



공개특허 10-2019-0111993



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0111993
(43) 공개일자 2019년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/40 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7023506
(22) 출원일자(국제) 2018년02월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년08월09일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2018/050374
(87) 국제공개번호 WO 2018/146490
국제공개일자 2018년08월16일
(30) 우선권주장
1702250.0 2017년02월10일 영국(GB)

(71) 출원인
아카시아 파마 리미티드
영국 캠브리지 씨비22 4큐에이치 덕스포드 로이스
톤 로드 더 오피셔즈 메스
(72) 발명자
길버트 줄리안 클라이브
영국 씨비22 7지지 캠브리지셔 할스톤 할스톤 밀
아카시아 파마 리미티드
그리스트우드 로버트 월리엄
영국 씨비22 7지지 캠브리지셔 할스톤 할스톤 밀
아카시아 파마 리미티드
폭스 가브리엘
영국 씨비22 7지지 캠브리지셔 할스톤 할스톤 밀
아카시아 파마 리미티드
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 수술 후 오심 및 구토의 구제 치료

(57) 요 약

아미설프라이드는 환자의 수술 후 오심 및/또는 구토의 치료에 유용하며, 여기에서 상기 환자는 수술 후 오심 및/또는 구토에 대한 예방 약물을 이미 투여받았고, 아미설프라이드의 투여량은 7.5 mg 내지 15 mg이다.

(52) CPC특허분류
A61P 1/08 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 수술 후 오심 및/또는 구토의 치료에 사용하기 위한 아미설프라이드로서, 상기 환자는 수술 후 오심 및/또는 구토에 대한 예방 약물을 이미 투여받았으며, 아미설프라이드의 투여량이 7.5 mg 내지 15 mg인 아미설프라이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 아미설프라이드의 투여량이 10 mg인 아미설프라이드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 예방 약물이 아미설프라이드가 아닌 것인 아미설프라이드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 예방 약물이 도파민-2(D₂) 길항제가 아닌 것인 아미설프라이드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 예방 약물이 5HT₃ 길항제, 코르티코스테로이드, 항히스타민제(H1), 항콜린제, H₂ 길항제 또는 NK₁ 길항제로부터 선택되는 항구토제인 아미설프라이드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 항구토제와 조합하여 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 투여되는 아미설프라이드.

청구항 7

제6항에 있어서, 다른 항구토제가 5HT₃ 길항제, NK₁ 길항제 또는 스테로이드인 아미설프라이드.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 다른 항구토제가 텍사메타손, 온단세트론, 그라니세트론, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 네투피탄트 또는 롤라피탄트인 아미설프라이드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 라세미체(racemate)의 형태인 아미설프라이드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 정맥 내 경로를 통해 투여되는 아미설프라이드.

청구항 11

환자의 수술 후 오심 및/또는 구토를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 아미설프라이드를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 환자는 수술 후 오심 및/또는 구토에 대한 예방 약물을 투여받았으며, 아미설프라이드의 투여량이 7.5 mg 내지 15 mg인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 추가 특징 중 어느 하나를 갖는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 수술 후 오심 및/또는 구토(postoperative nausea and/or vomiting; PONV)의 치료에서의 아미설프라이드의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] PONV는 모든 수술 환자 중 약 30% 및 고위험 환자 중 70%에서 나타나는 병태이다. PONV에 대한 위험 인자는 수술 유형, 성별, 흡연 이력, PONV 또는 멀미 이력, 수술 시간, 휘발성 마취제의 사용 및 오피오이드 진통제 사용을 포함한다. 통상적으로, 여성이 남성보다 PONV에 더 잘 걸리며, 비흡연자 및 이전에 PONV 또는 멀미를 경험한 사람들이 PONV에 더 잘 걸린다.

