(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월02일
(11) 등록번호 10-2711661
(24) 등록일자 2024년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/573* (2021.01)
A61P 1/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/40 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7032393
(22) 출원일자(국제) 2016년04월11일
심사청구일자 2021년03월24일
(85) 번역문제출일자 2017년11월08일
(65) 공개번호 10-2018-0016350
(43) 공개일자 2018년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2016/050998
(87) 국제공개번호 WO 2016/162695
국제공개일자 2016년10월13일
(30) 우선권주장
1506116.1 2015년04월10일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020130045241 A*
British Journal of Anaesthesia, 11(6), 938-945, 2013.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아카시아 파마 리미티드
영국 캠브리지 씨비22 4큐에이치 덕스포드 로이스톤 로드 더 오피서즈 메스
(72) 발명자
길버트, 줄리안 클라이브
영국 하스톤 케임브리지셔 쥐비22 7쥐쥐 하스톤 밀 아카시아 파마 리미티드 내
그리스트우드, 로버트 윌리암
영국 하스톤 케임브리지셔 씨비22 7쥐쥐 하스톤 밀 아카시아 파마 리미티드 내
폭스, 가브리엘
영국 하스톤 케임브리지셔 씨비22 7쥐쥐 하스톤 밀 아카시아 파마 리미티드 내
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 9 항 심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **구역과 구토를 치료하기 위한 아미설프리드 및 추가의 구토 방지제의 병용**

(57) 요 약

키트는 대상체의 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발된 구역 및/또는 구토의 치료 또는 예방에 있어서, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용하기 위해 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량 및 급성기 구토 방지제의 적어도 1회의 투여량을 포함하는 것으로, 상기 대상체는 화학요법 또는 방사선 요법을 받고 있거나, 받아 왔고, 상기 투여 요법은 상기 또는 각각의 급성기 구토 방지제는 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되는 날과 동일한 날인 1일 째에 투여되는 것이며, 상기 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량의 투여 또는 적어도 1회의 투여는 2일 째에 투여된다. 또한, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량 및 정맥 주사용 아미설프리드의 적어도 1회의 단위 투여량을 포함하는 키트가 제공된다. 대상체의 지연기 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발된 구역 및/또는 구토의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 제제가 추가로 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/439 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/473 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
A61P 1/08 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 대상체에서 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토 (CINV/RINV)의 지연기 구역 및/또는 구토를 치료하거나 예방함에 있어서, 동시에, 개별적 또는 순차적으로 사용하기 위해, 비-정맥 주사 가능한 5 내지 15 mg 투여량의 아미설프리드 적어도 3회 투여분 및 적어도 1회의 투여량의 급성기 구토 방지제를 포함하는 키트로서,

상기 인간 대상체는 화학요법 또는 방사선 요법 치료를 받고 있거나, 받아왔고,

투여 요법은, 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되는 날과 동일한 날인 1일 째에 급성기 구토 방지제의 적어도 1회의 투여량을 정맥내 투여하고, 비-정맥 주사 가능한 5 내지 15 mg 투여량의 아미설프리드를 2일 째, 3일 째 및 4일 째에 투여하는 것을 포함하며,

상기 급성기 구토 방지제는 CINV 또는 RINV의 급성기에 사용하기 적합한 구토 방지제로서 아미설프리드 및 온단세트론 중에서 선택되고, 비-정맥 주사 가능한 5 내지 15 mg 투여량의 아미설프리드는 CINV 또는 RINV의 지연기에 사용하기에 적합한 지연기 구토 방지제이며, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 경구 제제로 투여되는 것인, 키트.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 급성기 구토 방지제는 아미설프리드의 정맥주사용 제제를 포함하는 것인, 키트.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 급성기 구토 방지제의 단위 투여량은 5 내지 30 mg의 아미설프리드를 포함하는 것인, 키트.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 급성기 구토 방지제의 단위 투여량은 10 내지 20 mg의 아미설프리드를 포함하는 것인, 키트.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 급성기 구토 방지제의 단위 투여량은 20 mg의 아미설프리드를 포함하는 것인, 키트.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항 및 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 아미설프리드는 라세미체 형태인 것인, 키트.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항 및 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 투여량은 약 10mg의 아미설프리드를 포함하되, 이때 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물 형태로 존재하거나; 또는

상기 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 투여량은 약 5mg의 아미설프리드를 포함하되, 이때 상기 아미설프리드는 (*R*+)-거울상 이성질체가 실질적으로 없는 (*S*)-아미설프리드의 형태인 것인, 키트.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

인간 대상체에서 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토의 지연기 구역 및/또는 구토를 치료하거나 예방하기 위한 아미설프리드의 경구용 제제로서,

상기 인간 대상체는 1일 째에 화학요법 또는 방사선 요법 치료를 받고 있거나, 받았고, 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되는 날과 동일한 날인 1일 째에 급성기 구토 방지제의 적어도 1회의 투여량을 정맥내 투여받고 있거나 투여 받았고,

투여 요법은, 2일, 3일 및 4일 째에 각각 아미설프리드의 5 내지 15 ㎎ 투여량의 경구 투여를 포함하고, 상기 급성기 구토 방지제는 아미설프리드 및 온단세트론 중에서 선택되는 것인, 아미설프리드의 경구용 제제.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

제17항에 있어서,

상기 아미설프리드의 5 내지 15 mg 투여량은 약 10mg의 아미설프리드를 포함하되, 이때 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물 형태로 존재하거나; 또는

상기 아미설프리드의 5 내지 15 mg 투여량은 약 5mg의 아미설프리드를 포함하되, 이때 상기 아미설프리드는 (*R*+)-거울상 이성질체가 실질적으로 없는 (*S*)-아미설프리드의 형태인 것인, 아미설프리드의 경구용 제제.

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

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 구역, 구토 및 항암화학요법 및/또는 방사선 요법에 관련된 구역질의 치료에 있어서 아미설프리드(amisulpride)의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 아미설프리드의 구토 방지제로서의 용도는 2010년 3월 11일에 출원된 영국 특허 명세서 GB 1004020.2의 우선권 주장출원인 2011년 9월 15일에 공개된 WO2011/110855에 기술되어있다. 이들 문헌 모두는 본 명세서에 전체로

통합된다.

