페리딘일]-3,5-비스(트리플루오로메틸)-, 및 하기 화학적 구조를 갖는 또 다른 선택적인  $NK_1$  수용체 길항제이다:



[0011]

[0012] 네튜피탄트 및 그것의 프로드러그(prodrug)를 합성하고 조제하는 방법이 Hoffmann La Roche의 미국 특허 제6,297,375호, 제6,719,996호 및 제6,593,472호에 기술되어있다.

[0013]

또 다른 대표적인  $\text{NK}_1$  길항제는 (AstraZeneca에 의해 개발된) ZD4974, (Ciba-Geigy에 의해 개발된) CGP49823, (Eli Lilly에 의해 개발된) 라네피탄트 및 LY686017, (Fujisawa에 의해 개발된) FK888, (GlaxoSmithKline에 의해 개발된) 보포피탄트, 베스티피탄트 및 오르베피탄트, (Hoffmann-La Roche에 의해 개발된) 베페튜피탄트, (Janssen에 의해 개발된) R116031, (Merck에 의해 개발된) L-733060 및 L-736281, (Novartis에 의해 개발된) TKA731, NKP608 및 DNK333, (Pfizer에 의해 개발된) CP-96345, CP-99994, CP-122721, CJ-17493, CJ-11974 및 CJ-11972, (Rhone-Poulenc Rorerdp 의해 개발된) RP67580 및 다피탄트, (Sanofi-Aventis에 의해 개발된) 놀피탄트 및 SSR240600, (Schering-Plough에 의해 개발된) SCH388714 및 롤라피탄트, (Takeda에 의해 개발된) TAK637, (Hisamitsu에 의해 개발된) HSP117, (Kyorin Pharm에 의해 개발된) KRP103 및 (Solvay에 의해 개발된) SLV317를 포함한다. 상기 언급된  $\text{NK}_1$  길항제의 화학적 구조가 하기 나타나 있고 Huang 등의 *Expert Opin. Ther. Patents* (2010) 20(8), pp1019-1045에 다른  $\text{NK}_1$  길항제뿐만 아니라 그러한 화합물의 논의가 있다.

[0014]

미국 특허 제6,297,375의 배경기술은  $\text{NK}_1$  길항제가 물질 P ( $\text{NK}_1$  수용체에 대한 천연 리간드)가 활성인 다양한 상태를 치료하는데 유용하다는 것을 시사한다. 이러한 상태는 우울증, 통증 (특히 편두통, 류머티스성 관절염, 천식 및 염증성 장질환과 같은 염증성 상태로부터 발생하는 통증), 파킨슨병 및 알츠하이머병과 같은 중추신경계 (CNS) 질환, 두통, 불안, 다발성 경화증, 모르핀 금단의 쇠약, 심혈관의 변화, 부종, 류머티스성 관절염, 천식/기관지 항진증 및 알레르기성 비염을 포함하는 다른 호흡기 질병, 케양성 대장염 및 크론병을 포함하는 소화기의 염증성 질병, 안구의 부상 및 안구의 염증성 질병과 같은 만성 염증성 질병을 포함한다. 배경기술이 멀미 및 구토를 언급하더라도, 오심을 특히 상기시키지는 못한다.

[0015]

따라서, 기술분야에서는 오심 및 구토, 특히 화학요법, 방사선 요법 및 수술로부터 발생하는 오심 및 구토의 더욱 효과적인 치료에 대한 필요가 있다. 또한, 이러한 구토유발성 사건에 의해 유발되는 오심 및 구토의 장기적인 발생 정도를 고려할 때, 장기적인 기간 동안 그러한 오심 및 구토를 치료할 필요가 있다. 또한, 약물-약물 상호작용을 감소시키고, 안정성을 개선하며, 조합된 투여 형태에서 구성요소 각각의 효과를 증가시키기 위한 투여 형태를 개발할 필요가 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0016]

따라서,  $\text{NK}_1$  길항제, 특히 네튜피탄트를 사용하여 오심 및 구토를 치료 또는 예방하는 새로운 방법을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

[0017]

화학요법, 방사선 요법, 또는 수술을 받는 환자의 오심 및 구토를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이 본 발명의 또 다른 목적이다.

[0018]

본 발명의 또 다른 목적은 스테로이드 및 5-HT<sub>3</sub> 길항제에 의한 기존의 CINV, RINV 또는 PONV의 치료를 증가시키고, 그렇게 함으로써 특히 급성기 및 지연기 동안의 오심 및 구토에 대한 추가적인 보호를 제공하는 것이다.

[0019]

본 발명의 또 다른 목적은 네튜피탄트 및 5-HT<sub>3</sub> 길항제의 단일의 조합된 투여량 및 CINV, RINV 또는 PONV의 급성기 및 지연기 동안에 오심 및 구토의 치료를 위한, 추가적인 투여 없는 그 단일 투여량의 용도를 제공하는 것이다.

[0020]

그러한 치료 후 급성기 및 지연기 동안에, 중간정도의 구토유발성 및 높은 구토유발성 화학요법 ("MEC 및 HEC"), 특히 HEC로 인한 오심, 구토, 및 원하지 않는 다른 효과를 치료하기 위한 신규한 방법을 제공하는 것이

또 다른 목적이다.

[0021] 오심 및 구토를 치료하거나 또는 예방하는데 있어서, 약물-약물 상호작용을 감소시키고, 안정성을 개선하며, 생물학적 이용 가능성을 강화하고, 네트네판트 및/또는 5-HT<sub>3</sub> 길항제 및/또는 텍사메타손을 포함하는 조합된 투여 형태의 구성요소 각각의 치료적 효과를 증가시키기 위한 신규한 투여 형태를 제공하는 것이 또 다른 목적이다.

### 과제의 해결 수단

[0022] 네트네판트의 임상 효과에 대한 광범위한 테스트를 한 후에, 네트네판트가 오심에 대해 활성이라는 것, 및 네트네판트의 단일 투여량이 연속 5일 동안 높은 및 중간정도의 구토유발성 화학요법에 대응하여 오심 및 구토를 치료할 수 있다는 것이 예상치 못하게 발견되었다. 또한 네트네판트가 뇌의 NK<sub>1</sub> 수용체에 대한 독특한 결합 습관을 드러낸다는 것이 매우 예상치 못하게 발견되었다. 특히, 네트네판트가 오래 지속되는 방식으로 선조체 내의 NK<sub>1</sub> 수용체에 결합하고, 20 또는 30% 미만의 네트네판트가 심지어 투여 96시간 후에 선조체 NK<sub>1</sub> 수용체로부터 방출 된다는 것이 발견되었다. 시간이 흐르면 수용체 결합이 신속히 떨어지고, 지연기를 통틀어 구토증 제어를 원하는 경우 반복적으로 투여되어야 한다는 점; 및 오심에 대해 의미 있는 효과를 보이지 않는다는 점에서, 이것은 아프레피판트와 극명하게 대조된다.

[0023] 이러한 발견은 구토증-유발 사건 후 2일 차, 3일 차, 4일 차 및 5일 차에 추가적으로, 그러한 유발 후 1일 차 동안에 오심을 치료하기 위한 독특한 투여 식이요법의 개발을 이끌었다. 따라서, 일 구체예로서 본 발명은 급성기 및 지연기 구토증 동안에 오심 및 구토를 치료하는데 효과적이고, 전신 순환으로 들어가 혈액 뇌 관문을 지나서 상기 투여 72 시간 후 선조체 내 NK<sub>1</sub> 수용체의 적어도 70%를 점유하는, 네트네판트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 오심 및 구토를 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에게 연속 5일의 기간 동안 오심 및 구토를 치료하는 방법을 제공한다.

[0024] 또 다른 구체예로서, 네트네판트는 오심에 대해 훨씬 더 큰 효능을 발생시키는 방식으로 팔로노세트론과 같은 5-HT<sub>3</sub> 길항제 및 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드를 포함하는, 다른 항-구토유발성 제제와 조합된다. Grunberg 등에 의한 Support Cancer Care (2009) 17:589-594에 기록된 것과 같이, 팔로노세트론은 아프레피판트와 조합된 것보다 네트네판트와 조합된 것이 더욱 더 효과적이라는 것이 발견되었다. 또한, 단일 투여량 투여의 팔로노세트론과 대조적으로, 팔로노세트론이 네트네판트와 조합된 경우 팔로노세트론은 개선된 약물동학 (pharmacokinetic) 프로필 (예를 들면, 더 나은 생물학적 이용 가능성)을 보여준다. 이러한 발견에 기초하여, 급성기 및 지연기 구토증의 치료를 위해 네트네판트 또는 다른 NK1 길항제 및 팔로노세트론이 조합된 고체 경구 투여 형태가 개발되었다.

