



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0065113  
(43) 공개일자 2020년06월08일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 31/445</i> (2006.01) <i>A61K 31/166</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/454</i> (2006.01) <i>A61K 31/46</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/4709</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 9/48</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 31/445</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/166</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7015718(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년09월05일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2015-7008875<br/>         원출원일자(국제) 2013년09월05일<br/>         심사청구일자 2018년09월05일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년06월01일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/058172</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/039627<br/>         국제공개일자 2014년03월13일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         61/696,978 2012년09월05일 미국(US)<br/>         (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>         체이스 파마슈티칼스 코퍼레이션<br/>         미국 20006 워싱턴 노스웨스트 스위트 520, 케이스트리트 1825</p> <p>(72) 발명자<br/>         클라렌스-스미스, 캐슬린 이.<br/>         미국 20006 워싱턴 노스웨스트 스위트 520, 케이스트리트 1825<br/>         체이스, 토마스 엔.<br/>         미국 20006 워싱턴 노스웨스트 스위트 520, 케이스트리트 1825</p> <p>(74) 대리인<br/>         조용환, 정대섭</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **항콜린 신경보호 조성물 및 그 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 약학 조성물에 관한 것이고, 프로피베린, 트로스피움 또는 글리코피롤레이트;를 포함하고 비-항콜린성 제토제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 고 단위의 솔리페나신 또는 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 및 비-항콜린성 제토제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. AChEI 혈중 농도를 증가시키고 알츠하이머형 치매 환자의 신경보호를 유발하고 신경퇴화에 대처하기 위하여 사용하는 고 용량의 nsPACHA를 함유하는 약학 조성물이 개시된다. 또한 본 발명은 알츠하이머형 치매 환자에게 알츠하이머형 치매 환자의 신경보호를 유발하고 신경퇴화에 대처하기 위한 방법 뿐만아니라 AChEI 용량으로 치료되는 환자의 아세틸콜린 에스테라아제 억제제(AChEI)를 증가시키는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/454* (2013.01)

*A61K 31/46* (2013.01)

*A61K 31/4709* (2013.01)

*A61K 9/2063* (2013.01)

*A61K 9/4858* (2013.01)

(30) 우선권주장

61/697,039 2012년09월05일 미국(US)

61/697,069 2012년09월05일 미국(US)

61/697,021 2012년09월05일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

약학 조성물이고,

(a) 프로피베린 하이드로클로라이드 15mg-240mg에 상당하는 양의 프로피베린(propiverine) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들;

트로스피움 클로라이드 20mg-480mg에 상당하는 양의 트로스피움(trospium)의 약학적으로 수용가능한 염들; 및

글리코피로니움 브로마이드(glycopyrronium bromide)의 2mg-16mg에 상당하는 양의 글리코피로니움의 약학적으로 수용가능한 염들;로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA; 및 (b) 비-항콜린성 제토제(naAEA);를 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 nsPACHA는, 31mg-240mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 nsPACHA는, 61mg-480mg의 양의 트로스피움 클로라이드인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 nsPACHA는, 4.1mg-16mg의 양의 글리코피로니움 브로마이드인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 성분(b)는 (b1) 5HT3-길항제, (b2) DA-길항제, (b3) H1-길항제, (b4) 칸나비노이드, 및 (b5) 아프레피탄트로 이루어진 군에서 선택된 naAEA인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 naAEA가, 0.5mg-3mg의 양(알로세트론)의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 50mg-300mg의 양(도라세트론)의 도라세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg 양(트로피세트론)의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg 양(돔페리돈)의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-30mg의 양의 할로페리돌; 25mg-75mg 양(클로르프로마진)의 클로르프로마진 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 5mg-30mg 양(프로클로르페라진)의 프로클로르페라진 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg 양(메토클로프라미드)의 메토클로프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 양(브로모프라이드)의 브로모프라이드 및 그의 약학적으로 수용가능한 그 염들 및 용매화물; 0.5mg-1.5mg의 양(클레보프라이드)의 클레보프라이드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 25mg-300mg의 레보솔프라이드; 50mg-150mg(알리자프라이드)의 알리자프라이드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 300mg-900mg의 양(트리메소벤자미드)의 트리메소벤자미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 13mg-150mg의 양(메크리진)의 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 25mg-150mg의 양(프로메타진)의 프로메타진 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 2.5mg-60mg의 드로나비놀; 2mg-12mg의 나비론; 및 40mg-375mg의 아프레

피탄트;로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

## 청구항 7

제39항에 있어서,

상기 성분(b)는, 0.5mg-3mg의 양(알로세트론)의 알로세트론 하이드로클로라이드; 50mg-300mg의 양(도라세트론)의 도라세트론 메실레이트; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 하이드로클로라이드; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트; 5mg-15mg의 트로피세트론 하이드로클로라이드; 25mg-75mg의 양(클로르프로마진)의 클로르프로마진 하이드로클로라이드; 5mg-30mg의 양(프로클로르페라진)의 프로클로르페라진 디말레이트; 10mg-30mg의 돔페리돈; 10mg-30mg의 양(메토클로프라미드)의 메토클로프라미드 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 10mg-30mg의 양(브로모프라이드)의 브로모프라이드 모노하이드로클로라이드; 10mg-30mg의 양(브로모프라이드)의 브로모프라이드 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 0.5mg-1.5mg의 양(클레보프라이드)의 클레보프라이드 하이드로젠 말레이트; 0.5mg-1.5mg의 양(클레보프라이드)의 클레보프라이드 하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 50mg-150mg의 양(알라자프라이드)의 알라자프라이드 하이드로클로라이드; 300mg-900mg의 양(트리메소벤자미드)의 트리메소벤자미드 모노하이드로클로라이드; 13mg-150mg의 양의 메클리진; 및 25mg-150mg의 양(프로메타진)의 프로메타진 하이드로클로라이드;로 이루어진 군에서 선택되는 naAEA인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

## 청구항 8

제1항에 있어서,

상기 nsPACHa 성분(a)는, 15mg 내지 240mg에 상당하는 양의, 프로피베린 하이드로클로라이드 및 이의 약학적으로 수용가능한 염들; 트로스피움 클로라이드 20mg 내지 480mg에 상당하는 양의, 트로스피움 약학적으로 수용가능한 염들; 및 글리코피로니움 브로마이드 2mg 내지 16mg에 상당하는 양의, 글리코피로니움 약학적으로 수용가능한 염들;로 이루어진 군에서 선택되고, (b) 상기 naAEA는 0.5mg-3mg의 양(알로세트론)의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물; 5mg-15mg 양(트로피세트론)의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 양(돔페리돈)의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 및 10mg-30mg의 양(메토클로프라미드)의 메토클로프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물;로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

## 청구항 9

제1항 내지 제7항 및 제8항 중 어느 한 항의 조성물이고, AChEI와 조합하여, 알츠하이머형 치매환자의 신경보호를 유발하고 신경퇴화에 대처하기 위하여 사용되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 약학 조성물에 관한 것으로, 다음을 포함한다: (a) 프로피베린(propiverine)과 이의 약학적으로 수용가능한 염들, 트로스피움(trospium) 및 이의 약학적으로 수용가능한 염들, 글리코피로니움(glycopyrronium) 및 이의 약학적으로 수용가능한 염들, 솔리페나신(solifenacin) 및 이의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된, 고용량의 비 선택적 말초 항콜린제(nsPACHa); (b) 비-항콜린 항구토제(naAEA); 약학적 캐리어와 혼합되고; 및 (c) 고 투여량의 아세틸콜린 에스테라아제 억제제.

[0002] 이 조성물은 아세틸콜린에스테라아제 억제제(AChEI)로 치료되는 환자의 아세틸콜린에스테라아제 억제제(AChEI)의 혈중 농도를 안전하게 증가시켜, AChEI의 신경보호의 농도에 도달하는 데 유효하다.