[0003] PONV는 환자 및 의료인에게 중요한 문제이다. 이것은 종종 수술 후 통증 이상으로 환자가 가장 두려워하는 합병증으로 평가되며, 따라서 불안 및 환자의 고통에 크게 기여한다. PONV는 입원 환자의 퇴원을 지연시키거나 입원 절차 후 재입원을 초래할 수 있으며, 외래 환자에게 입원을 요구할 수 있다. 이는 상당한 경제적 및 사회적 영향을 갖는다. 병원에서 얻은 내성 감염의 비율이 증가함에 따라, 이는 또한 임상 결과에 영향을 주는 것으로 바뀔 수 있다.

[0004] 많은 메커니즘, 가장 중요하게는 장관벽으로부터 세로토닌의 방출 및 뇌의 화학 수용체 자극대의 활성화가 PONV에 관련되어 있다. 그 결과, 몇 가지 상이한 수용체가 PONV에 관여하고 약물 치료를 위한 유효 표적에 해당하는 것으로 보인다. 그 중에서도 가장 중요한 것은 세로토닌성 $5HT_3$ 및 도파민성 D_2 및 아마도 D_3 수용체이다.

[0005] 중등도 및 고위험 환자에게 예방적 항구토제를 일상적으로 사용함에도 불구하고, $5HT_3$ 길항제 및 코르티코스테로이드의 현재 표준 치료를 받고 있는 환자에서도 PONV는 사례의 약 30% 내지 40%에서 여전히 발생하고, 효과적이고 안전한 추가 치료제, 특히 상이한 작용 메커니즘을 갖는 치료제에 대한 요구가 여전히 크다.

[0006] 항구토제로서의 아미설프라이드의 사용은 2010년 3월 11일에 출원된 영국 특허 명세서 GB 1004020.2의 우선권을 주장하는 2011년 9월 15일에 공개된 WO2011/110854에 기술되어 있다. 상기 문헌들 둘 다는 본 발명에 그 전체가 포함되어 있다.

[0007] 다기관, 이중 맹검, 무작위, 투여량 범위 II상 임상시험(출원인에 의해 수행됨)에서, PONV를 앓을 위험이 중등도 내지 고도인 성인 수술 환자(예방)에게 아미설프라이드를 1 mg, 5 mg, 및 20 mg의 투여량으로 정맥 내 투여하였고, 제4 군은 위약을 투여받았다. PONV의 발병률은 모든 아미설프라이드 군에서 낮았고, 위약 군(69%)과 비교하여, 1 mg 군(48%, $p<0.05$) 및 5 mg 군(40%, $p<0.01$)에서 유의적으로 낮았다. 이는 PONV의 발병률을 평가할 때 5 mg이 U자형 용량 반응 곡선의 바닥 또는 그 근처에 있음을 시사한다.

[0008] 본 출원인에 의해 수행되고, PONV를 앓을 위험이 중등도 내지 고도인 626명의 성인 수술 환자(예방)를 포함하는, 두 차례의 다기관, 이중 맹검, 무작위, 위약 대조 III상 임상시험에서, 위약 군에서 59%($p<0.01$)인 것과 비교하여, 아미설프라이드를 5 mg 투여받은 군에서 PONV의 발병률이 48%로 성공적으로 감소되었다.

[0009] 역시 본 출원인에 의해 수행되고, PONV를 앓을 위험이 높은 1,147명의 평가가능한 성인 수술 환자(예방)를 포함하는, 다기관, 이중 맹검, 무작위, III상 임상시험에서, 표준 항구토제와 조합한 위약을 투여받은 군에서의 53%($p<0.001$)와 비교하여, 표준 항구토제와 조합한 아미설프라이드를 5 mg 투여받은 군에서 PONV의 발병률이 42%로 성공적으로 감소되었다.