[0003] WO2011/110855는 사람의 구역 및/또는 구토의 치료에 효과적인 아미설프리드의 투여량 범위를 기술하고 있다. 높은 복용량의 아미설프리드는 흰담비의 시스플라틴 유발 구토를 억제하는데 덜 효과적이라는 임상 전의 데이터가 제시되었다. 이와 별도로, 경구 및 정맥 내 제제를 포함하여 다양한 제제가 기술되었다.

[0004] 아미설프리드를 이용하여 효과적으로 치료될 수 있는 구역 및/또는 구토의 한 범주는 화학요법 및/또는 방사선 요법과 관련된다. 구토의 세 가지 유형은 구토 화학 요법제의 사용과 관련된다: 급성 구토(구토 화학 요법제로 치료한 후 처음 24시간 내에 발생), 지연된 구토(구토 화학 요법제로 치료한 후 24-120 시간 동안 발생) 및 예기성 구토.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 화학요법으로 유발된 구역 및/또는 구토의 예방 및 치료를 위해 정맥 내 투여(IV) 및 경구 투여된 아미설프리드의 병용을 조사하는 2상 임상 시험의 결과의 적어도 부분적으로 기초한다. 본 명세서에 보고된 임상 시험 데이터에 따르면, 놀랍게도 정맥 내 및 경구용 아미설프리드의 병용이 구역 및/또는 구토의 급성기(acute-phase) 및 지연기(delayed-phase)를 모두 치료하거나 예방하기 위한 최적의 투여 요법을 제공하는 것이 발견되었다. 생리학에 대한 이해를 바탕으로, 이러한 결과는 방사선 요법으로 유발된 구역 및/또는 구토로 추론될 수 있다고 믿어진다.

[0006] CINV 또는 RINV 중 급성기에서 약물의 정확한 성질은 중요하지 않으며, 임의의 적절한 구토 방지제가 급성기에 투여될 수 있다고 믿어진다. 본 발명의 주요한 측면은, CINV 또는 RINV의 지연기에서, 급성기 구토 방지제와 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 제제를 병용하는 것이 유용하다는 것이다. 환자는 지연기에서 아미설프리드를 자가 투여할 것이므로, 비-정맥 주사 가능한 제제의 형태, 바람직하게는 경구 제형이어야 한다.

[0007] 본 명세서에서 보고된 임상 시험의 결과는 또한 최적의 투여 요법을 밝혀냈다. 이는 전체 증상 기간에 걸쳐 아미설프리드의 총량을 낮추어 약물 합병증 감소, 부작용 감소 및 환자의 순응도 개선과 같은 다양한 이점을 환자에게 제공할 수 있다. 본 발명의 키트 및 방법은 화학요법 및/또는 방사선 요법과 관련된 구역 및/또는 구토의 급성기 및 지연기 모두의 치료 및 예방을 가능하게 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 대상체의 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토를 치료하거나 예방에 있어서, 동시에, 개별적 또는 순차적으로 사용하기 위한 키트로서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 가능한 적어도 1회의 단위 투여량 및 급성기 구토 방지제의 적어도 1회의 투여량을 포함하고, 상기 대상체는 화학요법 또는 방사선 요법 치료를 받고 있거나, 받아왔으며, 투여 요법은, 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되는 날과 동일한 날인 1일째에 상기 또는 각각의 급성기 구토 방지제를 투여하는 것, 및 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량 또는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량을 2일 째에 투여하는 것을 포함한다. 일 양태에서, 투여 요법은 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량을 1일 째 이후의 수 일 동안, 예를 들어 2일, 3일 및 4일 째에 투여하는 것을 포함한다.

[0009] 제2 측면에 따르면, 본 발명은 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량 및 정맥 주사용 아미설프리드의 적어도 1회의 단위 투여량을 포함하는 키트를 제공한다.

[0010] 제3 측면에 따르면, 본 발명은 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발된 구역 및/또는 구토를 치료하거나 예방하기 위한 방법으로서,

[0011] 단계 a) 화학요법 또는 방사선 요법을 받고 있거나, 받아 온 환자에게 급성기 구토 방지제의 적어도 1회의 단위 투여량을 투여하는 단계; 및

[0012] 단계 b) 환자에게 유효량의 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0013] 일 양태에서, 급성기 구토 방지제의 적어도 1회의 단위 투여량은 화학요법 또는 방사선 요법과 동일한 날(즉, 1일 째)에 투여된다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량은 1일 째 이후의 수 일 동안, 예를 들어 2일, 3일 및 4일 째에 투여된다. 일 양태에서, 단계 a) 및 b)는 화학요법 또는 방사선

요법이 실시될 때마다 반복된다.

[0014] 제5 측면에 따르면, 본 발명은 대상체의 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토를 치료하거나 예방하기 위한 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 제제로서, 상기 대상체는 1일 째에 화학요법 또는 방사선 요법 치료를 받고 있거나, 받아왔고, 투여 요법은, 2일 째에 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량의 투여를 포함하는 것인, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 제제를 제공한다.

[0015] 제6 측면에 따르면, 본 발명은 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토를 치료하거나 예방하기 위한 방법으로서, 유효량의 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량은 2일 째에 투여되며, 상기 환자는 1일 째에 화학요법 또는 방사선 요법을 받는 것인, 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 아미설프리드는 단일 카이랄 중심을 가지며, 두 개의 거울상 이성질체, 즉, (*S*-)-아미설프리드 및 (*R*+)-아미설프리드가 존재한다. 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없는 라세미체 또는 (*S*-)-아미설프리드를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 거의 모든 치료 활성이 (S-)-거울상 이성질체에서 발견되는 것으로 보고되었으므로, 이 거울상 이성질체의 사용은 라세미체와 비교하여 50%까지 투여량을 감소시키는 것이 가능하다는 것을 의미한다.

[0017] 아미설프리드의 라세미 혼합물 또는 라세미체는 아미설프리드가 (S-)-아미설프리드 및 (*R*+)-거울상 이성질체를 모두 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 라세미 혼합물은 40% 내지 60%의 (*S*-)-아미설프리드 및 60% 내지 40%의 (*R*+)-거울상 이성질체를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 라세미 혼합물은 50%의 (S-)-아미설프리드 및 50%의 (*R*+)-거울상 이성질체를 포함할 수 있다.