[0003] 본 발명은 상기 AChEI로써 알츠하이머형 노인치매를 앓고 있는 환자를 치료함에 있어서, 알츠하이머형 노인치매를 앓고 있는 환자에 AChEI 혈장농도를 안전하게 증가시켜 신경보호에 이르게 하기 위해 사용되는 상기 약학적 조성물을 제공한다. 또한 본 발명은 항콜린 치료에 사용되는 것보다 2 내지 8배의 nsPACHa 용량을 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 상기 AChEI의 최대 권장 용량보다 2.5 내

지 7배의 AChEI 용량으로 치료되는 환자에 신경보호를 유도하고 신경변성을 치료하는 데 유용하다.

- [0004] 본 발명은 인간의 AChEI 혈중 농도를 증가시키기 위한 용도로, 약학적 캐리어와 혼합하여 항콜린 치료에 사용되는, 100% 내지 800% 용량의 nsPACHA를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0005] 또한, 본 발명은 다음을 포함하는 약학 조성물을 제공한다: (a) 솔리페나신 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된 고용량의 비선택적 말초성 항콜린제(nsPACHA); (b) 비 항콜린 구토방지제; 약학적 캐리어와 혼합되는 조성물을 제공한다.
- [0006] 이 조성물은 아세틸콜린에스트라아제 억제제(AChEI)로 치료받는 사람의 상기 AChEI의 현중 농도를 안전하게 증가시켜 신경보호를 보증하기 위하여 유용된다.
- [0007] 또한 본 발명은 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자를 상기 AChEI로 환자의 치료에 있어서, 환자의 AChEI 혈중 농도를 안전하게 증가시켜 상기 AChEI의 신경보호적 농도에 도달하기 위하여 사용되는 위 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0008] 본 발명은 알츠하이머형 치매를 겪는 환자에게 상기 AChEI의 과다용량과 함께 조합한 위 조성물을 투여함으로써 환자의 AChEI의 혈중농도를 안전하게 증가시키는 방법에 관한 것이다
- [0009] 또한, 본 발명은 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자에게 비선택적 말초성 항콜린제(nsPACHA)의 용량, 즉 아세틸콜린에스트라아제 억제제(AChEI)의 과다용량과 조합하여, 항콜린 치료에 사용되는 nsPACHA의 용량의 2배 이상의 과다용량, 즉 상기 AChEI의 최대권장 용량의 2.5배 내지 7배의 과다용량을 상기 환자에게 투여함으로써, 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자의 신경보호를 유도하여 신경변경을 제거하고 질병의 진행을 지연시키기 위한 방법을 제공한다.
- [0010] 또한, 본 발명은 위 조성물을 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자에게 위 조성물을 상기 AChEI의 과다용량과 조합하여 투여함으로써 환자의 AChEI 혈중농도를 안전하게 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0011] **정의**
- [0012] “AChE” : 아세틸콜린 에스트라아제.
- [0013] “AChEI(s)” : 아세틸콜린 에스트라아제 억제제.
- [0014] “nsPACHA(s)” : 비선택적, 말초성 항콜린제(군)
- [0015] “naAEA(s)” : 비항콜린성 항구토제.
- [0016] “Non-selective” (또는 non selective): nsPACHAs와 관련되고, 현재 확인된 무스카린 M-수용체의 다양한 서브타입, 즉, M1-M5 수용체에 광범위하게 걸쳐 억제활성을 나타내는 항콜린제에 적용된다.
- [0017] “말초성(peripheral)” : nsPACHAs에 관련되고, 전신투여후 중추신계에 들어갈 수 없어서(한정된 능력을 가지는) 임상적으로 명확한 정도로 뇌기능에 영향을 미치지 않는 항콜린제에 적용된다. 이러한 약물들은 4급 및 3급 양쪽 암모늄 항콜린제, 특히 저지방 용해성을 가진 것을 포함한다.
- [0018] “MTD” : 최대(또는 최고) 허용 용량, 즉 수용불가능한 부작용을 유발하지 않는 약물 또는 치료의 최고 용량. 최대 허용 용량은 수용가능한 부작용을 가진 최고 용량이 발견될 때까지 다른 군의 사람에 투여용량을 증가하는 시험에 의한 치료에 의해 결정된다(NCI 의약사전).
- [0019] “AChEI 과다용량” : 환자에게 투여되는 AChEI 용량으로서, 환자에 권장되는 MTD 또는 최대 용량.
- [0020] “항콜린 치료” : 위장 통증, 구토, 구역질, 대변실금, 방광경련, 요실금, 과민성 방광, 천식, 멀미, 근경련, 평활근육 수축증의 치료 또는 위장 통증, 구토, 구역질, 대변실금, 방광경련, 요실금, 과민성 방광, 천식, 멀미, 근경련, 평활근육 수축증에 한정되지 않지만, 이들을 포함하는 AChEIs에 의해 유발되는 부작용을 항콜린제로써 치료.
- [0021] “CNC” : 중추신경계
- [0022] “CSF” : 뇌척수액
- [0023] “PNS” : 말초 신경계
- [0024] “IR” : 조성물로부터 유효성분의 즉시방출

[0025] “ER” : 임의의 투여 경로에 의한 유효성분의 지속방출(extended release or sustained release).