[0010] 본 출원인에 의해 수행된 다른 임상시험에서, 사전 예방치료를 받지 않은 환자에서 PONV의 치료에 대하여 5 mg 및 10 mg의 아미설프라이드 투여량을 위약과 비교하였다. 임상 효능 면에서 5 mg과 10 mg 투여량 사이에 차이가 없었으며, 이는 두 투여량 모두 U자형 용량 반응 곡선의 평탄역에 있음을 시사한다. 두 투여량 모두 PONV의 치료에 있어서 위약보다 현저히 우수하였다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 출원인에 의해 수행된 PONV에 대한 구제 치료(즉 PONV에 대하여 사전 예방치료를 받았으나 예방치료에도 불구하고 차후에 PONV로 고통받은 환자에 대한)로서의 아미설프라이드의 연구 결과에 기반한다. 예상된 바와 같이, (구토 에피소드 및/또는 오심 에피소드 중 어느 하나 후) PONV의 구제 치료로서 아미설프라이드가 효과적이라고 밝혀졌지만, 데이터를 상세히 분석했을 때, 놀랍게도 PONV 구제 치료로서 아미설프라이드를 10 mg 투여하는 것이 아미설프라이드를 5 mg 투여하는 것보다 더 효과적이라는 것이 밝혀졌다. 특

히 앞서 기술된 임상시험의 결과(두 투여량 사이에 차이가 없다는 것을 시사함)를 고려했을 때, 이는 완전히 예상치 못했던 것이었다.

[0012] 제1 측면에 따르면, 아미설프라이드는 환자의 수술 후 오심 및/또는 구토의 치료에 유용하며, 여기에서 환자는 수술 후 오심 및/또는 구토에 대한 예방 약물을 이미 투여받았으며, 아미설프라이드의 투여량은 7.5 mg 내지 15 mg이다.

[0013] 제2 측면에 따르면, 환자의 수술 후 오심 및/또는 구토의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 환자에게 아미설프라이드를 투여하는 단계를 포함하며, 여기에서 환자는 수술 후 오심 및/또는 구토에 대한 예방 약물을 투여받았으며, 아미설프라이드의 투여량은 7.5 mg 내지 15 mg이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 아미설프라이드는 단일 키랄 중심을 가지며 2개의 거울상 이성질체, 즉 (S)-아미설프라이드 및 (R+)-아미설프라이드가 존재한다. 라세미체(racemate) 또는 (R+)-거울상 이성질체를 실질적으로 포함하지 않는 (S)-아미설프라이드를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 거의 모든 치료 활성이 (S)-거울상 이성질체에서 확인되는 것으로 보고되었으며, 따라서 이 거울상 이성질체를 사용한다는 것은 라세미체와 비교하여 투여량을 적어도 50%(예컨대, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%, 또는 50% 내지 60%, 60% 내지 70%, 70% 내지 80%, 또는 80% 내지 90%) 감소시킬 수 있다는 것을 의미한다.

[0015] 아미설프라이드의 라세미(racemic) 혼합물 또는 라세미체는 아미설프라이드가 (S)-아미설프라이드 및 (R+)-거울상 이성질체 모두를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 라세미 혼합물은 40% 내지 60%의 (S)-아미설프라이드 및 60% 내지 40%의 (R+)-거울상 이성질체를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 라세미 혼합물은 약 50%의 (S)-아미설프라이드 및 약 50%의 (R+)-거울상 이성질체를 포함할 수 있다.

[0016] (R+)-거울상 이성질체를 실질적으로 포함하지 않는 (S)-아미설프라이드는 10% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 또는 1% 미만의 (R+)-거울상 이성질체를 포함한다. 예를 들어, (R+)-거울상 이성질체를 실질적으로 포함하지 않는 (S)-아미설프라이드는 2% 미만 또는 1% 미만의 (R+)-거울상 이성질체를 포함한다.

[0017] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 수술 후 오심 및/또는 구토(PONV)는 당업계의 통상적인 의미를 갖는다. 하나 이상의 구토 에피소드(구토(vomiting) 및/또는 구역질(retching)) 또는 구토 욕구(오심)의 발생을 의미하는 것으로 해당 분야에 잘 알려져 있으며, 이는 수술 절차 후에 발생한다. 구역질은 구토와 동일한 생리학적 메커니즘을 포함하지만, 닫힌 성문(glottis)에 대하여 나타난다. PONV는 수술 절차 종료 후 48시간의 기간 내에 나타나는 오심 및/또는 구토로서 정의될 수 있다. PONV는 수술 절차 종료 후 24시간의 기간 내에 나타나는 오심 및/또는 구토로서 정의될 수 있다.