[0025] 또한 심지어 치료적 미달의(sub-therapeutic) 투여량 (즉 텍사메타손이 홀로 투여되는 경우 효과적이지 않을 수 있는 투여량)이 투여되는 경우에도 텍사메타손이 효과적일 만큼, 네트네판트가 텍사메타손의 효과를 증가시킨다는 것이 발견되었다. 따라서, 또 다른 구체예로서 본 발명은 오심 및 구토를 치료할 필요가 있는 환자에게 연속 5일의 기간 동안 오심 및 구토를 치료하는 조합 치료요법을 제공하고, 필수적으로 다음의 단계로 구성된다:

[0026] · 1일 차 네트네판트 -- 전신 순환으로 들어가 혈액 뇌 관문을 지나서 상기 투여 72 시간 후 선조체 내 NK<sub>1</sub> 수용체의 적어도 70%를 점유하는, 네트네판트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 급성기 및 지연기 동안에 오심 및 구토에 대해 효과적인 치료적 유효량을 1일 차에 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0027] · 1일 차 팔로노세트론 -- 급성기 및 지연기 동안에 상기 오심 및 구토를 치료하는데 효과적인 5-HT<sub>3</sub> 길항제 (바람직하게 팔로노세트론)의 치료적 유효량을 1일 차에 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0028] · 1일 차 텍사메타손 -- 단독으로 투여되는 경우 오심 및 구토에 대해 비효과적이나, 상기 네트네판트 및 팔로노세트론과 조합하여 투여되는 경우 오심 및 구토에 대해 효과적인, 텍사메타손의 제 1 투여량을 1일 차에 상기 환자에게 투여하는 단계 (여기에서 상기 제 1 투여량은 단독으로 투여되는 경우 최소 효과적인 투여량의 50 내지 70%를 포함한다); 및

[0029] · 2-5일 텍사메타손 -- 환자가 높은 구토유발성 화학요법을 받고 있는 경우, 단독으로 투여되는 경우 오심 및 구토에 대해 비효과적이나, 상기 네트네판트와 조합하여 투여되는 경우 오심 및 구토에 대해 효과적인, 텍사메타손의 제 2 투여량을 2일 차, 3일 차 및 4일 차에 상기 환자에게 투여하는 단계 (여기에서 상기 제 2 투여량은 단독으로 2일 차, 3일 차 및 4일 차에 투여되는 경우 최소 효과적인 투여량의 40 내지 60%를 포함한다)를 더 포

함하는 방법.

[0030] 투여 형태는 그것의 독특한 디자인 및 조제로 인해 극히 다용도이고 안정적이다. 이러한 다용도성 및 안정성은 NK1 길항제 및 팔로노세트론을 독립된 형태로 조제하고 하나의 캡슐 내의 투여 형태로 조합함으로써 달성된다. 따라서, 예를 들면, 팔로노세트론은 대략 0.5 mg의 투여량의 작은 젤-캡(gel-cap)으로 조제될 수 있고, 네튜피탄트 또는 다른 NK1 길항제는 약 100 내지 150 mg의 투여량인 정제로 조제될 수 있다. 그 후 캡슐은 제품에 대한 치료적 대상에 따라, 하나 이상의 팔로노세트론 젤-캡 및 하나 이상의 네튜피탄트 (또는 다른 NK1 길항제) 정제로 채워질 수 있다. 팔로노세트론 및 NK1 길항제는 독립된 투여량 유닛이기 때문에, 그들은 다른 것의 안정성에 상관없이 그리고 팔로노세트론의 분해 부산물, 예를 들면 (3S)-3-[<sup>3</sup>aS]-1-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-벤조[de]이소퀴놀린-2-일]-1-아조니아비사이클로[2.2.2]옥탄-1-올레이트 부산물로 분해됨 없이 조제될 수 있다. 결과적으로, 현재 발견된 투여 형태는 약물-약물 상호작용의 감소, 안정성의 개선, 및 구토증 치료 또는 예방의 투여 형태의 구성요소 각각의 효과 증가와 같은, 이점을 제공한다.

[0031] 따라서, 일 구체예로서 본 발명은 팔로노세트론 및 NK1 길항제 (바람직하게 네튜피탄트)의 조합, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그를 포함하는 경구로 투여되는 투여 형태를 제공한다.

[0032] 또 다른 구체예로서 본 발명은 (a) 외부 쉘; (b) 각각 NK1 길항제 (바람직하게 네튜피탄트) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 상기 외부 쉘 내에 보관된 하나 이상의 정제; 및 (c) 각각 팔로노세트론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 에스테르 또는 프로드러그 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 외부 쉘 내에 보관된 하나 이상의 연질젤 캡슐을 포함하는 경구로 투여되는 캡슐 투여 형태를 제공한다 (여기에서 상기 투여 형태는 3 wt%를 초과하지 않는 양 내의 (3S)-3-[<sup>3</sup>aS]-1-옥소-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-벤조[de]이소퀴놀린-2-일]-1-아조니아비사이클로[2.2.2]옥탄-1-올레이트를 포함한다).

[0033] 또 다른 구체예로서 본 발명은 급성기 및 지연성-시작(onset)기 구토증을 치료할 필요가 있는 인간에게 바람직하게는 구토증 유발 사건 직전에, 본 발명의 투여 형태를 투여함으로써 급성기 및 지연성-시작기 구토증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0034] 본 발명의 추가적인 구체예 및 이점은 다음에 이어지는 명세서에서 부분적으로 제시될 것이고, 부분적으로는 명세서로부터 명백할 것이나, 본 발명의 실시에 의해 이해될 수 있다. 본 발명의 구체예 및 이점은 특히 첨부된 청구항 내에서 지적되는, 구성요소 및 조합의 수단에 의해 인식되고 달성될 것이다. 앞서 말한 보통 명세서 및 다음의 상세한 명세서 모두는 실시예이며 단지 설명하기 위한 것이고 청구된 것과 같이, 본 발명을 제한하지 않는다고 이해되어야 한다.

### 도면의 간단한 설명

[0035] 이러한 구체적인 내용에 병합되고 일부를 이루는, 첨부되는 도면은 본 발명의 여러 가지 구체예를 나타내고 명세서와 함께, 본 발명의 원리를 설명하기 위해 제공된다.

도 1은 팔로노세트론의 연질젤 캡슐 1개 및 네튜피탄트의 정제 3개를 포함하는 캡슐을 도시한 것이다.

도 2는 네튜피탄트 단독 경구 투여 및 팔로노세트론과 함께 네튜피탄트 경구 투여에 따른, 인간에서 네튜피탄트의 약물동학 프로필을 기록한 2차원 그래프이다.

도 3은 팔로노세트론 단독 경구 투여 및 네튜피탄트와 함께 팔로노세트론 경구 투여에 따른, 인간에서 팔로노세트론의 약물동학 프로필을 기록한 2차원 그래프이다.

도 4는 네튜피탄트와 함께 및 네튜피탄트 없는 투여에 따른 시간이 흐른 뒤 텍사메타손의 평균 혈장 농도를 기록한 2차원 그래프이다.

도 5는 양전자 배출 토포그래피(topography)를 사용하여 측정된 것으로서, 선조체 및 후두부의 피질 내에서 네튜피탄트 100, 300 및 450 mg (각각의 투여량에 대해 N=2)의 단일 경구 투여량 6, 24, 48, 72 및 96 시간 후의 평균 NK<sub>1</sub> 수용체 점유율을 도시하는 2개의 막대 그래프를 포함한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 본 발명은 본 발명의 바람직한 구체예 및 여기에 포함된 비-제한적 실시예에서 다음의 정의 및 상세한 설명에 첨부된 참고문헌에 의해 더 쉽게 이해될 수 있다.

[0037] 정의 및 용어의 사용

[0038] 명세서에서 사용된 단수 형태는 문맥상 분명하게 별도의 지시가 없는 한 복수를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 예를 들면 "약학적 담체"의 경우 2개 이상의 그러한 담체의 혼합물, 및 그와 유사한 것을 포함한다. 명세서에서 사용된 것과 같이 단어 "또는" 또는 그와 유사한 용어는 특정한 리스트의 임의의 하나의 구성원을 의미하고 또한 그 리스트의 구성원의 임의의 조합을 포함한다.

[0039] 명세서에 사용된 "약" 또는 "ca."는 제약 산업에서 허용되는 가변성, 및 제조상 변형 및 시간-유발성 제품 분해에 기인하는 제품 강도 및 생물학적 이용 가능성에서의 차이와 같은 제약 제품에 내재된 가변성을 보충할 것이다. 제약의 실시에서 임의의 변형을 허용하는 본 용어는 평가되고 있는 제품을 청구된 제품의 재언급된 강도와 약학적으로 동등하게 또는 생물학적 등가로, 또는 문맥상 요구하는 경우 둘 다로 여겨지게 할 것이다.

[0040] 이러한 구체적인 내용의 명세서 및 청구항을 통틀어, 단어 "포함하다" 및 "포함하는" 등과 같은 단어의 변형은 "포함하나 이에 한하지 않는,"을 의미하고, 예를 들면, 다른 첨가제, 구성요소, 정수 또는 단계를 제외하려는 것이 아니다.

[0041] 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한"은 약학적 조성물 that is 보통 안전하고, 비-독성이며 생물학적이지 않거나 또는 그렇지 않으면 바람직하지 않은 것이 아닌 약학적 조성물을 제조하는데 유용한 것을 의미하고 인간의 약학적 용도뿐만 아니라 동물의 용도로 허용가능한 것을 포함한다. 또한, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적으로 허용가능한 비-독성 산으로부터 제조되어 투여되는 화합물의 염을 말한다. 적합한 무기산의 예는 하이드로클로르산, 하이드로브롬산, 하이드로아이오드산, 니트르산, 살피르산, 및 포스포르산이다. 적합한 유기산은 유기산의 지방족산, 방향족산, 카르복실산 및 살폰산 계, 그것의 예로 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 캠퍼살폰산, 시트르산, 퓨마르산, 글루콘산, 이세티온산, 락트산, 말산, 뮤크산, 타르타르산, 파라-톨루엔살폰산, 글리콜산, 그글루쿠론산, 말레산, 퓨로산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 살리실산, 페닐아세트산, 만델산, 앤본산 (파모산), 메탄살폰산, 에탄살폰산, 판토텐산, 벤젠살폰산 (베실레이트), 스테아르산, 살파닐산, 알진산, 갈락튜론산, 및 그와 유사한 것으로부터 선택될 수 있다.

[0042] 팔로노세트론의 약학적으로 허용가능한 염은 팔로노세트론 하이드로클로라이드를 포함한다. 네튜피탄트의 약학적으로 허용가능한 프로드러그는 네튜피탄트의 N-옥사이드를 포함하여, 미국 특허 제6,593,472호, 제6,747,026호 및 제6,806,370호에 기술된 그것을 포함한다. 이 공보의 내용은 명세서에 참고문헌으로 병합된다. 분자의 염기 또는 염 형태에서 명세서에 분자가 언급되는 경우, 또한 그것은 분자의 다른 약학적으로 허용가능한 염 형태를 아우르는 것으로 이해될 것이다.