[0018] (R+)-거울상 이성질체가 실질적으로 없는 (*S*-)-아미설프리드는, (*R*+)-거울상 이성질체를 10% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만 또는 1% 미만으로 포함할 수 있다. 예를 들어, (*R*+)-거울상 이성질체가 실질적으로 없는 (S-)-아미설프리드는 (*R*+)-거울상 이성질체를 2% 미만 또는 1% 미만으로 포함한다.

[0019] 화학요법으로 유발된 구역 및/또는 구토는 본 명세서에서 CINV로 줄여 쓸 수 있으며, 방사선 요법으로 유발된 구역 및/또는 구토는 본 명세서에서 RINV로 줄여 쓸 수 있다.

[0020] 본 명세서에서 사용된 급성기 CINV는, 화학요법이 실시된 후, 즉, 구토유발 화학요법제로 치료한 후 처음 24시간 내에 발생하는 구역 및/또는 구토이다.

[0021] 본 명세서에서 사용된 지연기 CINV는, 화학요법이 실시된 후, 즉 구토요발 화학요법제로 치료한 후 24 내지 120시간 후에 발생하는 구역 및/또는 구토이다.

[0022] 본 명세서에서 사용된 급성기 RINV는, 방사선 요법이 실시된 후, 즉, 방사선 치료 후 처음 24시간 내에 발생하는 구역 및/또는 구토이다.

[0023] 본 명세서에서 사용된 지연기 RINV는, 방사선 요법이 실시된 후, 즉, 방사선 치료 후 24 내지 120시간 후에 발생하는 구역 및/또는 구토이다.

[0024] 본 명세서에서 사용된 "급성기 구토 방지제"는 CINV 또는 RINV의 급성기에 사용하기 적합한 구토 방지제이다. 급성기 구토 방지제는 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 정맥 내, 구강, 직장 또는 흡입을 통해 투여된다. 바람직하게는, 정맥 내 경로를 통해 투여된다. 급성기 구토 방지제는 일반적으로 화학요법 또는 방사선 요법을 실시하는 의료 전문가에 의해 투여된다.

[0025] 급성기 구토 방지제는 바람직하게는 5HT3 길항제, 코르티코스테로이드 및 NK1 억제제 중 하나 이상을 포함한다. 바람직한 코르티코스테로이드는 덱사메타손(dexamethasone)이다. 바람직한 5HT3 길항제는 온단세트론(ondansetron), 그라니세트론(granisetron) 및 팔로노세트론(palonosetron)이고, 바람직한 NK1 길항제는 아프레피턴트(aprepitant), 네투피탄트(netupitant), 롤라피탄트(rolapitant)이다. 급성기 구토 방지제는 바람직하게는 정맥 내 경로를 통한 투여를 위해 제제화된 정맥 주사용(IV) 제제이다.

[0026] 바람직한 양태에서, 급성기 구토 방지제는 정맥 주사용 아미설프리드 또는 온단세트론과 병용한 정맥 주사용 아미설프리드 또는 온단세트론 및 덱사메타손과 병용한 정맥 주사용 아미설프리드이다. 가장 바람직하게는, 급성기 구토 방지제는 정맥 주사용 아미설프리드이다.

[0027] 급성 구토 방지제가 둘 이상의 약물을 포함하는 경우, 이들은 바람직하게는 서로 6, 4, 3, 2 또는 1 시간 이내

에 투여된다. 가장 바람직하게는, 이들은 거의 동시에 투여된다.

[0028] 본 명세서에서 사용된 "약" 또는 "거의" 라는 용어는 숫자 값(예를 들어, 5, 10%, 1/3)과 함께 사용되는 경우, 숫자보다 적거나 많을 수 있는 수치 값의 범위를 의미한다. 예를 들어, "약 5"는 5 보다 10%, 5%, 2% 또는 1% 미만 또는 초과인 수치 값의 범위, 예를 들어, 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. 경우에 따라, "약 5"는 5 보다 2% 또는 1% 미만 또는 초과인 수치 값의 범위, 예를 들어, 4.9 내지 5.1 또는 4.95 내지 5.05의 범위를 의미한다.

[0029] 비-정맥 주사용 아미설프리드는 정맥 내 경로를 통해 투여되지 않는 아미설프리드 제제를 의미한다. 아미설프리드의 비-정맥 주사용 투여량은 정맥 내 경로 이외의 임의의 적합한 경로를 통한 투여를 위해 제제화 된, 즉, 정맥 내 투여용이 아닌 아미설프리드의 투여량을 의미한다.

[0030] CINV 또는 RINV의 지연기에서 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 투여량은 환자가 자가투여 할 수 있는 형태이기 때문에 중요하다. 당업계에서 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 본 발명에 사용하기 적합한 다수의 비-정맥 주사용 제제가 있다. 일부 양태에서, 비-정맥 주사 가능한 제제는 피하 경로, 예를 들어, 주사 펜(injection pen), 설하, 직장, 비강 내, (피부에) 국소, 협측 또는 폐 흡입 경로를 통해 투여된다. 일부 양태에서, 지연기 아미설프리드는 비-주사 가능한 제제이다. 바람직하게는, CINV 또는 RINV의 지연기에서 사용하기 위한 비-정맥 주사 가능한 제제는 경구 제제, 즉, 경구 경로를 통해 투여 될 제제이다.

[0031] 정맥 주사용 아미설프리드 (또는 IV 아미설프리드)는 정맥 내 투여를 위한 아미설프리드 제제를 의미한다. 아미설프리드의 정맥 주사 투여량은 정맥 내 투여를 위한 아미설프리드 제제의 투여량을 의미한다. 급성기 구토 방지제는 바람직하게는 정맥 내 경로를 통해 투여된다.

[0032] 본 명세서에서 사용된 "치료"는 치료 또는 예방을 의미한다. 바람직한 양태에서, 치료는 치료 및 예방이다.

[0033] 본 발명은 급성기 구토 방지제의 적어도 1회의 단위 투여량 및 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량을 포함하는 키트를 제공한다.

[0034] 일 양태에서, 본 발명은 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량 및 아미설프리드의 적어도 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하는 키트를 제공한다.