[0018] 본원에 사용된 바와 같이, "구토 에피소드(episode of emesis)"는 구토의 발생 및/또는 구역질의 발생이 나타나는 일을 의미한다.

[0019] 본원에 사용된 바와 같이, "오심 에피소드(episode of nausea)"는 오심의 발생이 나타나는 일을 의미한다. 이는 구토 욕구를 알리는 또는 항구토제 투약을 요청하는 환자에 의해 나타날 수 있다.

[0020] 본원에 사용된 바와 같이, "수술 절차"는 당업계의 통상적인 의미를 갖는다. 이는 바람직하게는 전신 마취제, 예컨대 전신 흡입 마취제의 투여를 포함한다. 상기 절차는 전신 마취 하에서의 선택 수술(개방 또는 복강경 기술)일 수 있다. 마취 유도에서 발관(extubation)까지 적어도 1시간 동안 지속되도록 일정을 잡는 것이 바람직하다. 발관 전, 상처가 봉합된다.

[0021] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "수술 절차의 종료"는 당업계의 통상적인 의미를 가지며 숙련가에 의해 이해된다. 이는 보통 수술 종료 시의 상처의 봉합과 일치한다.

[0022] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약" 또는 "대량"은, 숫자 값(예컨대 5, 10%, 1/3)과 같이 사용되는 경우, 그 수보다 작거나 클 수 있는 숫자 값의 범위를 의미한다. 예를 들어, "약 5"는 5보다 10%, 5%, 2%, 또는 1% 작거나 큰 숫자 값의 범위, 예컨대 4.5 내지 5.5, 또는 4.75 내지 5.25, 또는 4.9 내지 5.1, 또는 4.95 내지 5.05의 범위를 의미한다. 일부 예에서, "약 5"는 5보다 2% 또는 1% 작거나 큰 숫자 값의 범위, 예컨대 4.9 내지 5.1 또는 4.95 내지 5.05의 범위를 의미한다.

[0023] 본 발명의 한 측면에서, 아미설프라이드의 투여량은 7.5 mg 내지 15 mg이다. 바람직하게는, 아미설프라이드의 유효량(즉 투여량)은 아미설프라이드 8 mg 내지 15 mg, 더 바람직하게는 8.5 mg, 9 mg 또는 9.5 mg 내지 15 mg

을 포함한다. 또한 아미설프라이드의 투여량은 7.5 내지 14.5, 14, 13.5, 13, 12.5, 12, 11.5, 11 또는 10.5일 수 있다. 상기 범위의 전술한 임의의 경계값은 서로 조합될 수 있다. 바람직하게는, 투여량은 아미설프라이드 8 mg 내지 12 mg, 더 바람직하게는 9 mg 내지 12 mg, 가장 바람직하게는 약 10 mg이다. 가장 바람직하게는, 투여량은 10 mg이다. 바람직하게는, 아미설프라이드는 라세미 혼합물의 형태이다.

[0024] 바람직하게는, 아미설프라이드는 단회 일일 투여량으로서 투여된다.

[0025] 바람직하게는, 아미설프라이드는 라세미체로서 투여된다. S-거울상 이성질체로서 투여되는 경우, 이에 따라 투여량이 변경될 수 있다(예컨대 반감될 수 있다).

[0026] 본 발명에 따르면, 아미설프라이드는 PONV의 "치료"에 사용된다. 이는 환자가 이미 (앞서 정의된 바와 같은) PONV를 앓고 있음을 의미한다. 또한 본 발명에 따르면, 환자는 PONV에 대한 예방 약물을 이미 투여받았다. 따라서, 정의에 따르면, PONV 예방은 성공하지 못하였다.