[0043] 명세서에서 사용된 것과 같이, "치료적 유효량"은 원하는 생물학적 반응을 일으키기에 충분한 양을 말한다. 치료적 유효량 또는 투여량은 환자의 나이, 성별 및 무게, 및 환자의 현재 의학적 상태에 의존할 것이다. 통상의 기술자는 본 개시에 추가하여 이것들 및 다른 요소에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다.

[0044] 텍사메타손의 최소 효과적인 투여량은, 높은 구토유발성 화학요법에 의해 유발된 CINV를 치료하는데 사용되는 경우, 1일 차에 20 mg이 경구로 또는 주사에 의해 투여되고, 2일 차, 3일 차 및 4일 차에 16 mg이 경구로 또는 주사에 의해 투여되는 것임이 입증되었다. Jordan 등, The Oncologist, Vol. 12, No. 9, 1143-1150, 9월 2007. 중간정도의 구토유발성 화학요법에 의해 유발된 CINV를 치료하는데 사용되는 경우, 텍사메타손의 최소 효과적인 투여량은 1일 차에 20 mg이 경구로 또는 주사에 의해 투여되고, 2일 차, 3일 차 및 4일 차에 0 mg이 투여되는 것이다.

[0045] 용어 "치료하는 것" 및 "치료"는, 명세서에서 사용되는 경우, 질병, 병적인 상태, 또는 질환을 치유하고, 개선하고, 안정시키거나, 또는 예방하려고 하는 환자의 의학적 관리를 말한다. 이 용어는 적극적인 치료, 즉, 질병, 병적인 상태, 또는 질환을 개선하는 구체적인 방향으로의 치료를 포함하고, 또한 원인 치료, 즉, 관련된 질병, 병적인 상태, 또는 질환의 원인을 제거하는 방향으로의 치료를 포함한다. 또한, 이 용어는 일시적인 치료, 즉, 질병, 병적인 상태, 또는 질환을 치유하기보다는 증상의 완화를 위해 디자인된 치료; 예방 치료, 즉, 관련된 질병, 병적인 상태, 또는 질환의 발달을 최소화하거나 또는 부분적으로 또는 완전히 저해하는 방향으로의 치료; 및 지원 치료, 즉, 관련된 질병, 병적인 상태, 또는 질환의 개선을 개선하는 방향으로 보충적 다른 구체적 치료요법이 이용되는 치료를 포함한다.

[0046] 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "크게"는 통계적 유의도의 수준을 말한다. 통계적 유의도의 수준은, 예를 들면, 적어도  $p < 0.05$ , 적어도  $p < 0.01$ , 적어도  $p < 0.005$ , 또는 적어도  $p < 0.001$ 일 수 있다. 구체화된 바 없다면, 통계적 유의도의 수준은  $p < 0.05$ 이다. 명세서에서 측정가능한 결과 또는 효과가 나타나거나 또는 확인되는 경우,

결과 또는 효과가 기준선과 비교해서 그것의 통계적 유의도에 기초하여 증가하였다는 것이 이해될 것이다. 유사한 방식으로, 명세서에서 치료가 기술되는 경우, 통계적 유의도의 정도까지 효능을 보인다는 것이 이해될 것이다.

[0047] 5-HT<sub>3</sub> 길항제는, 예를 들면, 팔로노세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 및 그라니세트론과 같은 다양한 세트론, 및 그들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 바람직한 5-HT<sub>3</sub> 길항제는 팔로노세트론, 특히 그 것의 하이드로클로라이드 염이다.

[0048] "높은 구토유발성 화학요법"은 높은 정도의 구토유발성 가능성을 갖는 화학요법을 말하고, 카무스틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드  $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$ , 다카바진, 닥티노마이신, 메클로르에타민, 및 스트렙토조토신에 기초한 화학요법을 포함한다.

[0049] "중간의 구토유발성 화학요법은 중간 정도의 구토유발성 가능성을 갖는 화학요법을 말하고, 카보플라틴, 사이클로포스파미드  $< 1500 \text{ mg/m}^2$ , 시타라빈  $> 1 \text{ mg/m}^2$ , 도노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 아이다루비신, 아이포스파미드, 이리노테칸, 및 옥살리플라틴에 기초한 화학요법을 포함한다.

[0050] 급성기 구토증은 구토증-유발 사건 후 제1회 24시간의 기간을 말한다. 지연기 구토증은 구토증-유발 사건 후 제2회, 제3회, 제4회 및 제5회 24시간의 기간을 말한다. 지연기 동안에 효과적인 치료의 경우는, 지연기의 임의의 특정한 24 시간 기간 동안 효과적인지 여부와 상관없이, 치료의 효과가 전체 지연기 동안에 통계적으로 큰 것을 의미한다고 이해될 것이다. 또한 방법은 지연기의 24시간 기간의 임의의 때에 그것의 효과에 기초하여 정의될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 구체화된 바 없다면, 명세서에 기술된 바와 같이, 지연기 동안에 오심 및/또는 구토를 치료하는 임의의 방법은 또한 구토증 유발 사건, 또는 이의 조합 후 제2회, 제3회, 제4회 또는 제5회 24시간의 기간 동안 오심 및/또는 구토를 치료하는데 실시될 수 있을 것이다.

[0051] 범위의 상한으로부터 독립적으로 범위의 하한을 구체화함으로써 범위가 주어지는 경우, 범위는 수학적으로 가능한 임의의 상한 변수와 함께 임의의 하한 변수를 선택적으로 조합함으로써 정의될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

#### 치료의 방법

[0053] 상기 기재된 것과 같이, 본 발명은 여러 가지 독특한 발견을 전제로 하고, 본 발명에 따라 실시될 수 있는 다음을 포함하는 독립한 방법을 제공한다:

[0054] 제 1 주요 구체예로서, 본 발명은 환자 오심 및 구토를 치료할 필요가 있는 환자에게 급성기 및 지연기 동안에 오심 및 구토를 치료하는데 효과적이고, 전신 순환으로 들어가 혈액 뇌 관문을 지나서 상기 투여 72 시간 후 선조체 내 NK<sub>1</sub> 수용체의 적어도 70%를 점유하는, 네튜피탄트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 연속 5일 동안 오심 및 구토를 치료하는 방법을 제공한다.

[0055] 제 2 주요 구체예로서, 본 발명은 오심 및 구토를 치료할 필요가 있는 환자에게 다음을 포함하는, 연속 5일 동안 오심 및 구토를 치료하는 조합 치료요법을 제공한다:

[0056] (i) 급성기 및 지연기 동안에 오심 및 구토를 치료하는데 효과적이고, 전신 순환으로 들어가 혈액 뇌 관문을 지나서 상기 투여 72 시간 후 선조체 내 NK<sub>1</sub> 수용체의 적어도 70%를 점유하는, 네튜피탄트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 1일 차에 오심 및 구토를 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 단계;

[0057] (ii) 급성기 및 지연기 동안에 상기 오심 및 구토를 치료하는데 효과적인, 5-HT<sub>3</sub> 길항제 (바람직하게는 팔로노세트론, 더 바람직하게는 경구 팔로노세트론 하이드로클로라이드로서 0.5 mg)의 치료적 유효량을 1일 차에 상기 환자에게 투여하는 단계;

[0058] (iii) 단독으로 투여되는 경우 오심 및 구토에 대해 비효과적이나, 상기 네튜피탄트 및 팔로노세트론이 조합하여 투여되는 경우 오심 및 구토에 대해 효과적인, 텍사메타손의 제 1 투여량을 1일 차에 상기 환자에게 투여하는 단계 (여기에서 상기 제 1 투여량은 단독으로 투여되는 경우 최소 효과적인 투여량의 50 내지 70%를 포함한다); 및

[0059] (iv) 상기 환자가 높은 구토유발성 화학요법을 받는 경우, 단독으로 투여되는 경우 오심 및 구토에 대해 비효과적이나, 상기 네튜피탄트와 조합하여 투여되는 경우 오심 및 구토에 대해 효과적인, 텍사메타손의 제 2 투여량을 2일 차, 3일 차 및 4일 차에 상기 환자에게 투여하는 단계 (여기에서 상기 제 2 투여량은 단독으로 투여되는

경우 최소 효과적인 투여량의 40 내지 60%를 포함한다).

[0060] 이러한 주요 구체예에 대한 다양한 하위-구체예가 예상된다. 예를 들면, 네튜피탄트는 유리 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서 투여될 수 있으나, 유리 염기로서 투여되는 것이 바람직하다. 또한, 네튜피탄트는 바람직하게 유리 염기의 무게를 기준으로 약 50 내지 약 500 mg, 약 200 내지 약 400 mg, 및 바람직하게 약 300 mg 범위의 양으로 투여된다. 네튜피탄트에 대한 투여의 바람직한 경로는 경구이다. In terms of binding to NK<sub>1</sub> 수용체에 결합하는 것에 관해, 네튜피탄트는 바람직하게 투여 72시간 후 선조체 내 NK<sub>1</sub> 수용체의 적어도 80 또는 심지어 85%와 결합한다. 투여 96시간 후면, 네튜피탄트는 바람직하게 상기 NK<sub>1</sub> 수용체의 70, 60, 50 또는 심지어 40% 미만으로 결합한다.