## 배경 기술

- [0026] 아세틸콜린을 포함한 신경전달물질의 감소된 수준은 알츠하이머형 치매에서 보고되었다. 특히, 아세틸콜린 매개성 전달에서의 결점은 이들 질병들과 연관된 인식과 신경행동 이상에서 기인되는 것으로 생각된다. 따라서, 중추신경계에서 콜린성 전달을 증가시키는 것으로 알려진 약물은 현재의 치료법에서 중심을 이룬다.
- [0027] AChEIs는 현재 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자를 위한 관리 표준일 뿐만 아니라 인지 기능의 다양한 다른 만성 진행성 질환에 대하여 비승인 처방 적응책으로 널리 사용되고 있다.
- [0028] AChEIs는 행동의 일반적인 메카니즘으로서 아세틸콜린-매개성 신경 전달물질을 강화시킨다. 인간의 중추신경계에서 모든 행위는 저해성 효소 아세틸콜린에스트라아제(AChE)를 억제함으로써 아세틸콜린의 가용성을 증가시키고 연장시킨다.
- [0029] 타크린, 도네페질[Aricept®], 리바스티그민[Exelon®] 및 갈란타민[Razadyne®]와 같은 4종의 AChEIs는 알츠하이머형 치매의 치료를 위해 그리고 파킨슨병 치매의 치료를 위해 미국 FDA에 의해 승인되었다.:
- [0030] AChEI는 정제, 캡슐 제 및 용액과 같은 즉시 방출 형태 및 신속한 용해 및 경구 투여 뿐만 아니라 비경구 투여를 위한 지속 방출 형태를 포함한 다양한 제형으로 사용될 수 있다.
- [0031] 특히 타크린은, 10, 20, 30, 40 mg/캡슐을 함유하는 캡슐로 존재하고, 40 내지 160mg(4 용량으로 분할됨)의 권장 일일 용량으로 사용되고; 도네페질(은 5, 10 mg/정을 함유하는 구강내 붕괴정제에서 염산염으로서 존재하고, 일일 1회 투여되는 매트릭스형 정에서 23mg의 도네페질 HCl을 함유하는 투여 제형으로서, 5 내지 10mg의 권장 일일 투여량으로 사용되고; 리바스티그민(rivastigmine)은, 1.5, 3.4, 4.5 및 6mg의 리바스티그민 염기에 대응하는 양으로 타르타르산 수소칼륨을 함유하는 캡슐로 존재하고, 2mg의 리바스티그민 염기에 상응하는 타르타르산 염을 함유하는 구강 용액으로서 존재하고, 그리고 리바스티그민을 4.6mg/24 시간 또는 9.5mg /24 시간으로 방출하는 경피 패치제의 형태로 존재하고, IR형 권장 1 일 투여량은 6-12mg (2용량으로 분할)이며, 최대 권장 패치 용량은 9.5mg / 24 시간이고, 최대 연구 패치용량은 13.3 mg/24시간이며, 최대 권장 패치용량은 18mg/24시간이고; 그리고 갈란타민은 각각 4mg, 8mg 및 12mg의 갈란타민 염기에 해당하는 5.126, 10.253 및 15.379mg의 브롬화 수소산 갈란타민을 각각 ER 캡슐에서 그리고 4mg / mL , 경구 용액 제로서 이용 가능하며, 그 권장 1 일 투여량은 16mg ~ 32mg이지만, 미국에서는 최대 권장 1 일 용량을 24mg (2 복용량에 분할)로 억제되었다.
- [0032] 갈란타민은 각각 10.253 mg, 20.506mg, 및 30.758mg의 갈란타민 브롬화 수소산염을 함유하는, 8 mg, 16 mg, 및 24 mg의 ER 캡슐로, 또는 각각 5.126mg, 10.253 mg 및 15.379 mg의 갈란타민 브롬화 수소산염을 함유하는 IR 정으로, 각각 4 mg, 8mg 와 12mg 의 갈란타민 염기에 상응하는 IR정으로, 사용될 수 있으며, 4 mg/ml의 경구용 용액으로서, 2회 용량으로 분할된 24mg으로 감소된 미국의 최대 권장 일일 용량으로 사용될 수 있다.
- [0033] AChEIs는 아세틸콜린에스테라제 와 부틸콜린에스테라아제에 대하여 그 약리 프로필과 그 친화성이 다양하다. 리바스티그민은 유사한 친화력을 갖는 두 효소를 저해하는(Thomsen et al., Life Scie. 1990, 46, 1553-58) 반면, 도네페질 및 갈란타민 은 부틸콜린에스 테라제의 아세틸 콜린 에스테라아제를 위한 1000 및 50 배 각각 더 선택적이며, 펜세린의 어떤 유사체는 부틸콜린에스테라아제에 대하여 보다 더 선택적이다(예를 들어, Qian-sheng Yu et al., J Med Chem, 1997, 40(18), 2895-2898 and US 6,683,105 참조).
- [0034] 도네페질 (Rogers et al., Neurology 1998, 50, 136-45; Winblad et al. Neurology. 2001 Aug 14;57(3):489-95), 리바스티그민 (Rosier et al., Brit. Med. J. 1999, 318, 633-38; Farlow et al. Eur. Neurol., 2000, 44, 236-41) 및 갈란타민 (Raskind et al., Neurology, 2000, 54, 2261-68; Tariot et al., Neurology, 2000, 54, 2269-76)에 대한 알츠하이머형 치매 환자에 대하여 신중하게 수행된 임상 시험은 치매 관련인지 및 글로벌 대책에 작지만 통계적으로 유의한 장점을 실증했다. 매우 중요한 임상 시험에서 효과의 크기는 알츠하이머 형 치매의 평가 척도의 70 점의 인지 하위 척도 (ADAS-COG) 또는 6 개월에 걸쳐 위약과 비교하여 30 포인트 미니 정신 상태 검사 (MMSE)에서 1-1.5 포인트 개선 2.8 포인트 개선 정도가 있었다, 7 점 변경 스케일의 임상 인 터뷰에 근거 인상(CIBIC)에 의해 평가 글로벌 시책의 차이는 그 수신 위약과 비교하여 AChEI를 받고있는 환자에서 0.3 점 정도가 되었다. 효력은 일반적으로 사용되는 3 개의 AChEIs에서 마찬가지로였다. AChEIs는 또한 알츠하이머 병 환자의 행동적 및 신경 정신 증상에 유익한 효과가 있을 것으로 보인다. 또한 리바스티그민은 파킨슨 병 (PD) 환자에 오픈 라벨(공개 임상) 주어지는데, 하루에 두 번 1.5 kg의 초기 용량으로, 4주 후에 1일 2회 3 mg까지, 8주 후에 1일 2회 4.5 mg까지, 임상 시험의 12주 및 26주 사이에서 최대 내량에서 리바스티그민 일정한



투여량을 유지하면서 12주 후에 1일 2회 최대 6 mg까지 주어진다, 문헌의 저자에 따르면 리바스티그민은 운동 기능의 악화없이 치매가 있는 PD 환자의 인지 기능을 향상시킬 수 있다(Giladi et al., Acta Neurol Scand 2003, 108, 368-373).

- [0036] 그러나 불행히도 현재 사용 가능한 약물의 아무도 이들 약물은 최대 안전 및 허용 용량으로 투여되는 경우에도 위의 치매 질환 중 하나에 걸려있는 몇몇 환자를 위한 적당한 임상적 장점 이상을 제공하지 않는다. 이것은 알츠하이머 병의 현재 AChEI 치료의 성공을 제한하는 첫 번째 과제이다.
- [0037] 알츠하이머 형 치매의 현재 AChEI 치료의 성공을 제한하는 두 번째 문제는 권장량에서조차 이러한 모든 약물은 주로 무스카린 바겐 타입의 과잉 자극 말초 콜린성 수용체에 의해, 부작용 용량 제한 일으키는 것이다. 그 결과, 위장 경련, 폐, 심장 혈관, 요로 및 기타 시스템 기능 부전의 징후와 증상이 일어난다. 이러한 부작용은 일반적으로 포함된 위의 AChEIs의 타크린, 도네페질, 리바스티그민 및 가란타민: 식욕 부진, 메스꺼움, 구토, 설사, 복통, 체중 감소, 기관지 분비 증가, 호흡 곤란, 기관지 수축 및 기관지 경련; 서맥, 상부 챔버 심장 전도 이상, 혈관 확장, 저혈압, 현기증이나 실신, 방광 경련, 빈뇨, 요실금, 홍조와 발한, 피로, 두통, 유루, 동공축소 및 양안 시력 상실을 포함한다(Physicians' Desk Reference 2008, Thomson PDR, Montvale, NJ).
- [0038] AChEIs의 사용에 관련한 부작용은 주로 말초 콜린성 수용체, 특히 무스카린 유형 (mAChRs)의 과도한 자극을 반영하여 표시된다. 무스카린 수용체의 5 가지 하위 유형 M5를 통해 M1이 현재 확인된다. 진행중인 연구는 이러한 수용체의 분포와 생리적 역할을 매핑할 뿐만 아니라 그들에게 약물의 결합 친화력을 결정하기 시작했다. 예를 들어, M1 수용체는 위 조직 및 근육 층간 신경총에 교감 신경절후신경 (자율 신경)에서 발견된다. 그들은 침샘 및 위장관에서 분비에 관여하고 있다. M2 수용체는 심장과 평활근에 존재하고 심방 심근과 방실 결절의 전도 속도, 그래서 심장의 수축력의 조절에 관여하고 있다. M2 수용체는 위장관 평활근에서 및 배뇨 근육 평활근 세포와 방광 벽의 다른 구조도 존재한다. M3 수용체는 위장 바닥 방광 및 기관의 수축을 매개하는 주요 무스카린 수용체 서브 타입이다. 그들은 또한 위벽 세포를 포함 선세포 및 혈관 평활근, 및 배뇨 평활근 방광 벽의 다른 구조에 발현된다. M3 수용체는 외분비샘 분비 평활근 수축, 구토, 동공 확장, 음식 섭취 및 체중 증가에 관여하고 있다.
- [0039] 또한 정도는 AChEIs가 CNS에서 이 효소(아세틸콜린에스테라제, AChE)의 활성을 약화할 수 있는 정도는 AChE 활성 및 CSF에서 관련 단백질 수준의 분석 및 뇌 영상화 기술을 사용하여 추산될 수 있는 것으로 알려져 있다. 이것은 이 약의 최대 용량 수준은 일반적으로 알츠하이머 치매 환자의 CNS에 콜린에스테라아제 만으로 단지 약 35%의 AChE 저해를 달성한다고 알려져 있고(Brannan S et al. ACNP 46 Annual Meeting, Program No. 4. Boca Raton FL, December 10, 2007 -"Brannan 2007"; Farlow M et al AAN Poster 2008; Davidsson P et al Neurosci Lett 2001;300: 157-60; Amici S et al Mech Ageing Dev 2001 ;122:2057-62) 그리고 AChE 활성과 인식 개선의 저해가 유의하게 관련되어 있고 (Giacobini et al. J Neural Transm. 2002 Jul; 109(7-8): 1053-65; Darreh-Shori T et al, J Neural Trans 2006;113: 1791-801), 일반적으로 효소 차단 높은 정도가 최대의 기능적인 효과를 달성한다(Jann et al., Clin Pharmacokinet. 2002;41(10):719-39 - "Jann 2002").
- [0040] 한편, 리바스티그민의 용량을 두 배로 하는 것은-즉시 방출 정제에 의한 AChEI 투여가 감소 피부 패치로 치환되는 경우, 치료적으로 실용적이 되는- 이는 피크 혈중 농도를 둔화에 따라 부작용을 감소시키는- 부작용을 증가시키지 않고 알츠하이머 치매가 있는 환자에게 인지 향상의 양을 증가시킨다. 뿐만 아니라, 하루에 한번 투여 후 피크 약물 농도의 급격한 상승을 완화하는 경향이 있고, 23 mg의 투여량의 허용가능한 투여를 용이하게 하는 매트릭스형으로 제형화된 도네페질은 알츠하이머 치매(AD) 환자 대상으로 이른 10mg의 즉시 방출 투여 제제보다 상당히 높은 인지 효과를 생성한다(Farlow et al., 2010).
- [0041] 그렇게 자주 AChEI 치료에 의해 유발되는 구토의 정확한 원인과 관련된 소화기 증상이 확립되어 있지 않다. 아마도 그들은 AChEI 투여에 관여하는 콜린성 수용체 과잉 자극을 반영하고 있다. 구토는 뇌의 바닥에 위치한 중심으로 배위하고 있다. 구토 중추는 근처의 화학 수용체 트리거 영역과 통신하고, 그 트리거 영역의 자극은 식욕 부진, 구역 및 구토와 같은 위장 장애에 대한 불만을 유발할 수 있다.
- [0042] 용량 제한으로 인하여, 부작용들은 AChEI 치료의 효과를 제약한다. 인간의 인지 기능 장애의 동물 모델에서의 연구는 아세틸콜린에스테라제 억제량 및 인식 개선의 정도 사이의 직접적인 용량 반응 관계를 보여주고 있다 (Bennett BM et al. Neuropsychopharmacology. 2007 Mar; 32(3):505-513). 비슷한 결론은 알츠하이머병의 인간 환자의 인지 및 행동 증상에 대한 AChEI의 영향으로 나타난다(Jann 2002; Winblad B, Cummings J

Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. Int J Geriatr Psychiatry. 2007 May; 22(5):456-67).

- [0043] 위에서 설명한 바와 같이, AChEI의 말초 콜린성 부작용을 경감하는, nsPACHA와 함께 결합되거나, 또는 AChEI로 인한 메스꺼움과 구토를 경감하는 naAEA와 결합된, 알츠하이머 형 치매 치료용 AChEI의 사용은 치료에 이러한 접근의 완전한 잠재적인 이익을 실현하는 데 실패했다. 부작용을 잠재적으로 경감하고 이를 통해 AChEI의 더 높고 더 효과적인 복용량의 사용을 가능하게 하면서, 단순히 그런 돔페리돈 및 또는 푸로판데린, 옥시부티닌, 톨테로딘 등과 같은 항콜린 작용 약물 등과 같은 구토제의 병용을 적용하는 것은 알츠하이머 치매의 치료에 AChEIs 최대 치료 적 이점을 달성하기에는 부족하다. 이 개념의 새로운 구현은 이러한 장애를 앓고 있는 개인에게 더 큰 이점을 줄 것이다.
- [0044] 알츠하이머 형 치매의 치료에 있어서 개선은 WO2009/120277에 개시된 바와 같이 단독으로 투여될 때, 4 배의 최대 용량까지의 용량의 AChEI와, 현재 일일 투여량의 20 % ~ 200 %의 투여량으로 nsPACHA를 관련시키는 조합 요법(combined therapy)에 의해 달성된다. 그러한 치료에 의해, CNS에서 더 높은 아세틸콜린에스테라제 억제제가 달성되고, 알츠하이머 병의 증상의 더 큰 완화가 가능하고, 동시에 부작용을 감소시킴으로써 활성화되고 있다.
- [0045] 뿐만 아니라 WO 2011/034568는 50 % 내지 300 %의 현재 IR 일일 투여량의 용량으로 비 항콜린, 구토제를, 단독으로 투여될 때 AChEI의 권장 투여량의 3배까지의 투여량으로 AChEI와 관련시키는 조합 요법에 의해 달성되는 알츠하이머 병의 치료에 있어서 개선을 개시하고 있다.
- [0046] 함께 AChEIs와 IR 또는 ER 형으로 또는 IR 양식 naAEAs 현재 사용된 용량의 300 %까지와 nsPACHA 현재 사용된 복용량의 최대 200 %의 알츠하이머 환자를 치료함으로써 달성 진정한 진보도 비록 필요가 있다, 또한 상기 환자의 CNS중인 AChE 저해를 증가시킨다.
- [0047] IR 또는 ER 형태로 현재 사용된 nsPACHA의 투여량의 200 %로 또는 AChEIs와 함께 IR 형태로 현재 사용된 naAEAs의 300%로 알츠하이머 병 환자를 치료함으로써 달성된 실제 진행에도 불구하고, 상기 환자들의 CNS에서 AChE 억제를 더욱 증가시킬 필요가 있다.
- [0048] AChE는 알츠하이머 병(AD)의 병인에 관련된 기본 과정에 영향을 줄 수 있고, 이 약물이 인간의 질병을 수정하고 신경을 보호할 수 있는 효과가 있다는 것을 것을 암시하는, 전임상 연구에서 실질적인 증거가 있다. 그 증거가 도네페질과의 관계에서 가장 강력한 것 같다(reviewed in Jacobson and Sabbagh, 2008). 이러한 치료는 질환의 진행을 지연시킬 수 알츠하이머 병 환자에서의 연구에서 증거도 있다. Roundtree et al, (2009)는 641 알츠하이머 환자 학술 센터에서 열린 20 년 후 항적 연구논문에 보고된다. Mini Mental State Examination(MMSE;  $P < 0.0001$ ), ADAS-Cog( $P < 0.01$ ), Physical Self-Maintenance Scale (PMS;  $P < 0.05$ ), Instrumental Activities of Daily Living(IADL;  $P < 0.0001$ )와 Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB;  $P < 0.001$ )에서 측정된 바와 같이, 선형 모델에서, 더 많은 항 치매 약물의 사용이 느린 쇠퇴율과 유의적으로 관련 있었다. 치료 효과의 크기는 그러나 작다. 평균 스코어의 변화율은 치료를 받은 환자는 평가 척도에 덜 감소했을 것으로 나타났다 : MMSE에서 1 점/년, PMS에서 0.4 점/년, IADL에 1.4 점/년, 0.6 점/년, CDR-SB. ,임상적 및 통계적으로 유의이지만, 이러한 치료 효과는 적당히 유지된다(Shanks et al, Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? Curr Med Res Opin, 2009, 25: 2439-46),.
- [0049] AD 동물 모델 연구는 신경 보호 용량 반응을 보여주고,환자에게 사용되는 현재 용량은 질환 수정을 위한 너무 낮음을 시사하고 있다(즉, 질환의 진행의 지연을보여줌). 예를 들어, Dong et al(Hongxin Dong, Carla M. Yuede, Carolyn A. Coughlan, Keely M. Murphy, and John G. Csernansky. Effects of Donepezil on Amyloid- $\beta$  and Synapse Density in the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease Brain Res. 2009 December 15; 1303: 169-178)은 AD의 유전자 변형 마우스 모델, Tg2576 마우스 모델에서 도네페질 가능한 신경 보호 효과를 조사했다. 이 모델은 인간의 아밀로이드 전구체 단백질 (hAPP 트랜스)를 과잉 발현하고, 가장 잘 특징이 지워진 AD의 마우스 모델의 하나이다. 약 9 개월 연령의 이 모델에서, A- $\beta$ 의 침착은 피질과 변연계의 뇌 영역과 세포의 염증의 증후와 행동 결손의 표시를 나타낸다(reviewed in Dong et al, 2009).
- [0050] 이전 연구에서, Dong et al(Hongxin Dong,Csernansky, Maureen V. Martin, Amy Bertchume, Dana Vallera, and John G. Csernansky. *Acetylcholinesterase inhibitors ameliorate behavioral deficits in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease*. Psychopharmacology (Berl). 2005 August; 181(1):)은 Tg2576 마우스에서 도네페질 (6 주 동안 0.1,0.3 , 1.0mg/kg)은 학습과 기억 기능을 개선하였지만, 베타 침착에 영향을 주지 않았다. "신경 보호 연구"(Dong et al, 2009)에서, 도네페질의 고용량 (0,1,2 및 4mg/kg/일)이 A-베타 침착물 및