[0027] 본 발명에 따른 PONV "예방"은 PONV 치료 전 실시된다. "예방 약물"은 PONV를 예방할 의도/목적으로 투여되는 약물을 의미한다. 적합한 약물은 당업계의 숙련가에게 공지되어 있다. 예는 아래에 주어진다.

[0028] 아미설프라이드를 다른 항구토제(즉 아미설프라이드가 아닌 것)와 조합하여 투여하는 것이 이로울 수 있다. "다른 항구토제"는 바람직하게는 항구토제의 다른 부류로부터의 것이며, 이는 효능의 추가적인 이익을 더할 수 있다. 따라서, 바람직하게는, 상이한 항구토제는 D_2 길항제가 아니다. 이는 스테로이드(가장 바람직하게는 텍사메타손), 5HT₃ 길항제(온단세트론, 그라니세트론 및 팔로노세트론을 포함하지만 이에 한정되지 않음), 및 아프레피탄트, 네투피탄트 또는 롤라피탄트와 같은 NK₁ 길항제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 아미설프라이드는 D_2 및 5HT₃ 둘 다의 특성을 갖는 메토클로프라마이드와 조합될 수 있다. 바람직하게는, 다른 항구토제는 온단세트론, 그라니세트론 또는 텍사메타손이다. 아미설프라이드는 하나 이상(예컨대 2개 또는 3개)의 상이한 항구토제와 조합될 수 있다. 약물의 다른 부류는 임의의 적절한 투여 경로(예를 들어, 경구, 정맥 내 또는 근육 내와 같은 그 약물에 전형적인 투여 경로를 통해)를 통해 투여될 수 있다. 일부 예에서, 약물의 다른 부류는 수술 종료로부터 6시간 이내에 투여될 수 있다. 다른 예에서, 약물의 다른 부류는 수술의 종료로부터 6시간 후에 투여될 수 있다.

[0029] 예방 약물은 바람직하게는 수술 절차 종료 전에 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 수술 절차 약 4시간 전부터 시작하여 상처 봉합/수술 종료 시간까지의 기간에 예방 약물이 투여되었다. 바람직하게는 예방 약물이 상처 봉합/수술 종료시보다 늦지 않게 투여되며, 더 바람직하게는 예방 약물이 마취 시(그리고 더 바람직하게는 마취 유도 시) 투여된다.

[0030] 본 발명에 사용하기에 적합한 많은 예방 약물이 있으며, 이들은 당업계의 숙련가에게 잘 공지되어 있다. 특정 예방 약물은, 예를 들어, 나이 및 체중, 또는 환자가 특정 다른 약물을 복용하고 있는지 여부와 같은 상이한 인자에 기반하여 선택될 수 있다. 바람직하게는, 예방 약물은 아미설프라이드가 아닌 항구토제이다. 더 바람직하게는, 예방 약물은 도파민-2(D_2) 길항제가 아니다.

[0031] 일부 실시양태에서, 예방 약물은 5HT₃ 길항제, 코르티코스테로이드, 항히스타민제(H₁), 항콜린제, H₂ 길항제 또는 NK₁ 길항제로부터 선택된 항구토제이다. 예방 약물은 앞서 제시된 항구토제 중 임의의 것으로부터 선택될 수 있다(즉 병용 요법).

[0032] 5HT₃ 길항제는 온단세트론, 그라니세트론, 팔로노세트론, 트로피세트론 또는 돌라세트론일 수 있다. 바람직하게는 온단세트론, 그라니세트론 또는 팔로노세트론이다. 더 바람직하게는 온단세트론이다. 코르티코스테로이드는 텍사메타손, 히드로코르티손, 베타메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론일 수 있다. 바람직하게는 텍사메타손이다. 항히스타민제(H₁)는 디멘히드리네이트, 히드록사진, 디펜히드라민, 프로메타진, 시클리진 또는 메클리진일 수 있다. 항콜린제는 스코폴라민/히코신일 수 있다. H₂ 길항제는 파모티딘일 수 있다. NK₁ 길항제는 아프레피탄트일 수 있다. D_2 길항제가 예방 항구토제로서 사용되는 경우, 이는 할로페리돌, 드로페리돌 또는 돔페리돈일 수 있다.