[0061] 본 발명의 방법은 중간정도의 또는 높은 구토유발성 화학요법으로 인한, 화학요법 유발의 오심 및 구토 ("CINV"), 방사선 요법 유발의 오심 및 구토 ("RINV"), 및 수술 후의 오심 및 구토 ("PONV")를 포함하여, 많은 사건에 의해 유발되는 오심 및 구토를 치료하거나 또는 예방하는데 모두 효과적이다. 방법은 바람직하게 구토증 유발 사건 직전에 (즉 사건 전 1시간 또는 2시간을 넘지 않게) 수행된다. 본 방법은 구토증의 급성기 동안이나, 또는 지연기 동안에 오심 및 구토를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0062] 개인의 구체예에 의해 구체화된 약물은 기술분야에 잘 알려진 것으로서, 임의의 적합한 투여 식이요법에 의해 투여될 수 있으나, 바람직한 구체예로서 네튜피탄트, 5-HT<sub>3</sub> 길항제 및 스테로이드는 경구로 투여된다. 팔로노세트론의 바람직한 경구 투여량은 약 0.075 내지 약 1.0 mg, 또는 약 0.25 내지 약 0.75 mg의 범위이나, 바람직하게 약 0.5 mg이다. 네튜피탄트의 바람직한 경구 투여량은 약 50 내지 500 mg, 또는 약 200 내지 약 400 mg의 범위이나, 바람직하게 약 300 mg이다. 코르티코스테로이드, 바람직하게는 텍사메타손의 바람직한 투여량은 치료의 1일 차에 12 mg이 경구로 또는 주사를 통해 투여되고, 상기 치료 후 2일 차, 3일 차 및 4일 차에 8 mg이 경구로 또는 주사를 통해 투여된다.

[0063] 네튜피탄트의 혈장 수준을 유발함으로써 치료하는 방법을 제공하는 경우에서, 네튜피탄트는 프로드러그 형태로 투여될 수 있다는 것이 추가로 이해될 것이고, 각각의 경우에서 프로드러그 투여에 의해 유발되는 네튜피탄트의 혈장 수준은 명세서에 기술된 투여량 및 투여 경로에 의해, 네튜피탄트 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의해 이루어지는 수준과 일치할 것이다.

#### 약학적 조성물

[0065] 다양한 약학적 조성물은 명세서에 기술된 조합을 활용하는 것이 개발될 수 있다. 조성물은 액체 또는 고체 형태인 임의의 적절한 경로, 예를 들면, 경구, 비경구, 또는 정맥주사에 의해 투여될 수 있다.

[0066] 활성 화합물을 투여의 바람직한 모드는 주사 및/또는 경구이다. 이 조성물은 보통 비활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 그것은 젤라틴 캡슐 (경구 용도로)로 둘러쌓일 수 있거나 또는 정제로 압축되거나 (경구 또는 구강 용도로) 또는 구내정으로 (구강 용도로) 조제될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 활성 화합물을 첨가제와 함께 병합될 수 있고 정제, 구내정, 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 약학적으로 호환되는 결합 제제, 및/또는 보조 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.

[0067] 정제, 알약, 캡슐, 구내정 및 그와 유사한 것은 임의의 다음의 성분, 또는 유사한 천연의 화합물을 함유할 수 있다: 마이크로크리스탈린셀룰로오스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴과 같은 결합제(binder); 전분 또는 락토오스와 같은 첨가제, 알진산, 프리모젤, 또는 옥수수 전분과 같은 봉해제; 마그네슘 스테아린산염 또는 스테로이드스와 같은 윤활제; 교질의 실리콘 디옥사이드와 같은 글라이딩(gliding); 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 폐퍼민트, 메틸 살리실산염, 또는 오렌지향과 같은 방향제. 투여량 유닛 형태가 캡슐인 경우, 그것은 상기 타입의 물질에 추가하여, 지방유와 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 투여량 유닛 형태는 투여량 유닛의 물리적 형태를 변형한 다양한 다른 물질, 예를 들면, 당 코팅, 셀락(shellac), 또는 다른 장의 제제를 함유할 수 있다.

[0068] 화합물은 일릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼(wafer), 경구 붕해 필름, 경구 붕해 정제, 츄잉 검 또는 그와 유사한 것의 구성요소로서 투여될 수 있다. 시럽은, 활성 화합물에 추가하여, 감미제로서 수크로스 및 특정한 보존제, 염료 및 색소 및 향을 함유할 수 있다.

[0069] 주사에 사용되는 용액 또는 서스펜션은 다음의 구성요소를 포함할 수 있다: 주사용수, 살린용액, 불휘발유 (fixed oil), 폴리에틸렌 클리콜, 클리세린, 프로필렌 클리콜 또는 다른 합성용매와 같은 소독한 희석제; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 항세균제; 아스코르브산 또는 소듐 비설파트와 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트

라라세트산과 같은 칼레이트 시약; 아세트산염, 시트르산염 또는 인산염 및 소듐 클로라이드, 만니톨 및 텍스트로스와 같은 긴장(tonicity) 조정을 위한 제제와 같은 버퍼. 주사용 조제 앰플, 일회용 시린지(syringe) 또는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 복수 투여량 바이알로 둘러싸일 수 있다.

#### [0070] 조합된 경구 투여 형태

상기 논의한 것과 같이, 본 발명은 치료적 대상에 따라 쉽게 변형될 수 있고, 안정성 및 분해의 문제를 나타내지 않는 팔로노세트론 및 NK1 길항제의 다용도로 조합된 경구 투여 형태를 제공한다. 바람직한 구체예로서, 본 발명은 하나 이상의 NK1 길항제 정제 및 하나 이상의 팔로노세트론 연질젤 캡슐을 담고 있는 단단한 외부 쉘로부터 만들어진 경구 투여를 위한 캡슐을 제공한다. 최종의 캡슐 및 캡슐 쉘 내에 담긴 정제 및 연질젤 캡슐은 모두 바람직하게 즉각적인 방출 투여 형태로서 조제된다. 네튜피탄트 및 카소피탄트, 및 그것의 약학적으로 허용가능한 염은, 본 발명의 조합된 경구 투여 형태에 대한 특히 바람직한 NK1 길항제이다.

NK1 길항제가 바람직하게 고체 정제로 조제됨에도 불구하고, 예를 들면, 정제 또는 캡슐 (단단한 또는 연질의 젤)을 포함하는, 경구 투여에 적합한 임의의 고체 형태로 조제될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 바람직한 구체예로서, NK1 길항제는 정제로 조제된다. 조합된 투여 형태 내에 함유된 NK1 길항제 유닛의 수는 예를 들면, 1 내지 10, 1 내지 5, 또는 1 내지 3일 수 있다. 조합된 투여 형태 내의 네튜피탄트 유닛은 총합을 기준으로 네튜피탄트 50 내지 500 mg, 바람직하게 100 내지 350 mg 중 임의로 제공될 수 있다. 각각의 네튜피탄트 유닛은 바람직하게 네튜피탄트 50 내지 200 mg, 더욱 바람직하게 네튜피탄트 100 내지 150 mg, 및 가장 바람직하게 네튜피탄트 100 또는 150 mg을 포함한다.

또한 팔로노세트론은 연질젤 캡슐로서 조제되는 것이 바람직하나, 경구 투여에 적합한 임의의 고체 형태로 조제될 수 있다. 적합한 팔로노세트론 연질젤 캡슐의 비-제한적 예는 내용이 참고문헌으로서 여기에 병합된, PCT 공보 WO 2008/049552에서 제공된다. 조합된 투여 형태 내의 팔로노세트론 유닛의 수는, 예를 들면, 1 내지 5, 1 내지 3 또는 단지 1일 수 있다. 조합된 투여 형태 내의 각각의 팔로노세트론 유닛은 총합을 기준으로 팔로노세트론 0.01 내지 5.0 mg, 바람직하게 0.1 내지 1.0 mg 중 임의로 제공될 수 있다. 각각의 팔로노세트론 유닛은 바람직하게 팔로노세트론 0.1 내지 1.0 mg, 가장 바람직하게 팔로노세트론 약 0.25, 0.5, 0.75 또는 1.0 mg을 포함할 것이다.

도 1은 팔로노세트론 및 네튜피탄트의 조합된 경구 투여 형태의 예시적인 구체예를 보여준다. 투여 형태 10은 바디 20 및 캡 22를 포함하는 2개 조각의 단단한 외부 쉘을 포함한다. 투여 형태 10은 1개의 팔로노세트론 연질젤 캡슐 30 (바람직하게 팔로노세트론 0.5 mg 함유) 및 3개의 네튜피탄트 정제 40 (각각 바람직하게 네튜피탄트 100 mg 함유)을 함유한다.

#### [0075] 단단한 외부 쉘

본 발명의 단단한 외부 쉘은 위액에서 용해되는 임의의 약학적으로 허용가능한 물질로 만들어질 수 있다. 단단한 외부 쉘을 위한 바람직한 물질은, 예를 들면, 젤라틴, 셀룰로스, 전분, 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 포함한다. 본 발명의 일 구체예로서, 단단한 외부 쉘은 최대 산소 투과성을 갖는다. 바람직하게, 산소 투과성은 약  $1.0 \times 10^{-3}$ ,  $5.0 \times 10^{-4}$ ,  $1.0 \times 10^{-4}$ ,  $5.0 \times 10^{-5}$ , 또는 심지어  $2.0 \times 10^{-5} \text{ ml} \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$  미만이다.

단단한 외부 쉘은 연속적인 구조일 수 있다. 대안으로, 단단한 외부 쉘은 2개-조각의 단단한 캡슐일 수 있다.

#### [0078] 연질젤 캡슐

팔로노세트론을 위해 사용되는 연질젤 캡슐은 바람직하게 부드러운 외부 쉘 및 팔로노세트론 하이드로클로라이드를 포함하는 액체 내부 필(fill) 조성물을 포함한다. 적합한 팔로노세트론 연질젤 캡슐의 비-제한적 예는 내용이 참고문헌으로서 여기에 병합된, PCT 공보 WO 2008/049552에서 제공된다.