[0035] 일 양태에서, 키트는 급성기 구토 방지제, 예를 들어, 아미설프리드의 의 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상의 정맥 내 단위 투여량을 포함한다. 일 양태에서, 키트는 급성기 구토 방지제, 즉 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함한다.

[0036] 일 양태에서, 키트는 아미설프리드의 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 정맥 내 단위 투여량을 포함한다. 일 양태에서, 키트는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함한다.

[0037] 일 양태에서, 키트는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 단위 투여량을 포함한다. 일 양태에서, 키트는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 3회, 4회, 또는 5회의 단위 투여량을 포함한다. 일 양태에서, 키트는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 3회, 또는 4회의 단위 투여량을 포함한다. 일 양태에서, 키트는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 또는 3회의 단위 투여량을 포함한다.

[0038] 일 양태에서, 키트는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량, 및 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상의 단위 투여량을 포함한다. 일 양태에서, 키트는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량, 및 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 3회, 4회, 또는 5회의 단위 투여량을 포함한다. 일 양태에서, 키트는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량, 및 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 3회 또는 4회의 단위 투여량을 포함한다. 일 양태에서, 키트는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량, 및 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회 또는 3회의 단위 투여량을 포함한다.

[0039] 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은 5 내지 30mg, 5 내지 25mg, 5 내지 20mg, 5 내지 15mg, 5 내지 12.5mg, 또는 5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은, 7.5 내지 30mg, 7.5 내지 25mg, 7.5 내지 20mg, 7.5 내지 15mg, 7.5 내지 12.5mg, 또는 7.5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은, 10 내지 30mg, 10 내지 25mg, 10 내지 20mg, 10 내지 15mg, 10 내지 12.5mg, 또는 약 10mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은, 약 2.5mg, 약 5mg, 약 7.5mg, 약

10mg, 약 12.5mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 또는 약 30mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은 10 내지 20mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은 약 10mg 또는 약 20mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다.

[0040] 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은 2.5 내지 15mg, 2.5 내지 12.5mg, 2.5 내지 10mg, 2.5 내지 7.5mg, 2.5 내지 6.25mg, 2.5 내지 5mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은 3.75 내지 15mg, 3.75 내지 12.5mg, 3.75 내지 10mg, 3.75 내지 7.5mg, 3.75 내지 6.25mg, 3.75 내지 5mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은 5 내지 15mg, 5 내지 12.5mg, 5 내지 10mg, 5 내지 7.5mg, 5 내지 6.25mg 또는 약 5mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은 5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 정맥 내 단위 투여량은 약 5mg 또는 약 10mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다.

[0041] 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 5 내지 40 mg, 5 내지 35 mg, 5 내지 30 mg, 5 내지 25 mg, 5 내지 20 mg, 5 내지 15 mg, 5 내지 12.5 mg, 또는 5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 7.5 내지 40 mg, 7.5 내지 35 mg, 7.5 내지 30 mg, 7.5 내지 25 mg, 7.5 내지 20 mg, 7.5 내지 15 mg, 7.5 내지 12.5 mg, 또는 7.5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 10 내지 40mg, 10 내지 35mg, 10 내지 30mg, 10 내지 25mg, 10 내지 20mg, 10 내지 15mg, 10 내지 12.5mg, 또는 약 10mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 5 내지 20mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 5 내지 15mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 7.5 내지 12.5mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 약 10mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다.

[0042] 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 2.5 내지 20mg, 2.5 내지 17.5mg, 2.5 내지 15mg, 2.5 내지 12.5mg, 2.5 내지 10mg, 2.5 내지 7.5mg, 2.5 내지 6.75mg, 또는 2.5 내지 5mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 3.75 내지 20mg, 3.75 내지 17.5mg, 3.75 내지 15mg, 3.75 내지 12.5mg, 3.75 내지 10mg, 3.75 내지 7.5mg, 3.75 내지 6.75mg 또는 3.75 내지 5mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 5 내지 20 mg, 5 내지 17.5 mg, 5 내지 15 mg, 5 내지 12.5 mg, 5 내지 10 mg, 5 내지 7.5 mg, 5 내지 6.75 mg 또는 약 5mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 5 내지 20 mg, 5 내지 17.5 mg, 5 내지 15 mg, 5 내지 12.5 mg, 5 내지 10 mg, 5 내지 7.5 mg, 5 내지 6.75 mg 또는 약 5mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 2.5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 2.5 내지 7.5mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 3.75 내지 6.25mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 약 5mg의 아미설프리드를 포함하고, 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다.

[0043] 본 명세서에 기재된 아미설프리드의 임의의 1회 또는 그 이상의 정맥 내 단위 투여량은 본 명세서에서 기재된 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 임의의 1회 또는 그 이상의 단위 투여량과 병용될 수 있다. 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 아미설프리드의 임의의 1회 단위 투여량은 본 명세서에 기재된 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 임의의 1회 또는 그 이상의 단위 투여량과 병용될 수 있다. 일 양태에서, 본 발명의 키트는, 10 내지 20mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이며, 5 내지 20mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 그 이상의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 5 내지 20mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 5 내지 15mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다. 일 양태에서, 본 발명의 키트는, 약 10mg 또는 약 20mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이며, 약 10mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회, 2회, 또는 3회의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다.

[0044] 일 양태에서, 본 발명의 키트는, 5 내지 10 mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없으며, 5 내지 20mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 그 이상의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물이다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 5 내지 20mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물이다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 5 내지 15mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물이다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 7.5 내지 12.5mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물이다. 일 양태에서, 본 발명의 키트는, 약 5mg 또는 약 10 mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없으며, 10mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물이다.

[0045] 일 양태에서, 본 발명의 키트는, 10 내지 20mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물이며, 2.5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 그 이상의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 2.5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 2.5 내지 7.5mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 3.75 내지 6.25mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없다. 일 양태에서, 본 발명의 키트는, 약 10mg 또는 약 20mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물이며, 5mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없다.

[0046] 일 양태에서, 본 발명의 키트는, 5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없으며, 2.5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 그 이상의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 2.5 내지 10mg의 아미설프리드를 포함하는 아미

설프리드의 1회, 2회, 또는 3회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태이다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 2.5 내지 7.5mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회, 2회, 또는 3회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태이다. 추가의 실시 양태에서, 키트는 3.75 내지 6.25mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회, 2회, 또는 3회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태이다. 일 양태에서, 본 발명의 키트는 약 5mg 또는 약 10mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 1회의 정맥 내 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없으며, 5mg의 아미설프리드를 포함하는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 1회, 2회, 또는 3회의 단위 투여량을 포함하고, 상기 아미설프리드는 (*S*-)-아미설프리드의 형태로, 실질적으로 (*R*+)-거울상 이성질체가 없다.