[0033] 앞서 제시된 상이한 항구토제의 통상적 투여량은 당업계의 숙련가에게 공지되어 있다. 예를 들어, 온단세트론은 통상적으로 투여량이 2 mg 내지 20 mg, 또는 2 mg 내지 15 mg, 또는 약 10 mg 또는 약 4 mg이다. 그라니세트론의 경우, 투여량은 통상적으로 1 mg 내지 3 mg, 예컨대 1 mg이다. 텍사메타손의 경우, 통상적 투여량은 4 mg 내

지 20 mg, 예컨대 4 mg이다.

[0034] 본 발명에 따른 사용을 위한 아미설프라이드는 동봉되는 사용 설명서와 함께 판매용으로 포장될 수 있다. 사용 설명서(약물 표지)는 바람직하게는, 치료할 환자는 수술 절차를 받았어야 하고, 이들이 성공적이지 못한 PONV에 대한 사전 예방(즉 구제 치료)을 받은 환자 군으로부터 선택되어야 한다고 명시한다. 이들은 또한 바람직하게는 아미설프라이드의 투여량이 10 mg이라고 명시한다.

[0035] 본 발명에 사용하기 위한 아미설프라이드는 바람직하게는 정맥 제제(및 정맥 내 투여를 의도한 것)로 제제화된다. 아미설프라이드는 염, 수화물 또는 용매화물의 형태일 수 있다. 염은 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 무기 또는 유기 산으로부터 유래되는 산 부가 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, p-톨루엔술포네이트, 포스페이트, 술페이트, 퍼클로레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 시트레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 락테이트, 옥살레이트, 타르트레이트 및 벤조에이트를 포함한다.

[0036] 염은 또한 염기로 형성될 수 있다. 이러한 염은 무기 또는 유기 염기로부터 유래된 염, 예컨대 나트륨 및 칼륨 염과 같은 알칼리금속 염 및 마그네슘 및 칼슘 염과 같은 알칼리토금속 염, 및 모르폴린, 피페리딘, 디메틸아민 및 디에틸아민 염과 같은 유기 아민 염을 포함한다.

[0037] 본 발명에 사용하기 위한 아미설프라이드의 정맥 제제는 멸균 주사용 수성 또는 비수성(예컨대 유성) 용액 또는 혼탁액의 형태일 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 혼탁액, 예컨대 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비이를 및 용매 중에는 물, 포스페이트 완충 용액, 링거액(Ringer's solution) 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유를 용매 또는 혼탁 매질로서 이용할 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 완하성 지방유(bland fixed oil)를 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 본 발명의 정맥 제제의 제조에 사용될 수 있다. 혼탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다.

[0038] 수성 혼탁액은 수성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제와의 혼합물로 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는 혼탁제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐-페롤리돈, 겸 트래거캔스 및 겸 아카시아; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 천연 유래 포스파티드, 예컨대 레시틴, 또는 산화알킬렌과 지방산의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 산화에틸렌과 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예컨대 헵타데카에틸렌옥시세탄을, 또는 산화에틸렌파, 지방산과 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌파, 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트이다. 수성 혼탁액은 또한 하나 이상의 방부제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 감미료, 예컨대 수크로오스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0039] 주사를 위한 조성물은 통상적으로 수성이며, 완충제, 예컨대 시트레이트 완충제를 포함한다. 다른 성분은 요구되지 않을 수 있다. 이러한 조성물의 pH는 예컨대 4 내지 7, 예컨대 약 5일 수 있다.

[0040] 물을 첨가하여 수성 혼탁액을 제조하는 데 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 혼탁제 및 하나 이상의 방부제와의 혼합물로 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제는 공지되어 있다.