연질젤 캡슐의 부드러운 외부 쉘은 위산에 의해 용해되는 임의 타입의 물질을 함유할 수 있다. 부드러운 외부 쉘을 위한 바람직한 물질은, 예를 들면, 젤라틴, 셀룰로스, 전분, 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 포함한다. 연질젤 캡슐은 글리세린, 소르비톨, 및 티타늄 디옥사이드와 같은 색료/불투명화제(opacifier)와 같은 쉘 첨가제를 더 포함할 수 있다. 연질젤 캡슐은 중류수와 같은 용매를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구체예로서, 외부 쉘은 최고 산소 투과성을 갖고, 바람직하게는  $1.0 \times 10^{-3}$ ,  $5.0 \times 10^{-4}$ ,  $1.0 \times 10^{-4}$ ,  $5.0 \times 10^{-5}$ , 또는 심지어  $2.0 \times 10^{-5} \text{ ml} \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ 을 넘지 않는다. 적합한 연질젤 캡슐은 Catalent Pharma

Solutions에 의해 제조되는 1.5-계란형 젤라틴 캡슐 웰을 포함한다.

[0081] 액체 필은 대개 50 wt% 내지 99 wt%, 바람직하게는 75 wt% 내지 98 wt%의 양으로 하나 이상의 친유성 구성요소로 구성된다. 바람직한 친유성 구성요소는, 예를 들면, 특히 카프릴/카프르산의 모노- 및 디-글리세라이드를 포함하는, 지방산의 모노- 및 디-글리세라이드를 포함한다. 또한 액체 필은 바람직하게 1 내지 15 wt%, 더욱 바람직하게 2 내지 10 wt%의 양 내에서 글리세린을 포함할 수 있다. 바람직한 일 구체예로서, 웰 및 내부 웰 조성물 모두는 글리세린을 포함한다. 또 다른 바람직한 구체예로서, 액체 필은 팔로노세트론 하이드로클로라이드로서 팔로노세트론을 약 0.25, 0.50, 0.75 mg, 또는 그 이상을 포함한다.

[0082] 웰 조성물은 투여 형태로부터 GI 면적의 위장 액체로 전환하여, 팔로노세트론이 혈류 내로 더 쉽게 흡수될 수 있도록 용이하게 하는 다양한 수단을 포함할 수 있다. 예를 들면, 액체 필 조성물은 최적으로 0.1 wt% 내지 6 wt%, 0.5 wt% 내지 5 wt%, 또는 1.0 wt% 내지 3.0 wt%의 양의 계면활성제를 함유할 수 있다. 액체 필 조성물은 바람직하게 0.1, 0.5, 또는 1.0 wt%의 계변활성제보다 더 많이, 그리고 10, 8, 5, 4, 또는 심지어 4 wt%의 계면활성제보다 더 적게 포함한다. 특히 바람직한 계면활성제는 폴리글리세릴 올레산염이다.

[0083] 대안으로 또는 추가하여, 액체가 채워진 캡슐에 대한 전환하는 수단은 첨가제 베이스 내의 다른 액체 성분과 함께 단일 상을 형성하는 물 또는 마이크로에멀젼을 포함할 수 있다. 액체 필 조성물은 바람직하게 0.05 wt% 내지 30 wt%의 물, 1 wt% 내지 20 wt%의 물, 또는 2 wt% 내지 10 wt%의 물을 포함한다. 액체 필은 바람직하게 0.1, 0.5 또는 1.0 wt%보다 더 많은 물, 그리고 20, 15, 10, 8 또는 5 wt%보다 더 적은 물을 포함한다.

[0084] 활성 제제, 바람직하게 팔로노세트론 하이드로클로라이드는, 바람직하게 0.01 내지 10.0 wt%, 0.05 내지 5.0 wt%, 또는 0.1 wt% 내지 2.0 wt% 범위의 양으로 웰 조성물 내에서 존재한다. 대안으로서, 특히 안정한 조제물은 팔로노세트론 농도 0.3%를 초과하여, 바람직하게 1 wt%보다 더 많지 않은 농도에서 발견되었다.

#### 정제

[0086] 본 발명의 정제는 NK1 길항제 (바람직하게 네튜피탄트) 20 내지 95 wt%를 포함할 수 있고, 바람직하게 네튜피탄트 60 내지 80 wt%를 포함한다. 또한, 정제는 희석제, 봉해제, 계면활성제, 결합제, 활택제(glidant), 및/또는 윤활제를 함유할 수 있다. 일 구체예로서, 정제는 마이크로크리스탈린셀룰로오스 5 내지 25 wt%를 포함한다. 마이크로크리스탈린셀룰로오스는 희석제 및 봉해제로서 작용할 수 있고, 바람직하게 정제의 15 wt%를 포함한다. 또 다른 적합한 봉해제는 1 내지 5 wt%, 바람직하게 2 wt%의 양으로 정제 내에 존재할 수 있는, 소듐 크로스카라멜로스이다.

[0087] 정제의 용도로 적합한 결합제는 정제의 1 내지 10 wt%, 및 바람직하게는 5 wt%의 양으로 정제 내에 존재할 수 있는 폴리비닐피롤리돈이다. 정제의 용도로 적합한 활택제는 2 wt%의 양으로 정제 내에서 존재할 수 있는 교질의 실리콘 디옥사이드이다. 정제의 용도로 적합한 윤활제는 각각 0.7 wt% 및 0.35 wt%의 양으로 정제 내에 존재할 수 있는, 소듐 스테아릴 푸마르산염 및 마그네슘 스테아르산염을 포함한다.

#### 조합된 경구 투여 형태의 적용

[0089] 본 발명은 구토증 본 발명의 투여 형태를 구토증을 겪거나, 또는 구토증을 겪을 위험이 있는 환자에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 구토증을 치료하는 방법을 더 포함한다. 또 다른 구체예로서, 본 발명은 하나 이상의 명세서에 기재된 투여 형태를 투여함으로써 구토증을 치료하는 방법을 제공한다. 투여 형태는 바람직하게 구토증 유발 사건 직전에 (즉 사건 전 2시간을 넘지 않게) 투여된다. 구토증은 급성기 구토증 (즉 구토증 유발 사건의 약 24시간 내에 경험하게 되는 구토증), 또는 지연기 구토증 (즉 급성기 후이나, 구토증 유발 사건의 7, 6, 5 또는 4일 내에 경험하게 되는 구토증)일 수 있다. 구토증은 중간정도의 또는 높은 구토유발성 화학요법에 의한 화학요법 유발의 오심 및 구토 ("CINV"), 방사선 요법 유발의 오심 및 구토 ("RINV"), 또는 수술 후의 오심 및 구토 ("PONV")로 구성될 수 있다.

#### 실시예

[0091] 다음의 실시예는 어떻게 명세서에 청구된 화합물이 만들어지고 평가되는지에 대한 완전한 개시 및 명세서를 통상의 기술자에게 제공하기 위하여 제안되고, 본 발명을 순전히 설명하기 위한 것이지 발명자의 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 수 (예를 들면, 양, 온도, 등)에 대하여 정확하게 하려고 노력하였으나 일부 오류 및 편차가 감안되어야 한다. 별도의 지시가 없는 한, 일부분은 무게의 일부이고, 온도는 °C이거나 또는 실온이고, 압력은 대기압이거나 또는 근사치이다.

[0092] 실시예 1 - 경구 투여 형태의 제조

[0093] 바람직한 일 구체예로서 조합은 캡슐 경구 투여 형태로 투여되고, 여기에서 캡슐은 팔로노세트론의 하나 이상의 연질겔 캡슐 및 네튜피坦트의 하나 이상의 단단한 정제를 담는다. 하기 표 1은 단단한 외부 쉘의 경우에 포함되기 적합하도록, 팔로노세트론 0.5 mg을 함유하는 연질겔 캡슐에 대한 대표적인 조제물을 나타낸다.

표 1: 대표적인 연질겔 조제물

성분	대략적인 양 (mg/캡슐)	작용
필/용액		
팔로노세트론 HCl	0.56 <sup>1</sup>	활성
카프릴/카프르산 (Capmul MCM)의 모노- 및 디-글리세라이드	62.19	용매 비히클(vehicile)
글리세린, 무수의, USP/Ph Eur	3.37	가소제
풀리글리세릴 올레산염 (Pluronic Oleique CC 497)	0.87	계면활성제
증류수, USP/Ph Eur	2.94	공-용매
부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), NF/Ph Eur	0.07	항산화제
질소	-	
이론상 필 무게	70.00 mg	
<i>젤라틴 캡슐 쉘, 1.5-계란형 (Catalent Pharma Solutions)<sup>2</sup></i>		
젤라틴 (타일 195), NF/Ph Eur	-	쉘
소르비톨 스페셜/글리세린 혼합 50/50	-	가소제
티타늄 디옥사이드, USP/Ph Eur	-	색료/불투명화제
증류수, USP/Ph Eur	-	용매

<sup>1</sup>0.50 mg 유리 용기에 대응

<sup>2</sup>캡슐 쉘의 양적인 조제물은 Catalent Pharma Solutions에 대한 등록상표가 붙어있다.

[0094] 하기 표 2는 단단한 쉘의 경우에 포함되기 적합하도록, 네튜피坦트 100 mg을 함유하는 정제에 대한 대표적인 조제물을 나타낸다.

표 2: 대표적인 정제 조제물

성분	대략적인 양 (mg/캡슐)	작용
네튜피坦트, milled	100	활성
マイ크로크리스탈린셀룰로오스 pH 101	20.5	회석제 및 봉해제
수크로스 로르산 에스테르	10.0	계면활성제
풀리비닐파리돈 K30	7.0	결합제
소듐 크로스카라멜로스	3.0	봉해제
교질의 실리콘 디옥사이드	3.0	활택제
소듐 스테아릴 푸마르산염	1.0	윤활제
마그네슘 스테아르산염	0.5	윤활제
총 무게	145 mg	

[0096]

[0097] 실시예 2 - 조합된 투여 형태의 약물동학

[0098] 대상

[0099] 네튜피坦트의 약물동학 (PK)에 있어서 팔로노세트론의 효과 및 팔로노세트론의 PK에 있어서 네튜피坦트의 효과를 건강한 지원자에게 시험하였다.