[0047] 본 발명은 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발된 구역 및/또는 구토를 치료하거나 예방하기 위한 방법으로서,

[0048] 단계 a) 화학요법 또는 방사선 요법을 받고 있거나, 받아 온 환자에게 급성기 구토 방지제의 적어도 1회 단위 투여량을 투여하는 단계; 및

[0049] 단계 b) 환자에게 유효량의 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0050] 일 양태에서, 급성기 구토 방지제의 적어도 1회의 단위 투여량은 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되는 날과 동일한 날에 투여된다. 또는, 급성기 구토 방지제의 각각의 단위 투여량은 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되는 날과 동일한 날에 투여된다. 일 양태에서, 적어도 1회의 단위 투여량(예를 들어, 정맥 내 단위 투여량)은 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되기 이전에(예를 들어, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1시간 전에) 투여되거나, 화학요법 또는 방사선 요법과 거의 동시에 투여되거나, 화학요법 또는 방사선 요법이 실시된 4시간 이후까지 투여된다. 일 양태에서, 급성기 구토 방지제는 정맥 주사용 아미설프리드이다. 일 양태에서, 정맥 주사용 아미설프리드는 본 명세서에 기재된 정맥 내 단위 투여량에 따라 투여된다.

[0051] 전술한 키트의 다양한 실시 양태는 또한 본 발명의 모든 측면, 즉, 키트, 사용을 위한 키트 및 방법에 적용 가능하다.

[0052] 일 양태에서, 복수회의 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량이 투여된다. 화학요법 또는 방사선 요법 및 급성기 구토 방지제(예를 들어, 정맥 주사용 아미설프리드)가 존재하는 경우 1일 째에 제공되는, 일 양태에서, 적어도 1회의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 2일 째에 투여된다. 추가의 실시 양태에서, 적어도 1회의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 2일, 3일 째에 각각 투여된다. 추가의 실시 양태에서, 적어도 1회의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 2일, 3일 및 4일 째에 각각 투여된다. 또한, 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 추가로, 예를 들어 5일, 6일 및 7일 째에, 연이어 투여될 수 있다.

[0053] 일 양태에서, 아미설프리드의 단위 투여량은 연속적인 날에 약 24시간의 간격으로 투여된다. 즉, 아미설프리드의 단위 투여량은 매일 거의 동일한 시간에 투여되어야 한다. 또는, 일일 투여량을 분할하여 여러 회 투여될 수 있다.

[0054] 본 발명은 대상체의 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토를 치료하거나 예방하기 위한 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 제제로서, 상기 대상체는 1일 째에 화학요법 또는 방사선 요법 치료를 받고 있거나, 받아왔고, 투여 요법은, 2일 째에 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량의 투여를 포함하는 것인, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 제제를 제공한다. 일부 양태에서, 대상체는 1일 째에 급성기 구토 방지제(바람직하게는 본 명세서에서 정의된 바와 같은)를 투여 받았다.

[0055] 본 발명은 대상체의 화학요법 또는 방사선 요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토를 치료하거나 예방하기 위한 방법으로서, 유효량의 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량은 2일 째에 투여되고, 상기 환자는 1일 째에 화학요법 또는 방사선 요법을 받는 것인, 방법을 제공한다.

[0056] 일부 양태에서, 대상체는 1일 째에 급성기 구토 방지제(바람직하게는 본 명세서에서 정의된 바와 같은)를 투여 받았다.

[0057] 본 명세서에서 사용된 "화학요법" 또는 "방사선 요법"은 1회분의 화학요법제, 또는 1회분의 방사선 요법을 의미한다. 1회분의 화학요법제는 전형적으로 일정 기간에 걸쳐 정맥 내 주입을 통해 투여된다. 화학요법 또는 방사선 요법은 전체 요법의 일부일 수 있으며, 복수 회가 예를 들어 2주마다 투여된다.

[0058] 일 양태에서, 화학요법 또는 방사선 요법 치료 요법은 화학요법제 또는 방사선 요법제의 1회 이상의 투여를 포함할 수 있으며, 따라서 단계 a) 및 단계 b)는 화학요법 또는 방사선 요법이 실시될 때마다 반복된다.

[0059] 본 발명의 키트는 화학요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토 또는 방사선 요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토의 치료에 유용하다. 본 명세서에서 사용된 용어 "구역 및/또는 구토"는, 바람직하게는 "구역 및 구토"이다. 즉, 본 발명의 키트는 두 가지 증상을 모두 치료하거나 예방하는 데 효과적이다. 본 발명의 키트 또는 방법은 구역(메스꺼움) 증상을 치료 또는 예방하는 데 특히 유용할 수 있다.

[0060] 바람직한 실시 양태에서, 본 발명의 키트 또는 방법은 화학요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토의 치료에 유용하다.

[0061] 본 발명의 키트는 급성기 CINV(또는 RINV) 및 지연기 CINV(또는 RINV) 모두를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이것은 지연기 CINV(또는 RINV)의 치료에 특히 유용하다.

[0062] 본 발명의 키트는 바람직하게는 무균인 정맥 주사용 아미설프리드의 적어도 1회의 단위 투여량을 포함한다. 이것은 바람직하게는 활성 작용제가 어떻게 투여되어야 하는지에 대해 명시하는 지침서와 함께 포장된다.

[0063] 바람직하게는, 지침서는 화학요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토 또는 방사선 요법으로 유발되는 구역 및/또는 구토의 치료 적응증에서의 사용을 명시한다.

[0064] 본 명세서에서 사용된 용어 "일 째"는 역일(calendar day)을 의미한다. 즉, 자정부터 자정까지, 한 달의 특정 날짜를 의미한다. 본 발명의 투여 요법 및 방법은, 1일 째, 2일 째, 3일 째, 4일 째 등등에 주어진 약제에 관하여 주어진다. 이들은 특정 투약 기간 중 연속된 날이라는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 화학요법 또는 방사선 요법은 1일 째에 시작되므로, 2일, 3일, 4일 등은 화학요법 또는 방사선 요법이 시작된 이후의 연속적인 날들로 이해되어야 한다.