[0041] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀션의 형태일 수 있다. 유상은 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 땅콩 오일, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 유래 겸, 예컨대 겸 아카시아 또는 겸 트래거캔스, 천연 유래 포스파티드, 예컨대 대두, 레시틴, 및 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 솔비탄 모노올레이트 및 상기 부분 에스테르와 산화에틸렌의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트일 수 있다.

[0042] 본 발명에 사용하기에 적합한 아미설프라이드의 정맥 내 단위 용량은 바람직하게는 아미설프라이드를 함유하는 단회 주사이다. 바람직한 실시양태에서, 이는 시린지 및 니들과 함께 활성 약제(들)의 바이알의 형태 또는 프리필드(prefilled) 시린지/니들 조합일 수 있다.

[0043] 일부 실시양태에서, 아미설프라이드는 비-IV 주사용 제제이다. 이는 고체 또는 액체 제제의 형태일 수 있으며, 경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 고체 제제는 정제 또는 캡슐, 용융정의 형태, 또는 분산성 분말 또는 과립(물에 첨가될 필요가 있을 수 있음)의 형태일 수 있다. 액체 제제는 수성 또는 유성 혼탁액의 형태 또는 시럽의 형태일 수 있으며, 바이알에 포장될 수 있다.

- [0044] 아미설프라이드는 약물의 직장 투여를 위해 좌제의 형태일 수 있다. 이러한 조성물은 약물과, 보통의 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체여서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 재료는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0045] 국소 전달의 경우, 경피 및 경점막 패치, 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 혼탁액이 이용될 수 있다. 설하 전달의 경우, 빠르게 용해되는 정제 제제 뿐만 아니라 앞서 기술된 많은 것들이 사용될 수 있다. 바람직한 경우 투여의 경우, 아미설프라이드는 정제, 캡슐 또는 액제로서 투여될 수 있다.
- [0046] 바람직한 실시양태에서, 아미설프라이드의 경우 단위 용량은 하나 이상의 정제, 또는 하나 이상의 캡슐의 형태이다. 아미설프라이드의 단위 용량은 블리스터 팩(blister pack)에 제공될 수 있다.
- [0047] 아미설프라이드 제제는 감미제 및 방부제와 같은 약학적으로 허용되는 부형제를 임의의 수로 함유할 수 있다.
- [0048] 본 발명에 사용하기에 적합한 아미설프라이드의 제제는 WO2011/110854에 기술되어 있다.
- [0049] 본 발명의 용도 또는 방법이 1종보다 많은 약물의 투여를 제공하는 경우, 이들은 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 이들이 함께 포장될 필요는 없다(그러나 이는 본 발명의 한 실시양태이다). 또한 이들이 동시에 투여될 필요는 없다. 본원에 사용된 바와 같이, "개별적인" 투여는 약물이 동일한 전체 투여 계획(수일을 포함할 수 있음)의 일부로서 투여되지만, 바람직하게는 같은 날에 투여되는 것을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이 "동시에"는 약물이 함께 투여되거나 단일 조성물로 제제화되는 것을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, "순차적으로"는 약물이 거의 동시에, 바람직하게는 서로 1시간 내에 투여되는 것을 의미한다.
- [0050] 구토의 발생이 나타나기 전에 예방 약물이 투여되었어야 한다. 바람직하게는 단회 예방 용량으로서 투여된다.
- [0051] 바람직하게는, 아미설프라이드는 바람직하게는 약 20초 내지 약 20분의 기간에 걸쳐 IV 주입(푸시)에 의해 투여된다. 예컨대 환자가 주사에 고통을 느끼는 경우 더 긴 주입 시간이 바람직할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미설프라이드는 약 1분 내지 15분, 1분 내지 10분, 1분 내지 5분 또는 1분 또는 2분에 걸쳐 투여된다. 아미설프라이드는 바람직하게는 단회 용량으로 투여된다.
- [0052] 아미설프라이드는 최초 구토 에피소드 후 및/또는 최초 오심 에피소드 후(예컨대 오심을 치료하기 위한 항구토제 투약을 처음 요청할 때 또는 구토 욕구를 알릴 때) 실질적으로 가능한 한 빨리 투여되어야 한다. 바람직하게는, 아미설프라이드는 최초 구토 에피소드 후 1시간 이내 및/또는 최초 오심 에피소드 후 1시간 이내에 투여된다. 더 바람직하게는, 아미설프라이드는 최초 구토 에피소드 후 30분 이내 및/또는 최초 오심 에피소드 후 30분 이내에 투여된다. 더 바람직하게는, 아미설프라이드는 최초 구토 에피소드 후 15분 이내 및/또는 최초 오심 에피소드 후 15분 이내에 투여된다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 초기 투여 후 24간 내에 아미설프라이드의 추가 용량을 투여하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 초기 투여 다음에, 제1 투여로부터 약 24시간 이내, 바람직하게는 약 12시간 이내에 적어도 하나의 추가 용량을 투여한다.
- [0054] 바람직한 실시양태에서, 환자는 인간이다.
- [0055] 다음의 연구가 본 발명을 설명한다.
- [0056] 연구 1
- [0057] 프로토콜
- [0058] 사전 예방 치료를 받은 환자에서, 확정된 수술 후 오심 및 구토의 치료로서 IV 주사에 대한 아미설프라이드의 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구를 수행하였다. 연구의 주요 목적은 사전 PONV 예방 치료를 받은 환자에서, 확정된 PONV의 치료로서 아미설프라이드 5 mg 및 10 mg의 효능을 위약과 비교하는 것이었다.
- [0059] 연구는, 수술 후 24시간의 기간 내에 PONV를 경험하였고, 사전 PONV 예방 치료를 받은, 흡입 마취의 예상 기간이 적어도 1시간인 성인 환자(18세 이상)에서 수행되었다.
- [0060] 5 mg 또는 10 mg의 아미설프라이드 투여량 또는 상응하는 위약은 약 2분에 걸쳐 느린 IV 투여에 의해 1회 투여되었다.
- [0061] 일차 효능 변수는 이분법적 변수였다: 초기 PONV 치료의 성공 또는 실패, 여기에서 성공은 연구 투약 후 30분 내지 24시간에 구토 에피소드(구토 또는 구역질)가 일어나지 않는 것 및 연구 투약 후 24시간의 기간 중 어느