[0100] 방법

[0101] 무작위로, 개방적, 3가지 방식 교차 연구를 실시하였다. 각각의 대상은 각각 대략 12일 (-1일에서 11일) 지속되는, 3가지 치료기간 동안 참여하였다. 치료기간은 14일 (임의의 2가지 지속적 치료기간 사이에 1일) 미만이 아닌 워시-아웃(wash-out) 기간에 의해 분리하였다.

[0102] 다음의 치료를 조사하였다:

[0103] 치료 A: 3개의 150 mg 캡슐의 단일 투여량으로서 경구 네튜피坦트 450 mg이 투여되었다.

[0104] 치료 B: 3개의 150 mg 캡슐 네튜피坦트에 이어서 1개의 캡슐 0.75 mg 팔로노세트론으로서 동시에 경구 팔로노세트론 0.75 mg 및 경구 네튜피坦트 450 mg이 투여되었다.

[0105] 치료 C: 1개의 0.75 mg 캡슐로 단일 투여량으로서 경구 팔로노세트론 0.75 mg이 투여되었다.

[0106] 투여량은 금식 상태 하에 투여하였다. 대상은 대략 10시간 동안 하룻밤 금식하였다. 그러나 물은 투여 전 1시간까지 허용하였다. 음식 섭취는 투여 4시간 후에 허용하였고, 물은 투여 1시간 후에 리비ਊ를 첨가하도록 하였다.

[0107] 투여량은 대상을 서있는 자세에서 투여하였다. 대상은 투여 후 4시간 동안 서있는 자세를 유지하였다. 캡슐을 실온의 수돗물 250 mL와 함께 전체를 삼켰다. 반복되는 PK 혈액 샘플링을 (네튜피탄트 및/또는 팔로노세트론에 대해) 수행하였다.

#### 결과

[0109] 네튜피탄트 및 팔로노세트론에 대해 사정된 주요한 PK 변동은 관찰된 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ ), 혈장 농도 대 시간 0에서부터 최종 정량화할 수 있는 샘플링 시점 ( $t$ ) ( $AUC_{0-t}$ )까지 시간 곡선 하의 영역, 및 혈장 농도 대 0에서부터 무한대 ( $AUC_{0-inf}$ )까지의 시간 곡선 하의 영역이었다. 사정된 두 번째 PK 변동은 말단의 제거 반감기 ( $t_{1/2,z}$ ) 및 최고 혈장 농도 ( $t_{max}$ )가 관찰된 시간이었다. 결과는 도 2 및 3뿐만 아니라, 하기 표 3 및 4에 도시된다.

표 3: 네튜피탄트 약물동학 파라미터의 요약

파라미터	네튜피탄트 450 mg	팔로노세트론 0.75 mg + 네튜피탄트 450 mg
$AUC_{0-t}$ [ $\text{h}^* \mu\text{g}/\text{L}$ ]	22808 (7270)	22775 (10064)
$AUC_{0-inf}$ [ $\text{h}^* \mu\text{g}/\text{L}$ ]	25927 (10156)	26241 (13219)
$C_{max}$ [ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	650.2 (257.8)	659.7 (325.7)
$t_{max}$ (h)	4.50 (3.00 : 24.00)	4.50 (3.00 : 23.95)
$t_{1/2,z}$ (h)	71.81 (37.10 : 261.61)	78.31 (50.17 : 196.13)

[0110]

[0111] 중간값 및 범위를 나타내며,  $t_{max}$  및  $t_{1/2}$ 을 제외한, 평균 및 SD를 나타낸다.

[0112] 하기 표 4에 나타난 것처럼, 팔로노세트론의 단일 투여량으로서 투여된 것과 대조적으로 네튜피탄트와 조합된 경우, 예를 들면, 더 많은 AUC, 더 큰  $C_{max}$ , 더 짧은  $t_{max}$  (네튜피탄트와 조합한 팔로노세트론의 투여 후 중간값  $t_{max}$ 은 0.5시간 더 짧았다), 및 더 긴  $t_{1/2,z}$ 로서 팔로노세트론은 약물동학 프로필을 더 잘 보여준다.

표 4: 팔로노세트론 약물동학 파라미터의 요약

파라미터	팔로노세트론 0.75 mg	팔로노세트론 0.75 mg + 네튜피탄트 450 mg
$AUC_{0-t}$ [ $\text{h}^* \mu\text{g}/\text{L}$ ]	67415 (19554)	74230 (24866)
$AUC_{0-inf}$ [ $\text{h}^* \mu\text{g}/\text{L}$ ]	70813 (20415)	77254 (25402)
$C_{max}$ [ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	1638.4 (415.5)	1863.1 (487.1)
$t_{max}$ (h)	5.02 (4.00 : 8.00)	4.50 (3.00 : 6.02)
$t_{1/2,z}$ (h)	34.73 (19.61 : 70.46)	36.91 (20.23 : 56.08)

[0113]

[0114] 중간값 및 범위를 나타내며,  $t_{max}$  및  $t_{1/2}$ 을 제외한, 평균 및 SD를 나타낸다.

#### 실시예 3: 네튜피탄트 + 텍사메타손 약물 상호작용 연구

[0116] 경구로 투여된 텍사메타손 약물동학에 대한 네튜피탄트의 효과를 이 연구에서 평가하였다. 이것은 텍사메타손을 제공하거나, 또는 각각의 경구 네튜피탄트 100 mg, 300 mg 또는 450 mg이 텍사메타손과 함께 제공하는 대상의 경우에, 미완성의 Latin Square 디자인을 활용하는 무작위의, 개방적, 3가지 방식 교차 연구였다. 네튜피탄트는 경구로 1일 차에만 제공하였다. 각각의 치료에 대한 텍사메타손 식이요법은 1일 차에 경구로 20 mg, 그 다음에 2일 차에서 4일 차까지 매 12시간마다 경구로 8 mg이었다. 19인의 대상 (12인의 남성 및 7인의 여성)으로 연구가 완료되었다 (즉, 모든 3개의 치료기간).

[0117] 텍사메타손의 평균 혈장 농도는 네튜피탄트와 함께 텍사메타손을 동시에 투여한 경우 더 높았다 (도 4). 증가는 네튜피탄트 노출에 의존하여 나타내었다.

[0118] 텍사메타손의  $AUC_{0-24}$  (1일 차)는 각각 네튜피탄트 100, 300 및 450 mg의 동시 투여에 따라 1.5, 1.7 및 1.8배 증가하였다. 텍사메타손의  $AUC_{24-36}$  (2일 차)는 각각 네튜피탄트 100, 300 및 450 mg의 동시 투여에 따라 2.1,

2.4 및 2.6배 증가하였고 AUC<sub>84-108</sub> 및 AUC<sub>84-inf</sub> (4일 차)는 1.7, 2.4 및 2.7배 증가하였다. 1일 차에 텍사메타손 C<sub>max</sub>는 단지 약간만 네튜피탄트의 동시 투여에 영향을 받았다 (각각 네튜피탄트 100 및 300 mg 동시 투여 동안 1.1배 증가, 및 네튜피탄트 450 mg과 동시 투여 동안 1.2배). 2일 차 및 4일 차에 예 C<sub>max</sub>는 네튜피탄트를 투여 한 대상 내에서 대략 1.7배 증가하였다. 2-4일 차에 텍사메타손 C<sub>min</sub>은 각각 네튜피탄트 100, 300 및 450 mg을 동시 투여와 함께 대략 2.8, 4.3 및 4.6배 증가하였다. 이것은 네튜피탄트 및 텍사메타손의 동시 투여가 텍사메타손의 생물학적 이용 가능성을 강화하고 텍사메타손의 더 나은 치료 창문을 제공한다는 것을 분명히 보여준다.

#### [0119] 실시예 4: 네튜피탄트 PET 수용체 점유 연구

[0120] 이것은 인간 뇌의 NK<sub>1</sub> 수용체의 점유 정도를 조사하고, 네튜피탄트의 혈장 농도와 NK<sub>1</sub> 수용체 점유 (RO) 간의 관계를 결정하기 위해, 네튜피탄트 (100, 300 또는 450 mg)의 단일 투여량을 받는 6인의 건강한 남성 지원자 (투여량 수준당 2인)에서의 트레이서(tracer)로서 11C-GR205171를 사용하는 무작위의, 개방형-라벨, 양전자 방사 단층 촬영 (PET) 연구이다.

[0121] 예상된 C<sub>max</sub> (투여 6시간 후)에 가까운 참여한 높은 NK<sub>1</sub>-RO (90% 더 높은)는 단일 경구 투여량으로서 네튜피탄트 300 mg을 받은 1인 및 450 mg을 받은 2인인 6인 중 3인의 대상에서, 선조체, 후두 피질, 전두 피질 및 전측 대상회에 도달하였다.