[0065] 바람직하게는, 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되는 날과 동일한 날에 급성기 구토 방지제(예를 들어, 아미설프리드)의 단위 투여량이 투여된다. 또는, 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되는 날과 동일한 날에 급성기 구토 방지제(예를 들어, 아미설프리드)의 각각의 단위 투여량이 투여된다. 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되기 이전에 또는 4시간 이후까지 급성기 구토 방지제의 적어도 1회의 단위 투여량을 투여하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, 이 문맥에서 "이전"은 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1시간 전을 의미한다. 그것은 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되는 것과 동시에, 예를 들어 화학요법제의 주입이 시작될 때에, 주어질 수 있다. 일 양태에서, 상기에서 기술된 바람직한 스케줄에 따라, 1회의 단일 정맥 주사용 구토 방지제의 단위 투여량(예를 들어, 정맥 주사용 아미설프리드)가 투여된다.

[0066] 바람직한 실시 양태에서, 본 발명의 투여 요법/방법에는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 복수의 단위 투여량이 존재한다. 화학요법 또는 방사선 요법 및 급성기 구토 방지제(예를 들어, 정맥 주사용 아미설프리드)가 1일 째에 주어지는 것을 기본으로 하여, 2일 째에 투여되는 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량이 바람직하다. 바람직하게는, 2일 및 3일 째에 투여되는 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량이다. 보다 바람직하게는, 2일, 3일 및 4일 째에 투여되는 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량이다. 또한, 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 추가로, 예를 들어 5일, 6일 및 7일 째에, 연이어 투여될 수 있다.

[0067] 투여가 연속적인 날에 수행될 때, 즉, 약제가 매일 거의 동일한 시간에 투여될 때, 투여 간격은 대략 24시간인 것이 바람직하다. 그러나 일일 투여량을 아침과 저녁 투여량과 같이 복수회로 나누는 것도 가능하다.

[0068] 가장 바람직하게는, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 제1의 단위 투여량을 2일 째에, 즉, 화학요법 또는 방사선 요법이 실시된 다음날에 환자를 깨운 후 가능한 빨리 투여되고, 이후에 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량을 대략 24시간 간격으로 투여된다.

[0069] 화학요법 또는 방사선 요법이 실시되는 날과 동일한 날에 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량을 투여하는 것이 가능할 수 있다.

[0070] 바람직한 실시 양태에서, 본 발명의 키트/방법 중 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 복수의 단위 투여량이 있다. 바람직하게는, 비-정맥 주사 가능한 2회, 3회, 또는 4회의 단위 투여량이 있고, 가장 바람직하게는 2일, 3일 및 4일 째에 투여될 비-정맥 주사 가능한 3회의 단위 투여량이 있다.

[0071] 바람직하게는, 급성기 구토 방지제의 단위 투여량은 5 내지 30 ㎎의 아미설프리드, 보다 바람직하게는 10 내지 20 ㎎, 가장 바람직하게는 약 20㎎ 또는 약 10㎎을 포함하며, 바람직하게는 상기 아미설프리드가 라세미 혼합물

의 형태이다.

[0072] 바람직하게는, 급성기 구토 방지제의 단위 투여량은 2.5 내지 15mg의 아미설프리드, 보다 바람직하게는 5 내지 10mg, 가장 바람직하게는 약 5mg이며, 상기 아미설프리드는 (*R+*)-거울상 이성질체가 실질적으로 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다.

[0073] 본 발명의 방법에서 본 발명의 아미설프리드 키트를 효능의 부가적인 이점을 더할 수 있는 다른 종류의 약물과 병용하는 것이 유리할 수 있다. 바람직하게는, 다른 종류의 약물은 급성기 구토 방지제(즉, 키트 내의 것과 다른 구토 방지제)이다. 이들은 스테로이드, 가장 바람직하게는 덱사메타손, 온단세트론, 그라니세트론(granisetron) 및 팔로노세트론(palonosetron)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아닌 $5HT_3$ 길항제, 그리고 아프레피턴트, 네투피탄트 또는 롤라피탄트와 같은 NK_1 길항제를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0074] 본 명세서에서 사용된 "지연기 구토 방지제"는 CINV 또는 RINV의 지연기에서 투여되는 구토 방지제이다. 이는 상기에서 열거한 구토 방지제 중에서 선택될 수 있다. 이는 바람직하게는, 비-정맥 주사 가능한 제제이다. 상기에서 나열된 구토 방지제의 전형적인 투여량은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 온단세트론은 전형적으로 2 내지 20mg, 또는 2 내지 15mg, 또는 약 10mg의 투여량으로 존재한다. 그라니세트론의 경우, 투여량은 전형적으로 1-3mg 이다. 덱사메타손의 경우, 전형적인 투여량은 4-20mg이다.

[0075] 지연기 또는 급성기 구토 방지제(상기에서 언급한 "다른 종류의 약물"의 목록에서 선택될 수 있는)는 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량 및/또는 아미설프리드의 정맥 주사용 단위 투여량, 또는 적어도 1회의 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량 및/또는 아미설프리드의 정맥 주사용 단위 투여량과 동일한 날에, 투여될 수 있다. 만약, 비-정맥 주사 가능한 적어도 1회의 단위 투여량(지연기 구토 방지제)과 함께 투여되는 경우, 비-정맥 주사 가능한 각각의 단위 투여량과 함께 투여되는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 각각의 단위 투여량은 5 내지 40mg의 아미설프리드, 보다 바람직하게는 5 내지 20mg, 더욱 바람직하게는 5 내지 15mg 그리고 가장 바람직하게는 약 10mg을 포함하며, 바람직하게는 상기 아미설프리드는 라세미 혼합물의 형태이다.

[0076] 바람직하게는, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 각각의 단위 투여량은 2.5 내지 20mg의 아미설프리드, 보다 바람직하게는 2.5 내지 10mg, 더욱 바람직하게는 2.5-7.5mg 그리고 가장 바람직하게는 약 5mg을 포함하며, 바람직하게는 상기 아미설프리드는 실질적으로 (*R+*)-거울상 이성질체가 없는 (*S-*)-아미설프리드의 형태이다.