행동 결손이 분명해지는, 3 개월로 시작하여 9개월 연령에 종료하는 Tg2576 마우스에 식수로 만성적으로 투여했다. 일반적으로 밝혀지는 시대 9 개월. 해마에서 A-베타, 시냅스 단백질(시냅토피신)의 농도, 및 시냅스 밀도는 도네페질의 장기 투여 후 측정했다. 결과는 도네페질의 4mg/kg/일 투여량은 비히클과 비교하여 유의하게 감소된 뇌 조직 수용성 A 베타 1-40 및 1-42, A-베타 플라크 수와 부하를 유의적으로 감소시키는 것을 보여 주었다. 또한 도네페질 4 mg/kg도 크게 Tg2576 마우스의 치아 이랑의 분자 층에서 시냅스 밀도를 유의적으로 증가시켰다. 도네페질의 저용량 (1 및 2mg/kg)은 이러한 파라미터에 유효하지 않았다. 도네페질 4 mg/kg/일 투여량은 AD 마우스 모델에서 신경 보호적이지만 연구의 결과를 고려하면 더 낮은 복용량은 효과가 없었다. 따라서 알츠하이머병 환자에서 도네페질 현재 승인된 용량보다 고용량의 투여는 신경 보호성이 있어야 하고, 질병 진행을 감소시켜야 한다. 유사한 용량 관련 신경 보호 효과는 리바스티그민 및 다른 AChEIs와 함께 관찰되었다(Shanks et al. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? Curr Med Res Opin 2009, Oct; 25 (10): 2439-46).

[0051] 따라서, 한층 더의 AChEI 안전하고 허용가능한 투여량을 증가시킴으로써, 완화 효과와의 관계 뿐만 아니라 신경 보호 효과의 관계에 있어서도, 그 것들의 강화된 약리 효과의 장점을 가지는 것이 가능하고, 그리하여, 근복적인 치매 장애의 진행을 지연시키는 것이 가능하다.

[0052] 그러나, 위에서 설명한 바와 같이, WO 2009/120277 또는 WO 2011/034568 호에 개시된 방법을 이용하더라도 위에서 설명한 바와 같이 어떠한 원인으로부터 참을 수 없는 콜린성 또는 구토성 부작용을 유발함이 없이, 환자에게 투여하는 AChEI의 치료 용량이 4배를 초과하여 증가시키는 것이 현재 가능하지 않다.

[0053] 특히, 구토를 포함한 말초 콜린성 부작용의 동시 억제에 의한 AChEI 용량의 증가는 완전히 AChEI의 과잉 투여로 인한 구토를 완전히 억제하지 않고, 어떤 경우에는, 구토제가 AChEI에 추가되어야 한다. AChEI의 용량을 증가시킨 경우의 결과는 치료 대상은 트리플 nsPACHA /의 AChEI/naAEA 조합 또는 nsPACHA /AChEI 고정된 조합과 구토제 중 하나를 수행해야 한다. 이러한 조건에서는 한쪽에는 동시 투여 nsPACHA 및 구토제의 두 함수의 AChEI의 용량을 조정하는 것은 곤란할지도 모른다, 그리고 반면에 삼중 조합 투여는, 동시 또는 연속적으로 제공하지만, 다른 AChEI, nsPACHA 및 제토제의 투여는 특히 알츠하이머 형 치매에 걸려 있는 집단의 상황에서, 상기 투여로 심지어 위험 치명적인 실수를 발생한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0058] 본 발명은 상기 및 이 기술분야의 다른 결점을 해소하고자 함에 목적이 있다.

### 과제의 해결 수단

[0059] 본 발명은 다음의 실현가능한 가설에 기초한다: (a) Dong 2009 및 Meunier 2006의 결과들은 인간에게 적용가능하고, (Meunier et al. 귀에서의 아밀로이드 베타 25-35 펩티드-유발 독성에 대한 도네페질의 항건망 및 신경보호 효과는 시그마1 수용체와 상호작용을 포함한다. Br. J. Pharmacol, 2006, December; 149: 998-1012), (b) 용량-효과 관계가 있고, (c) 도네페질 또는 다른 AChEI의 용량을 증가함으로써 신경보호 효과를 유발한다.

[0060] Dong 등 그 외의 결과를 인간에게 적용함으로써, 사용된 AChEIs의 최대 권장 일일 용량은 AChEIs의 신경보호 역치를 획득하지 않는다는 사실이 관찰되었다. 최근 도네페질의 매트릭스형 23mg 용량도 상기 역치 신경보호 수준을 달성하지 못한다.

[0061] 현재 상기 Dong 등 그 외의 결과는 인간에게 적용가능하고, CNS에서 신경보호 역치에 안전하게 도달하고 초과하는 것이 가능하다는 것이 알려져 있다. 실제로, nsPACHAs는, 주어진 용량의 AChEI로써 치료받는 사람에게 투여될 때, 단독으로 주어진 상기 AChEI의 동일한 용량의 투여후 동일한 개인에게 획득되는 혈중 농도보다 더 높은 AChEI 혈중농도를 유발한다.