[0122] 모든 투여량은 상대적으로 NK<sub>1</sub> 수용체 차단의 긴 기간을 나타냈고 시간이 흐름에 따른 감소는 투여량에 의존하였다. 100 mg 투여량 그룹에서, 투여 96시간 후에 6개 중 4개 부위에서 여전히 70%를 넘는 평균의 NK<sub>1</sub>-RO를 가졌다. 가장 높은 투여량 그룹(450 mg)에서, 투여 96시간 후에 6개 중 5개 부위에서 80% 또는 더 높은 평균 NK<sub>1</sub>-RO를 가졌다. 투여량 그룹 (100 mg, 300 mg 및 450 mg)에 대한 결과 비교는 일정했으나 네튜피탄트 투여량 증가와 함께 NK<sub>1</sub>-RO의 작은 증가를 나타냈다. (도 5)

#### [0123] 실시예 5: 임상의 효능 연구

[0124] CINV 환자 집단에서 경구 팔로노세트론과 함께 사용된 네튜피탄트에 대한 투여량 배당 정보를 얻기 위해 2기 실험은 팔로노세트론 단독 및 텍사메타손과 비교하여 팔로노세트론 및 텍사메타손과 조합된 네튜피탄트의 3개의 단일 투여량을 평가하였다.

[0125] 연구의 대상은 높은 구토유발성 화학요법 (HEC)-유발의 오심 및 구토의 예방을 위한, 경구 팔로노세트론과 조합되고 텍사메타손과 함께 제공된 네튜피탄트의 3개의 단일 경구 투여량, 대 텍사메타손 (네튜피탄트 없음)과 함께 제공된 경구 팔로노세트론-단독의 효능과 안전성을 비교하였다. IV 온단세트론 및 텍사메타손과 함께 제공된 FDA-승인의 경구 아프레피탄트 식이요법은 탐구의 목적으로 활성 비교측정기로서 연구에 포함하였다. FDA-승인의 경구 팔로노세트론 0.5 mg 투여량을 이 연구의 각각의 적용가능한 치료 그룹에 적용하였다.

[0126] 이것은 다중심, 무작위화된, 이중-맹검, 이중-인체모형, 상응 그룹, 계층화된 연구이다. 자격이 있는 환자를 다음의 치료 그룹 중 하나로 무작위화하였다 (성별에 따라 계층화됨):

[0127] 그룹 1 -1일 차에 경구 팔로노세트론 0.5 mg (경구 텍사메타손과 함께 표준 식이요법: BID 1일 차에 20 mg 및 2일 차에서 4일 차에 8 mg)

[0128] 그룹 2 -1일 차에 경구 네튜피탄트 100 mg과 경구 팔로노세트론 0.5 mg (경구 텍사메타손과 함께 조정된 식이요법\*: 1일 차에 12 mg 및 2일 차에서 4일 차에 매일 8 mg)

[0129] 그룹 3 - 1일 차에 경구 네튜피탄트 200 mg과 경구 팔로노세트론 0.5 mg (경구 텍사메타손과 함께 조정된 식이요법\*: 1일 차에 12 mg 및 2일 차에서 4일 차에 매일 8 mg)

[0130] 그룹 4 - 1일 차에 경구 네튜피탄트 300 mg과 경구 팔로노세트론 0.5 mg (경구 텍사메타손과 함께 조정된 식이요법\*: 1일 차에 12 mg 및 2일 차에서 4일 차에 매일 8 mg)

[0131] 그룹 5 - 경구 아프레피탄트 125 mg과 IV 온단세트론 32 mg (둘 다 1일차에) 그 다음 2일 차 및 3일 차에 경구 아프레피탄트 80 mg (모두 경구 텍사메타손과 함께 조정된 식이요법: 1일 차에 12 mg 및 2일 차에서 4일 차에 매일 8 mg)

[0132] 또한, 그룹 6은 Grunberg 등의, Support Cancer Care (2009) 17:589-594에 기록된 결과에 기초하여, 비교 목적으로 분석을 추가하였다:

[0133] 그룹 6 - 경구 아프레피탄트 285 mg과 경구 텍사메타손 20 mg과 팔로노세트론 i.v. 0.2 mg (모두 1일 차에) 그 다음 경구 아프레피탄트 80 mg

[0134] 첫 번째 효능 종점은 (구토 유발의 에피소드 없음, 구제 의약 없음으로 정의됨) 높은 구토유발성 화학요법 투여의 시작 후 120시간 내 완전한 반응률이었다. 두 번째 효능 종점은 다음과 같다:

[0135] · 0-24 시간 간격 (급성기) 동안; 및 25-120 시간 간격 (지연기) 동안 완전한 반응;

[0136] · 0완전한 보호 (구토증 없음, 구제 치료요법 없음, 심한 오심 없음으로 정의됨); 총 제어 (구토증 없음, 구제 치료요법 업음 및 오심 없음을 정의됨); 오심 없음 (최고 VAS <5 mm); 심한 오심 없음 (최고 VAS <25 mm); 구제 의약 없음; 구토증 없음. 이러한 종점은 급성기 및 지연기, 0-120 시간 간격으로 (전체 기간) 평가하였다.

[0137] · 첫 번째 구토유발성 에피소드에 대한 시간, 첫 번째 구제 의약에 대한 시간, 치료 실패에 대한 시간 (어느 것이 먼저 일어나든지, 첫 번째 구토유발성 에피소드 또는 첫 번째 구제 의약에 대한 시간에 기초함);

[0138] · 전체 기간, 급성기 및 지연기에 대한 오심의 극심함; · 각각 24 시간 간격으로 VAS의 수단에 의한 항-구토유발증 치료요법으로 환자의 세계적 만족.

[0139] 완전한 반응률은 표 5에 요약되어 있다. 시스플라틴 투여의 시작 후에 0-120시간에 걸쳐 완전한 반응을 한 환자의 퍼센트는 팔로노세트론 단독 그룹에서 76.5%였고 네튜피탄트 100 mg, 200 mg, 및 300 mg 그룹 각각 87.4%, 87.6%, 및 89.6%였다. 팔로노세트론-단독과의 차이는 10% (10.9% 내지 13.2%)보다 더 컸다. 네튜피탄트의 모든 투여량은 통계적으로 팔로노세트론 단독보다 뛰어났다 (네튜피탄트 300 mg 조합 그룹에 대해 p-값=0.004).

표 5: 전체 기간에 대한 완전한 반응률  
급성기 및 지연기: MFAS 집단

효능 종점	팔로노세트론 단독 (n=136)	팔로노세트론 + 네튜피탄트 100 mg (n=135)	팔로노세트론 + 네튜피탄트 200 mg (n=137)	팔로노세트론 + 네튜피탄트 300 mg (n=135)	아프레피탄트 석이요법 (N=134)
CR, 전체 기간, 0-120시간					
환자의 퍼센트	76.5	87.4	87.6	89.6	86.6
팔로노세트론 단독과 차이 (%)		10.9	11.1	13.2	10.1
p-value (*)		0.018	0.017	0.004	0.027
CR, 급성기 Phase, 0-24시간					
환자의 퍼센트	89.7	93.3	92.7	98.5	94.8
팔로노세트론 단독과 차이 (%)		3.6	3.0	8.8	5.1
p-값 (*)		0.278	0.383	0.007	0.114
CR, 지연성기, 25-120시간					
환자의 퍼센트	80.1	90.4	91.2	90.4	88.8
팔로노세트론 단독과 차이 (%)		10.2	11.1	10.2	8.7
p-값 (*)		0.018	0.010	0.018	0.043

(\*) 기호논리학적 회귀 분석으로부터의 p-값. 사후 기호논리학적 회귀 분석으로부터의 아프레피탄트

p-값.

[0140]

[0141] 표 6은 주요 두 번째 종점에 대한 결과를 요약한다. 전체 기간에서, 각각 네튜피탄트 100 mg, 200 mg 및 300 mg 조합 그룹 내 환자의 87.4, 87.6, 및 91.1%가 구토증을 경험하지 않았던 반면, 팔로노세트론-단독 그룹 내 환자의 76.5%가 구토증을 경험하지 않았다 (모든 투여량에 대해 p<0.05).

표 6: 두 번째 효능의 요약  
결과: 환자의 퍼센트, MFAS 집단

효능 종점	팔로노세트론 단독 (n=136)	팔로노세트론 + 네트피坦트 100 mg (n=135)	팔로노세트론 + 네트피坦트 200 mg (n=137)	팔로노세트론 + 네트피坦트 300 mg (n=135)	아프레피坦트 식이요법 (N=134)	팔로노세트론 + 아프레피坦트 285 mg (N=41) **
<b>구토증 없음</b>						
전체 기간	76.5	87.4*	87.6*	91.1*	87.3*	
급성기	89.7	93.3	92.7	98.5*	94.8	
지연성기	80.1	90.4*	91.2*	91.9*	89.6*	
<b>구제 의약 없음</b>						
전체 기간	95.6	97.8	100	98.5	97.8	
급성기	97.8	99.3	100	100	100	
지연성기	97.1	97.8	100	98.5	97.8	
<b>오심 없음</b>						
전체 기간	50.7	54.8	62.0	61.5	58.2	32
급성기	75.0	72.6	77.4	80.0	77.6	59
지연성기	53.7	59.3	65.0	68.1*	60.4	41
<b>심한 오심 없음</b>						
전체 기간	79.4	80.0	86.1	89.6*	85.8	56
급성기	93.4	94.1	94.2	98.5*	94.0	79
지연성기	80.9	81.5	89.6*	90.4*	88.1	59
<b>총 제어</b>						
전체 기간	50.0	54.8	61.3	59.3	56.0	
급성기	71.3	71.9	76.6	80.0	74.6	
지연성기	52.2	59.3	65.0*	65.9*	58.2	
<b>완전한 반응</b>						
전체 기간	69.9	76.3	80.3*	83.0*	78.4	51
급성기	87.5	89.6	88.3	97.0*	89.6	76
지연성기	73.5	80.0	87.6*	84.4*	82.1	66

\* 팔로노세트론-단독과 비교한 p-값 <0.05: 사후 분석에 의해 계산된 아프레피坦트 비교 p-값

\*\* Grunberg 등의. Support Cancer Care (2009) 17:589-594에 기록된 바와 같음

[0142]

[0143]

#### 실시예 7: 아프레피坦트 투여 식이요법의 비교 결과

[0144]