때에도 항구토 구제 투약을 하지 않는 것("완전 반응")으로 정의된다.

[0062] 이차 효능 변수는 다음을 포함하였다:

[0063] · 오심의 시간 경과 척도, 예컨대 24시간까지의 기간 동안 오심 점수의 곡선하면적을 포함하는, 오심(VRS 점수 >0) 및 상당한 오심(VRS 점수 ≥ 4)의 발생 및 심각도

[0064] · 연구 투약 후 구토(구역질을 포함함)의 발생

[0065] · 항구토 구제 약물치료의 사용

[0066] · 초기 PONV 치료의 실패까지의 시간

[0067] · 수술 종료를 기준으로 한 PONV 개시 시간 및 성별을 포함하는 다양한 파라미터에 따른 성공 및 실패의 하위 분석

결과

[0069] 완전 반응(CR) 비율은 다음과 같았다:

[0070] 위약(환자 235명) 28.5%

[0071] 아미설프라이드 5 mg(환자 237명) 33.8%(p=0.109)

[0072] 아미설프라이드 10 mg(환자 230명) 41.7%(p=0.003)

결론

[0074] "구제" 치료로서 사용된 경우, 즉 환자가 성공적이지 못했던 사전 예방 치료를 받았던 경우 PONV 에피소드가 발생한 환자를 치료하기 위해 사용된 경우, 아미설프라이드를 10 mg의 투여량으로 투여하는 것이(5 mg의 투여량과 비교할 때) 유익하다. 이러한 상황에서 아미설프라이드의 10 mg의 투여량이 특히 효과적인 것으로 나타났다. 이는 마취 후 치료 병동에서의 체류 기간을 매우 유용하게 줄일 수 있고 따라서 의료인에게 유익함을 제공할 수 있다.