- [0062] 위에 기재된 바와 같이, nsPACHAs는 AChEI의 최대 허용용량을 4배까지 증가시킬 수 있다; 그러나, 놀랍게도 단독으로 투여되는 AChEIs의 혈장농도의 증가가 연구된 용량범위내에서 선형적으로 용량에 의존하는 것으로 나타났다면, nsPACHAs/AChEI의 조합으로 치료하는 대상에서 AChEI 혈중농도의 증가는, 그 대상에서 AChEI 단독으로 도달된 최대 허용된 AChEI 용량의 2 배 또는 4배로 증가된다, 최대 허용 용량이 예상보다 훨씬 더 높았다.
- [0063] 또한, 더욱 놀랍게도, AChEIs의 과다용량(알츠하이머형 치매의 치료에 사용되는 최대 용량의 2.5 내지 7배)과 조합된 nsPACHAs의 과다용량 투여(항콜린 치료에 사용되는 최대 용량의 2 내지 8배)는 nsPACHAs의 더 낮은 용량에 비하여 더 안전하고, 그 유일한 역효과는 제토제의 적당한 용량에 의해 제어될 수 있는 구토증이며, 신경보호를 유발한다.
- [0064] 이 상승 작용은 신경 퇴행의 치료에 큰 유연성을 포함한다. 사실, 본 발명에 따르면, AChEI의 주어진 투여량으로 치료되는 알츠하이머 형 치매 환자의 경우에는, 환자에게 nsPACHA의 과다 용량을 투여하여 AChEI 용량의 증가없이 상기 환자의 CNS에 아세틸콜린의 공급을 증가하거나,
- [0065] 상기 환자에게 nsPACHA의 과다 용량을 AChEI 용량의 동시 증가에 의해 투여하여 상기 환자의 CNS에 많은 양의 아세틸콜린을 공급하여 신경보호를 유발하는 것이 가능하다.
- [0067] 이러한 결합으로, 다음과 같은 예상치 못한 결과가 알려졌다: nsPACHAs/AChEI의 조합으로 치료하는 대상에서, AChEI의 평균 혈장농도가, AChEI 단독의 동일한 용량의 투여후에 측정된 평균 혈장농도의 20% 이상 증가하였고, 더욱 놀랍게도 동일한 대상에서, 상기한 조합의 동일한 nsPACHAs 농도에서 상기한 증가는 더 높은 AChEI 용량에서 더 큰 경향이 있다.
- [0069] nsPACHAs/AChEI 조합의 장기간 투여에 의해, 현재까지는 거의 발생하지 않지만, 만약 발생한다면, 과다 용량, 잠복, AChEI의 발현된 신경보호성 작용이 가능하게 되고 강화되어, 신경 퇴행 과정을 지연시켜 그 결과 질병 진행을 지연시킨다.
- [0071] 또한, AChEIs에 의한 AChE 억제에 대한 nsPACHAs의 상승 작용(예상 AChEI 혈중 농도와 수반되는 중추신경계에서의 증가된 아세틸콜린 농도보다 더 높은 것을 포함한다)과, nsPACHAs(오로지 말초) 및 AChEI (중추 및 말초 양쪽의)의 동시 발생, 연속적인 반작용(말초 만)의 조합은, 말초 항콜린성 부작용없이 nsPACHAs/AChEI 쌍의 이론적으로 무한 증가를 제공하여, 양 nsPACHAs의 고 용량으로, 즉 항콜린 치료에 사용되는 nsPACHAs 용량의 2배 이상에서 8배까지, 그리고 알츠하이머형 치매에 치료에 사용되는 AChEI의 2.5 내지 7.0 배의 용량으로 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자의 치료를 가능하게 한다는 것이 발견되었다.
- [0073] 위에서 기재된 바와 같이, 본 발명 이전에, 최고 혈액 수준을 감소시키는, 즉시 방출 정을 피부패치로 대체함으로써 리바스티그민의 용량을 배가시키는 것은 알츠하이머 병을 가진 환자에게 유의적으로 증가하는 부작용없이 알츠하이머병의 환자의 인식 개선량을 증가시켰다.
- [0074] 본 발명에 따르면, 비록 리바스티그민 패치와 같은 ER제형이 제공됨에도 불구하고, 이는 엄격히 필요하지 않다, 본 발명의 IR 제형에 의해, 라비스티그민과 같은 AChEI의 매우 높은 혈액 수준이 견딜수 없는 부작용 없이 달성될 수 있다.
- [0076] 또한 (a) 15mg ~ 240mg의 양의 1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-n-프로폭시)아세톡시]피페리딘(프로피베린) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 20mg~480mg의 3-(2-하이드록시-2,2-디페닐아세톡시)-스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,1-피롤리딘]-1'-이움(트로스피움) 약학적으로 수용가능한 염들; 및 2~16mg의 3-(2-사이크로페닐-2-하이드록시-2-페닐아세톡시-1,1-디메틸피롤리디늄(글리코피로니움) 약학적으로 수용가능한 염들;로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHa; 및 (b) 약학적 캐리어와 혼합된 naAEA;를 포함한 약학적 조성물이 투여된 AChEI 용량을 인자 7까지 상승시킬 수 있고, 그리하여 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자의 중추 신경계의 신경보호 역치를 안전하게 극복하게 하고, 콜린성 및/또는 치매성 부작용의 인식할 수 있는 징후없이, 알츠하이머형 치매를 앓고 환

자의 신경 퇴행과 투쟁하게 한다는 것이 발견되었다.

- [0077] 프로피베린의 약학적으로 수용가능한 염들은, 프로피베린 4급(C1-C4)알킬암모늄 할라이드, 특히 1,1-디메틸-4-[(2,2-디메틸-2-n-프로폭시)아세톡시]피페리딘 클로라이드(메틸프로피베리늄 클로라이드), 1-1-디메틸-4-(2,2-디페닐-2-n-프로폭시)아세톡시]피페리디늄 브로마이드(메틸프로피베리늄)를 포함한다.
- [0078] 앞의 발견들에 따르면, 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자의 이전의 개시에 대하여 조건 개선을 위하여, nsPACHA의 저용량을 사용해서 AChEI 용량을 증가시키는 것이 가능함에도 불구하고, 본 발명의 조성물은 다음의 장점을 가지고 있다: (a) 알츠하이머형 치매의 치료에서 최대 일일권장 용량보다 적어도 2.5배 높은 AChEI 용량을 사용하여 AChEI 혈중 농도를 안전하게 증가시키는 것을 유도하는 것; (b) 최대 권장 용량을 7배까지 상기 AChEI 용량을 안전하게 증가시키고 결과적으로 CNS의 AChEI의 농도를 상당히 증가시켜 그 결과 신경보호를 가능하게 하는 것; (c) 일일 1회 또는 2회 투여되는 것; 및 (d) WO 2009/120277 및 WO 2011/034568에 설명된 고정된 용량 조합과는 대조적으로, 상기 AChEI 작용 시간의 함수로 AChEI의 정정된 투여를 하게하는 것.
- [0079] 추가적으로, 앞의 발견들에 따르면, 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자의 조건을 개선하기 위하여, nsPACHA의 저용량을 사용해서 AChEI 용량을 증가시키는 것이 가능함에도 불구하고, 항콜린 치료를 위하여 승인된 용량의 8배까지 nsPACHA의 용량을 더욱 증가시킴으로써, (a) 알츠하이머형 치매의 치료에서 최대 일일권장 용량보다 적어도 2.5배 높은 AChEI 용량을 사용하여 AChEI 혈중 농도를 안전하게 증가시키는 것을 유발할 수 있고; 그리고 (b) 최대 권장 용량을 7배 그리고 그 이상 까지 상기 AChEI 용량을 안전하게 증가시키고, 그 결과 CNS의 아세틸콜린 농도를 상당히 증가시킬 수 있는 것이 발견되었다.
- [0080] 요약하면, 고 AChEI 혈중 농도와 결과적인 신경보호는 알츠하이머형 치매를 앓는 환자에게 nsPACHA와 AChEI 양자를 조합된 과다 용량을 투여하는 치료방법에 의해 얻어진다. 이러한 치료방법에서, 최상의 결과는 제토제가 치료에 추가될 때 얻어지며, 상기 제토제는 상기 AChEI 과다 용량의 구토효과에 대응하는 독자의 효과를 가지고, 그리하여 상기 치료의 환자 주문을 개선한다.
- [0081] 알츠하이머 치매를 앓고 있는 환자를 포함한 인간 환자에게, 각 AChEI의 최대 권장 용량, 그리고 과다 용량을 직접적이고 안전한 투여를 허용하기 때문에, 솔리페나신/항구토 조성물의 투여, AChEI, 특히 도네페질과 조합하여 투여될 때, AChEI 용량의 통상적인 연장된 적정 기간을 필요없게 하는 것이 발견되었다.
- [0082] 고 AChEI 혈중 농도는 알츠하이머형 치매를 앓는 환자에게 솔리페나신/naAEA 고정형 조합과 AChEI 과다용량의 투여를 제공하는 치료방법에 의해 얻어지고, 그리하여 상기 AChEI의 최대 권장 용량의 2.5~7배의 안전한 조정을 허용하여 신경보호를 유발한다.
- [0083] 알츠하이머 치매를 앓고 있는 환자를 포함한 인간 환자에게, 각 AChEI의 최대 권장 용량, 그리고 과다 용량을 직접적이고 안전한 투여를 허용할 뿐아니라 훨씬 더 높은 용량의 투여를 허용하기 때문에, 솔리페나신/항구토 조성물의 투여, AChEI, 특히 도네페질과 조합하여 투여될 때, AChEI 용량의 통상적인 연장된 적정 기간에 대한 필요성을 피하게된다는 것이 발견되었다.
- [0084] 본 발명의 하나의 특징은 (a) 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드에 상당하는 양의 프로피베린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 트로스피움 클로라이드 20mg-480mg에 상당하는 양의 트로스피움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 글리코피로니움 브로마이드 2mg-16mg에 상당하는 양의 글리코피로니움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA; 및 (b) 약학적 캐리어와 혼합된 비항콜린성 제토제(naAEA)를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0085] 본 발명의 실시예에서, 상기 조성물은 nsPACHA가 31mg-240mg의 프로피베린 하이드로클로라이드인 것이다. 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 조성물은 nsPACHA가 61mg-480mg의 트로스피움 클로라이드인 것이다. 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 조성물은 nsPACHA가 4.1mg-16mg의 글리코피로니움 브로마이드인 것이다. 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 조성물은 성분(b)가 (b1) 5HT3-길항제, (b2) DA-길항제, (b3) H1-길항제, (b4) 카나비노이드(cannabinoids), (b5) 아프레피탄트(aprepitant)로 이루어진 군에서 선택된 naAEA인 것이다.
- [0086] 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 조성물은 naAEA가, 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 50mg-300mg의 도라세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 브로모프라이드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 0.5mg-1.5mg

의 클레보프라이드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 및 40mg-375mg의 아프레피탄트;로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0087] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 성분(b)가, 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 50mg-300mg의 도라세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg의 돛페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드;로 이루어진 군에서 선택된 naAEA인 것이다.