[0077] 바람직하게는, 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 1일 1회 투여된다. 그러나, 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 아침 투여량과 저녁 투여량, 또는 보다 규칙적인 간격으로 주어지는 다중 투여량과 같이 다중 투여량으로 나누어질 수 있다.

[0078] 본 명세서에 기재된 임의의 투여 요법 또는 방법에 있어서, 본 발명의 키트를 동봉한 지침서는 바람직하게는 상기 투여 요법 또는는 방법을 명시한다.

[0079] 본 발명에서 사용하기 위한 정맥 주사용 제제는(예를 들어, 아미설프리드의 정맥 주사용 제제)는 염, 수화물 또는 용매화물의 형태일 수 있다. 염은 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, p-톨루엔설포네이트, 포스페이트, 설페이트, 퍼클로레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 시트레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 락테이트, 옥살레이트, 타르트레이트 및 벤조에이트와 같은 무기 또는 유기산으로부터 유래된 산부가염을 포함할 수 있다.

[0080] 염은 또한 염기로부터 형성될 수 있다. 이러한 염은 나트륨 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속염, 마그네슘 및 칼슘염과 같은 알칼리 토금속염, 모르폴린, 피페리딘, 디메틸아민 및 디에틸아민염과 같은 유기 아민염과 같이 무기 또는 유기 염기로부터 유래된 염들을 포함한다.

[0081] 본 발명의 사용을 위한 정맥 주사용 제제(예를 들어, 아미설프리드의 정맥 주사용 제제)는 멸균의 주사 가능한 수성 또는 비-수성(예를 들어, 유성) 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 멸균의 주사 가능한 제제는 또한 비-독성의 비 경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균의 주사액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매로는 물, 인산 완충용액, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균의, 고정오일(fixed oils)은 통상적으로 용매 또는 현탁용 매질로서 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 블랜드 고정오일을 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산은 본 발명의 정맥 주사용 제제의 제조에 사용될 수 있다. 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다.

[0082] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 천연 발생 인지질과 같은 분산제 또는 습윤제, 예를 들어, 레시틴, 또는 알킬렌옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 폴리옥시에틸렌과 지방산으로부터 유도된 부분 에스테르 및 헥시톨 무수물과 같은 에틸렌옥사이드와 지방산으로부터 유도된 부분 에스테르와 및 헥시톨의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트이다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미료, 그리고 수크로오스 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미료를 함유할 수 있다.

[0083] 주사용 조성물은 전형적으로 수성이며, 완충제, 예를 들어 시트레이트 버퍼를 포함한다. 다른 성분들은 필요하지 않을 수 있다. 이러한 조성물의 pH는 예를 들어 4 내지 7, 약 5일 수 있다.

[0084] 물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하는 데 적합한 분산성 분말과 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 공지되어 있다.

[0085] 본 발명의 약학 조성물은 또한 오일-인-워터(oil-in-water) 에멀전의 형태일 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 아라키스 오일이거나 미네랄 오일, 예를 들어 유동 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 유래 검, 예를 들어 아카시아 검, 트라가칸트 검, 천연 유래 인지질, 예를 들어 대두, 레시틴, 그리고 에스테르 또는 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트가 있다.

[0086] 본 발명에서 사용하기 위한 아미설프리드의 정맥 주사용 단위 투여량은 바람직하게는 아미설프리드를 함유하는 단일 주사액이다. 바람직한 실시 양태에서, 이것은 미리 채워진 주사기/바늘의 조합 또는 주사기와 바늘과 함께 활성 성분(들)의 바이알 형태일 수 있다.

[0087] 본 발명에서 사용하기 위한 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량(예를 들어, 아미설프리드)는 고형 또는 액상 제제의 형태일 수 있고, 경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 고형 제제는 정제 또는 캡슐, 용융 정제, 또는 분산성 분말 또는 과립(물에 첨가될 필요가 있는)의 형태일 수 있다. 액상 제제는 수성 또는 유성 현탁액의 형태 또는 시럽 형태일 수 있으며, 이들은 바이알에 포장될 수 있다.

[0088] 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 제제는 약물의 직장 투여를 위해 좌약의 형태일 수 있다. 이러한 조성물은 상온에서는 고체이지만, 직장의 온도에서는 액체이므로 직장에서 용해되어 약물을 방출할 것인 적절한 비-자극성 부형제와 약물을 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0089] 국소 전달의 경우, 경피 및 점막 흡수형 패치, 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액이 사용될 수 있다. 설하 전달을 위해, 전술한 다수의 방법뿐만 아니라, 속용정 제제가 사용될 수 있다. 바람직한 경구 투여를 위해, 아미설프리드는 정제, 캡슐 또는 액상으로 투여될 수 있다.

[0090] 바람직한 실시 양태에서, 아미설프리드의 경구 단위 투여량은 하나 이상의 정제 또는 하나 이상의 캡슐 형태이다. 아미설프리드의 비-정맥 주사 가능한 단위 투여량은 블리스터 팩(blister pack)으로 제공될 수 있다.

[0091] 비-정맥 주사 가능한 제제는 감미료 및 보존제와 같은 임의의 수의 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유할 수 있다.

[0092] 키트에 사용될 수 있는 아미설프리드의 적합한 정맥 주사용 및 비-정맥 주사 가능한 제제는 WO2011/110854에 기술되어 있다.

[0093] 본 발명의 키트 및/또는 방법이 하나 이상의 약물의 투여를 제공하는 경우, 이들은 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 이들이 함께 포장 될 필요는 없다(그러나 이것은 본 발명의 일 실시예이다). 또한, 이들이 동시에 투여될 필요도 없다. 본 명세서에서 사용되는 "분리된"이라는 용어는 약물들이 동일한 전체의 투여 요법(일 수를 포함할 수 있는)의 일부로서 투여되는 것을 의미하나, 바람직하게는 동일한 날에 투여되는 것을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 "동시에"는 약물이 함께 복용되거나, 단일 조성물로 제제화되어야 함을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 "순차적으로"는 약물이 거의 동시에, 바람직하게는 서로 1시간 내에 투여되는 것을 의미한다.

[0094] 다음의 연구는 본 발명을 설명한다.