다음의 표 8은 아프레피坦트에 대한 FDA 승인된 처방 정보에 기술된 바와 같은, 아프레피坦트 투여 식이요법에 대한 판찰된 결과를 기록하고, 다른 것들 가운데, 아프레피坦트가 오심에 대해 의미있는 효과가 없다는 것을 입증한다. 표 7은 투여 식이요법을 기록한다:

표 7

치료 식이요법	1일차	2일에서 4일차
아프레피坦트	아프레피坦트 125mg PO 택사메타손 12mg PO 온단세트론 32mg I.V.	매일 아프레피坦트 80mg PO (2일차 및 3일차에 만) 매일 택사메타손 8mg PO (아침)

[0145]

표 8

치료에 반응하는 높은 구토유발의 화학요법을 받는 환자의 퍼센트

연구 1에 대한 그룹 및 시기 - 사이를 1

종점	아프레페단트 석이요 법 (N=260) <sup>†</sup> %	표준 치료요법 (N=261) <sup>†</sup> %	p-값
<b>첫 번째 종점</b>			
<b>완전한 반응</b>			
전체 기간 <sup>‡</sup>	73	52	<0.001
미리 지정된 기타 종점			
<b>완전한 반응</b>			
급성기 <sup>§</sup>	89	76	<0.001
지연기	75	56	<0.001
<b>완전한 보호</b>			
전체 기간	63	49	0.00
급성기	85	75	NS
지연기	66	52	<0.001
<b>구토증 없음</b>			
전체 기간	78	55	<0.001
급성기	90	79	0.001
지연기	81	59	<0.001
<b>오심 없음</b>			
전체 기간	48	44	NS <sup>**</sup>
지연기	51	48	NS <sup>**</sup>
<b>신한 오심 없음</b>			
전체 기간	73	66	NS <sup>**</sup>
지연기	75	69	NS <sup>**</sup>

<sup>†</sup>N 시스플라틴, 연구 약물을 복용하고 적어도 1회의 치료-후 효능 평가를

받은 (18세 이상의) 환자 수.

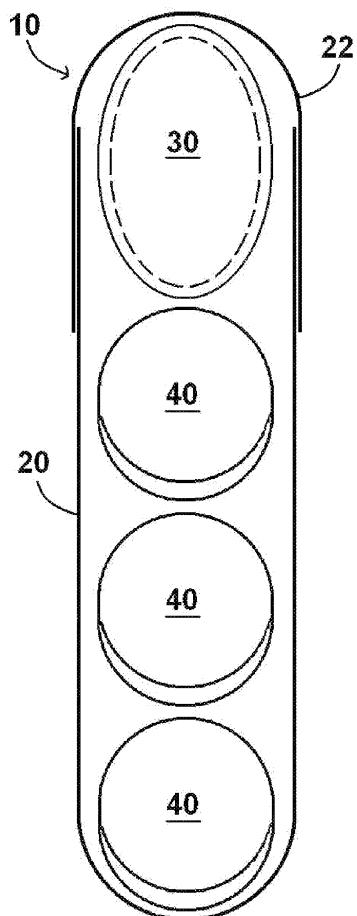
<sup>‡</sup>전체 기간: 시스플라틴 치료-후 0 내지 120시간.<sup>§</sup>급성기: 시스플라틴 치료-후 0 내지 24시간.

[0147] 지연기: 시스플라틴 치료-후 25 내지 120시간.

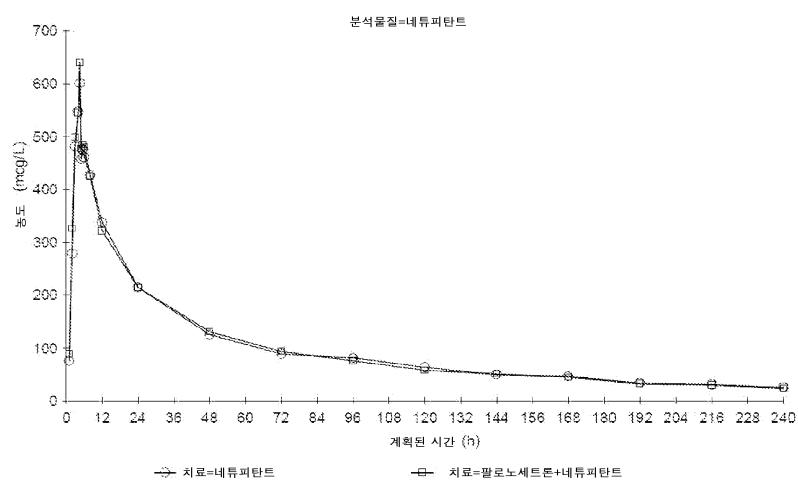
[0148] 이 출원을 통틀어, 다양한 공보가 참고되었다. 그 전체 내의 이러한 공보의 개시는 본 발명에 존재하는 기술의 상태를 더 충분히 기술하기 위해 이 출원 내에 참고문헌으로서 병합된다. 본 발명의 범위 또는 사상에서 벗어남 없이 다양한 변형 및 변화가 본 발명 내에서 이루어질 수 있다는 것이 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명의 다른 구체예는 명세서에 개시된 본 발명의 상세한 설명 및 실시를 고려함으로써 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 다음의 청구항에 의해 나타내어지는 본 발명의 진정한 범위 및 사상과 함께, 상세한 설명 및 실시예는 단지 예시로서 고려되는 것이다.

## 도면

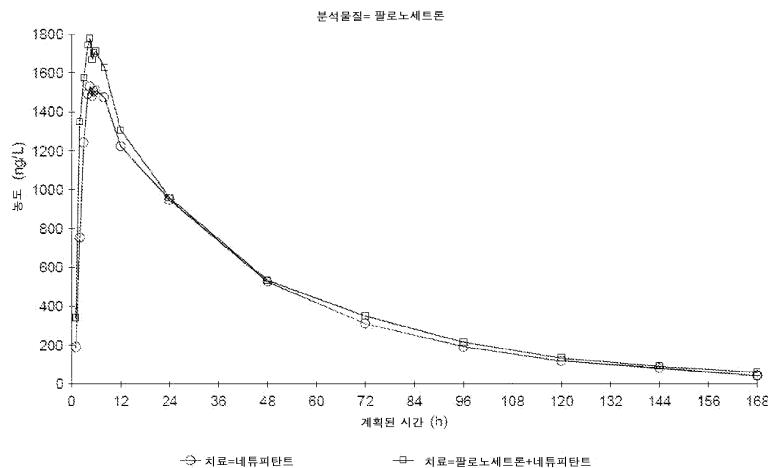
## 도면1



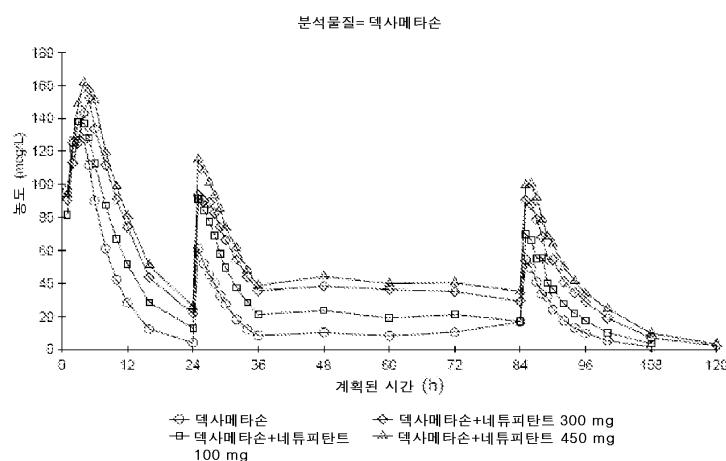
## 도면2



### 도면3

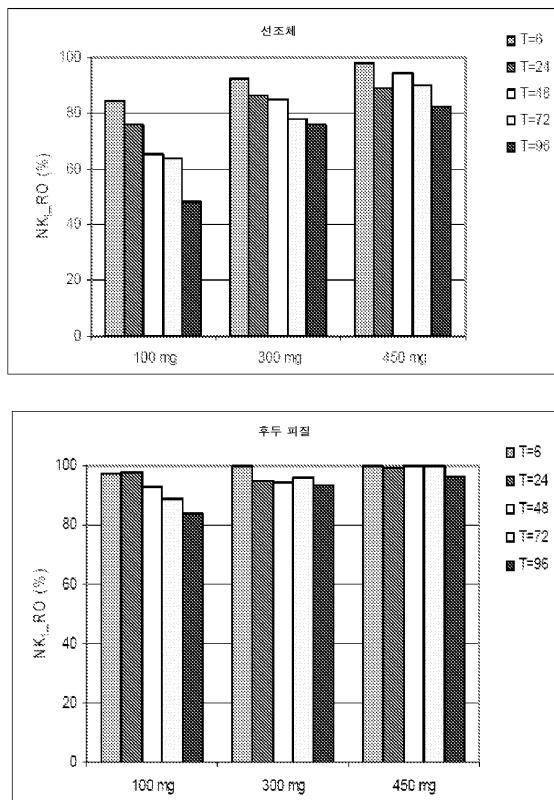


### 도면4



네튜피탄트의 동시 투여가 있는 경우 및 없는 경우  
덱사메타손 평균 혈장 농도 대 시간

## 도면5



100, 300 및 450 mg 네튜피탄트의 단일 경구 투여 (각각 투여량에 대해 N=2) 6, 24, 48, 72 및 96 시간 후 얻어진 평균 뉴로ки닌 1 수용체 침유 (NK<sub>1</sub>-RO) , 선조체 및 후두피질에서 PET 연구

## 【심사관 직권보정사항】

## 【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 10

## 【변경전】

네튜피탄

## 【변경후】

네튜피탄트