[0089] 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 조성물은, naAEA가, 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 50mg-300mg의 도라세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg의 돛페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물;로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0091] 본 발명의 다른 실시예에서, nsPACHA 성분(a)가, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드에 상당하는 양의 프로피베린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 트로스피움 클로라이드 20mg-480mg에 상당하는 양의 트로스피움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 글리코피로니움 브로마이드 2mg-16mg에 상당하는 양의 글리코피로니움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된 것이고; 및 (b) 및 naAEA가, 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg의 돛페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물;로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0092] 본 발명은 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자의 신경보호를 유도하여 신경변경과 투병하고 그 결과 질병의 진행을 지연시키기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 알츠하이머형 치매의 치료에 사용되는 상기 AChEI의 최대 권장 일일 용량의 적어도 2.5 내지 7배의 AChEI 일일 용량을 다음의 약학적 조성물과 조합하여 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 약학적 조성물은,

[0093] (a) 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드에 상당하는 양의 프로피베린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 트로스피움 클로라이드 20mg-480mg에 상당하는 양의 트로스피움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 글리코피로니움 브로마이드 2mg-16mg에 상당하는 양의 글리코피로니움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA; 및 (b) 약학적 캐리어와 혼합된 비-항콜린성 제토제(naAEA);를 포함한다.

[0094] 본 발명의 조성물은 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자에게 AChEI와 조합하여, 신경보호를 유발하고, 그리하여 신경퇴화에 대처하기 위하여 사용될 수 있다.

[0095] 본 발명의 다른 특징은, 솔리페나신 숙시네이트의 10mg-80mg에 상당하는 양의, (1S)-(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 3,4-디하이드로-1-페닐-2(1H)-이소퀴놀린카르복실레이트 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 화합물; 및 (b) 약학적 캐리어와 혼합된 비-항콜린성 제토제(naAEA);로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0096] 본 발명의 위 특징에 따른 실시예에서, 상기 조성물은, nsPACHA 성분(a)가 솔리페나신 숙시네이트의 11mg-80mg에 상당하는 양으로 존재하는 것이다. 다른 실시예에서, 상기 조성물은 상기 nsPACHA가 솔리페나신 숙시네이트 15mg-80mg에 상당하는 양으로 존재하는 것이다

[0097] 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 상기 nsPACHA가 솔리페나신 숙시네이트 21mg-80mg에 상당하는 양으로 존재하는 것이다.

[0098] 본 발명에 따른 조성물은 성분 (b)가 (b1) 5HT3-길항제, (b2) DA-길항제, (b3) H1-길항제, (b4) 카나비노이드,



(b5) 아프레피탄트로 이루어진 군에서 선택된 naAEA인 것이다.

[0099] 다른 실시예에서, 상기 조성물은 성분 (b)가, 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 50mg-300mg의 도라세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드;로 이루어진 군에서 선택된 naAEA인 것이다.

[0100] 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 naAEA가 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 50mg-300mg의 도라세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 브로마프라이드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 0.5mg-1.5mg의 클레보프라이드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 및 40mg-3750mg의 아프레피탄트;로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0101] 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 상기 naAEA가, 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드;로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0102] 다른 실시예에서, 상기 조성물은 nsPACHa 성분(a)가 솔리페나신 숙시네이트의 11mg-80mg에 상당하는 양으로 존재하는 것이고, 상기 naAEA는 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드;로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0103] 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 nsPACHa 성분(a)가 솔리페나신 숙시네이트의 15mg-80mg에 상당하는 양으로 존재하는 것이고, 상기 naAEA 성분 (b)가 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드;로 이루어진 군에서 선택된 naAEA인 것이다.

[0104] 다른 실시예에서, 상기 조성물은 상기 조성물은 nsPACHa 성분(a)가 솔리페나신 숙시네이트의 21mg-80mg에 상당하는 양으로 존재하는 것이고, 상기 naAEA 성분 (b)가 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-3mg 양(그라니세트론)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 10mg-30mg의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드;로 이루어진 군에서 선택된 naAEA인 것이다.

[0105] 본 발명은 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자의 신경보호를 유발하고, 그리하여 신경퇴화에 대처하며, 그 결과 환자의 질병 진행을 지연시키기 위한 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 알츠하이머형 치매의 치료에 사용되는 상기 AChEI의 최대 권장 일일 용량의 적어도 2.5 내지 7배의 AChEI 일일 용량을 다음의 약학적 조성물과 조합하여 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 약학적 조성물은, 솔리페나신 숙시네이트의 10mg-80mg에 상당하는 양의, (1S)-(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 3,4-디하이드로-1-페닐-2(1H)-이소퀴놀린카복실레이트 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 화합물; 및 (b) 약학적 캐리어와 혼합된 비-항콜린성 제제(naAEA);로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHa를 포함한다.

[0106] 본 발명의 조성물은 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자에게 AChEI와 조합하여, 신경보호를 유발하고, 그리하여 신경퇴화에 대처하기 위하여 사용될 수 있다.