[0095] 연구 1

[0096] 이 연구는 본 발명의 키트 및 방법을 위한 아미설프리드의 최적 투여량 범위를 찾기 위해 고안되었다.

[0097] 이것은 시스플라틴(cisplatin)으로 유발된 구역 및 구토 예방에 있어서 정맥 주사용 아미설프리드의 최소 유효 투여량을 결정하기 위한 공개 라벨, 상향 투여, 2상 시험이다. 평가된 환자의 수는 51명 이었다. 투여된 아미설프리드(라세미 혼합물)의 투여량은 2.5, 7.5 및 20mg이었다. 아미설프리드의 20mg 투여량은 또한 정맥 주사용 온단세트론의 표준 투여량과 함께 투여 되었다.

[0098] 2.5mg 군에서는 0/5 명의 환자, 7.5mg 군에서는 0/5 명의 환자, 20mg 군에서는 3/18명의 환자 그리고 20mg 및 온단세트론의 조합 군에서는 19/23명의 환자에게서 구토(구토/구역질)이 관찰되지 않았다.

[0099] 2.5mg 군에서는 1/5 명의 환자, 7.5mg 군에서는 1/5 명의 환자, 20mg 군에서는 12/18명의 환자 그리고 20mg 및 온단세트론의 조합 군에서는 19/23명의 환자에게서 유의한 구역이 관찰되지 않았다.

[0100] 정맥 주사용 아미설프리드에 의한 구역으로부터의 보호는 2.5mg 내지 20mg에서 양성의 투여량 관계를 나타냈다. 온단세트론의 표준 투여량과 함께 아미설프리드의 20mg 정맥 내 투여량의 조합은 급성 시스플라틴-유발 구역 및 구토로부터 탁월한 보호 효과를 보였으며, 완전 반응률은 82.6%로, 온단세트론의 단독 투여보다 유의하게 높았다.

[0101] 연구 2

[0102] 남성과 여성 환자에서 급성기 및 지연기의 구역과 구토를 예방하기 위한 경구용 아미설프리드의 용량-반응을 특성화하기 위해 무작위 이중 맹검 2상 임상시험을 실시했다. 특허 집단은 성인, 화학요법에 나이브(naive)한 암 환자로서 70mg/m^2 이상의 용량의 시스플라틴 화학요법이나 시클로포스파미드(cyclophosphamide)(500-1500mg/m^2)의 조합의 첫 번째 주입을 받고, 유방암의 경우 에피루비신(epirubicin)(60-100mg/m^2)이나 독소루비신(doxorubicin)(40-60mg/m^2)인 암환자로 구성되었다.

[0103] 모든 환자는 화학요법 실시 당일(즉, 1일 째)에 20mg의 아미설프리드(라세미 혼합물)의 정맥 내 주사 및 8-16mg의 온단세트론의 정맥 내 주사를 받았다. 연구된 아미설프리드(라세미 혼합물)의 경구 투여량은 위약과 함께 화학요법 후 2-4일에 하루에 한 번씩 10mg, 20mg 또는 40mg으로 각각 투여되었다. 특히, 아미설프리드 또는 그와 일치하는 위약의 한 캡슐은 2일, 3일 및 4일 째의 매일 아침에 환자를 깨운 후 가능한 빨리 투여되었다.

[0104] 유효성 데이터를 하기 표 1에 나타내었다:

표 1

[0105]

	정맥 주사용 OND+ 20mg AMI (1일 째) 이후의 2-4일 째에 경구 요법에 의함:								
	위약		**10mg AMI**			**20mg AMI**		**40mg AMI**	
환자 수	65		59		P	67		64	
CR, 24-120 시간	13	20%	27	46%	**0.002**	21	31%	20	31%
구토, 24-120 시간	41	63%	27	46%	**0.040**	37	55%	37	58%
구조 약물 사용, 24-120 시간	38	58%	26	41%	0.078	36	54%	36	56%
구역, 24-120 시간	53	82%	37	63%	**0.016**	46	69%	46	72%
CR, 0-120 h	11	17%	21	36%	**0.015**	17	25%	17	27%
구토, 0-120 시간	48	74%	35	59%	0.064	47	70%	42	66%
구조 약물 사용, 0-120 시간	44	68%	32	54%	0.088	37	55%	37	58%
구역, 0-120 시간	55	85%	40	68%	**0.023**	48	72%	49	77%
급성기에 CR을 보인 환자	25		28			30		36	
CR, 24-120 시간	11	44%	21	75%	**0.022**	17	57%	17	47%
구토, 24-120 시간	11	44%	6	21%	0.072	13	43%	17	47%

구조 약물 사용, 24-120 시간	9	36%	4	14%	0.065	7	23%	13	36%
구역, 24-120 시간	18	72%	9	32%	**0.004**	14	47%	22	61%

[0106] AMI: 아미설프리드

[0107] OND: 온단세트론

[0108] CR: 완전 반응

[0109] 이 데이터는 2-4일에 10mg의 경구용 아미설프리드가 위약보다 유의하게 더 높은 지연기 완전 반응을 나타냄을 보여준다(46% 대 20%, p=0.002). 또한, 구토, 구역 및 구조 약물의 사용이 현저히 더 적었다.

[0110] 완전 반응률은 20mg 및 40mg의 투여량도 효과적이었지만, 10mg 만큼 좋지는 않았으므로, 10mg의 경구용 아미설프리드가 가장 우수했으며, 10mg이 최적의 투여량임을 나타낸다.

[0111] 급성기 반응 환자의 경우, 10mg이 위약보다 훨씬 우수하고(p=0.04), 지연기 반응의 측면에서 가장 유용한 3가지 약물 요법(5HT3 길항제, 코르티코스테로이드 및 NK1 억제제)만큼 우수하다. "지연기 반응"은 화학요법 후 24-120시간 내의 완전 반응(복합 종말점은 구토/구역질이 없고, 구조 약물의 사용이 없는 것으로 정의됨)을 의미한다. 본 발명의 키트의 사용은 3가지 약물 요법과 비교하여 부작용의 감소와 더 양호한 환자 순응과 같은 다른 이점들이 있다.

[0112] 그 결과, 구역에서의 이점은 특히 급성기 반응 환자에게 나타났다(p=0.004 vs. 위약)