- [0107] 본 발명의 다른 특징은 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자의 신경보호를 유발하기 위한 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 알츠하이머형 치매의 치료에 사용되는 상기 AChEI의 최대 권장 일일 용량의 적어도 2.5 내지 7배의 AChEI 일일 용량을, 항콜린 치료에 사용되는 용량의 2배이상, 최대 8배까지의 nsPACHA 용량과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.
- [0108] 일실시예에서, 상기 방법은 AChEI가 (±)-2,3-디하이드로-5,6-디메톡시-2-[[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐] 메틸]-1H-인덴-1-원(도네페질) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-(디메틸아미노)에틸]-페닐카르바메이트(리바스티그민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 4aS,6R,8aS-3-메톡시-11-메틸-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드록시-6H-벤조퓨로[3a,3,2-e,f]벤자제핀-6-올(글루타민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 및 (1R,9S,13E)-1-아미노-13-에틸이딘-11-메틸-6-아자트리사이클로[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]트리데카-2(7),3,10-트리엔-5-원 (후페리진 A).
- [0109] 일실시예에서, 본 발명의 방법은 AChEI가, 25mg-151mg의 일일 용량의 도네페질 또는 약학적으로 수용가능한 염들이다. 다른 실시예에서, 상기 본 발명의 방법은 상기 AChEI가 30mg-93mg의 일일 용량의 리바스티그민 또는 그의 약학적으로 수용가능한 염들인 것이다. 본 발명의 다른 실시예에서 상기 방법은 상기 AChEI가 60mg-224mg의 일일 용량의 가란타민 또는 그의 약학적으로 수용가능한 염들인 것이다. 본 발명의 다른 실시예에서 상기 방법은 상기 AChEI가 0.45mg-4.8mg의 용량의 후페리진 A 또는 그의 약학적으로 수용가능한 염들인 것이다.
- [0110] 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 nsPACHA가, (1S)-(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 3,4-디하이드로-1-페닐-2(1H)-이소퀴놀린카르복실레이트 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 화합물; 및
- [0111] 1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-n-프로폭시)아세톡시]피페리딘(프로피베린) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 3-(2-하이드록시-2,2-디페닐아세톡시)-스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,1-피롤리딘]-1'-이움(트로스피움) 약학적으로 수용가능한 염들; 및 3-(2-사이크로페닐-2-하이드록시-2-페닐아세톡시-1,1-디메틸피롤리디늄(글리코피로니움) 약학적으로 수용가능한 염들;로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0112] 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 nsPACHA가, 항콜린 치료에 사용되는 용량의 200% 내지 800%의 일일 용량으로 투여되는 것이다. 일 실시예에서, 본 발명의 방법은 nsPACHA가, 80mg-360mg의 일일 용량으로 투여되는 IR 제형의 트로스피움 클로라이드인 것이다. 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 nsPACHA가, 120mg-480mg의 일일 용량으로 투여되는 ER 제형의 트로스피움 클로라이드인 것이다.
- [0113] 또한, 본 발명에 따른 방법은 60mg-240mg의 용량으로 투여되는 IR 또는 ER 제형의 프로피베린 하이드로클로라이드로서 nsPACHA를 포함한다. 일 실시예에서, 본 발명의 방법은 nsPACHA가 20mg-80mg의 일일 용량으로 투여되는 IR 제형의 솔리페나신 숙시네이트이다. 또한 본 발명의 방법은, AChEI 가 25mg-151mg의 일일 용량으로 투여되는 도네페질 하이드로클로라이드이고 상기 nsPACHA는 21mg-80mg의 일일 용량으로 투여되는 솔리페나신 숙시네이트이다.
- [0114] 일실시예에서, 본 발명의 방법은 상기 AChEI가 60mg-224mg의 일일 용량(가란타민에서)으로 투여되는 가란타민 하이드로브로마이드이고, 상기 nsPACHA는 61mg-240mg의 일일 용량으로 투여되는 하이드로클로라이드로서 프로피베린이다. 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 AChEI가 30mg-93mg의 일일 용량으로 투여되는 하이드로젠 타르트레이트로서 리바스티그민이고, 상기 nsPACHA는, 80mg-480mg의 일일 용량으로 투여되는 트로스피움 클로라이드; 61mg-240mg의 일일 용량으로 투여되는 하이드로클로라이드로서 프로피베린; 및 21mg-80mg의 일일 용량으로 투여되는 솔리페나신 숙시네이트로 이루어지는 군에서 선택된다.
- [0115] 본 발명의 다른 특징은 약학 조성물에 관한 것이고, 이 조성물은 활성 성분으로서 nsPACHA를 포함하며, nsPACHA는 항콜린 치료를 위해, 상기 AChEI의 최대 권장 용량의 250% 내지 700%의 AChEI 용량으로 치료되는 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자에게 신경보호를 유발하고 신경퇴화에 대처하기 위하여 표시되는 조성물에 함유된, nsPACHA의 최대량의 200% 내지 800%의, 솔리페나신 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 프로피베린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 글리코피로니움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된 것이다.
- [0116] 일 실시예에서, 본 발명의 조성물은 nsPACHA가, 40mg-480mg의 양의 트로스피움 클로라이드; 20mg-80mg의 양의 솔리페나신 숙시네이트; 및 30mg-240mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드;로 이루어지는 군에서 선택된다. 다른 실시예에서, 본 발명의 조성물은 nsPACHA가, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4.2mg-16mg의 양의 글리코리리움 브로마이드; IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 42mg-160mg의 양의 트로스피움 클로라이드; ER 제형의, 약학적 캐리어와 혼합된, 126mg-480mg의 양의 트로스피움 클로라이드; IR 제형의, 약학적 캐리어와 혼합

된, 21mg-80mg의 양의 솔리페나신 숙시네이트; IR 제형의, 약학적 캐리어와 혼합된, 31.5mg-120mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드; IR 제형의, 약학적 캐리어와 혼합된, 61mg-240mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드;로 이루어지는 군에서 선택된다.

- [0117] 다른 실시예에서, 본 발명의 조성물은 nsPACHA가, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4.5mg-16mg의 양의 글리코리리움 브로마이드; IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 60mg-160mg의 양의 트로스피움 클로라이드; IR 제형의, 약학적 캐리어와 혼합된, 25mg-80mg의 양의 솔리페나신 숙시네이트; 및 IR 제형의, 약학적 캐리어와 혼합된, 31.5mg-120mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드;로 이루어지는 군에서 선택된다. 다른 실시예에서, 본 발명의 조성물은 상기 AChEI의 최대 권장 일일 용량 보다 적어도 2.5 내지 7배 더 높은 AChEI 일일 용량으로 치료되는 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자에게 신경보호를 유발하고 신경퇴화에 대처하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0118] 또한 본 발명은 인간의 AChEI 혈중농도를 증가시키기 위한 방법으로, 항콜린 치료에 사용되는 용량과 적어도 동일, 8배의 nsPACHA 용량을, 알츠하이머형 치매의 치료에 사용되는 상기 AChEI의 용량의 2.5 내지 7배의 AChEI와 조합하여 상기 인간에게 투여하는 것을 포함한다. 일 실시예에서, 본 발명의 방법은, 상기 인간이 알츠하이머 치매를 앓고 있는 환자이고 상기 조합은 만성적으로 투여되는 것이다.
- [0119] 본 발명의 방법은, AChEI가, (±)-2,3-디하이드로-5,6-디메톡시-2-[[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐] 메틸]-1H-인덴-1-원(도네페질) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-(디메틸아미노)에틸]-페닐카르바메이트(리바스티그민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 4aS,6R,8aS-3-메톡시-11-메틸-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드록시-6H-벤조퓨로[3a,3,2-e,f]벤자제핀-6-올(글루타민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 및 (1R,9S,13E)-1-아미노-13-에틸이딘-11-메틸-6-아자트리사이클로[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]트리데카-2(7),3,10-트리엔-5-원 (후페리진 A)으로 이루어진 군에서 선택된 것이다.
- [0120] 일 실시예에서, 본 발명의 방법은, AChEI가, 25mg-151mg의 일일 용량의 도네페질 또는 약학적으로 수용가능한 염들이다. 다른 실시예에서, 상기 본 발명의 방법은 상기 AChEI가 30mg-126mg의 일일 용량의 리바스티그민 또는 그의 약학적으로 수용가능한 염들인 것이다.
- [0121] 본 발명의 다른 실시예에서 본 발명의 방법은 상기 AChEI가 60mg-224mg의 일일 용량의 가란타민 또는 그의 약학적으로 수용가능한 염들인 것이다. 본 발명의 다른 실시예에서 상기 방법은 상기 AChEI가 0.45mg-4.8mg의 용량의 후페르진 A 또는 그의 약학적으로 수용가능한 염들인 것이다.
- [0122] 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 nsPACHA가, (1S)-(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 3,4-디하이드로-1-페닐-2(1H)-이소퀴놀린카복실레이트 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 화합물; 및 1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-n-프로폭시)아세톡시]피페리딘(프로피베린) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 3-(2-하이드록시-2,2-디페닐아세톡시)-스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,1-피롤리딘]-1'-이움(트로스피움) 약학적으로 수용가능한 염들; 및 3-(2-사이크로페닐-2-하이드록시-2-페닐아세톡시-1,1-디메틸피롤리디늄(글리코피로니움) 약학적으로 수용가능한 염들;로 이루어진 군에서 선택되는 것이다.
- [0123] 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 nsPACHA가, 40mg-360mg의 일일 용량으로 투여되는 IR 제형의 트로스피움 클로라이드인 것이다. 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 nsPACHA가, 60mg-480mg의 일일 용량으로 투여되는 ER 제형의 트로스피움 클로라이드인 것이다.
- [0124] 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 nsPACHA가, 30mg-120mg의 일일 용량으로 투여되는 IR 또는 ER제형의 트로스피움 클로라이드인 것이다. 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 nsPACHA가, 10mg-80mg의 일일 용량으로 투여되는 IR 제형의 솔리페나신 숙시네이트인 것이다.
- [0125] 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 AChEI 가 25mg-60mg의 일일 용량으로 투여되는 도네페질 하이드로클로라이드이고 상기 nsPACHA는 10mg-20mg의 일일 용량으로 투여되는 IR제형의 솔리페나신 숙시네이트이다.
- [0126] 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은, 상기 AChEI가 60mg-168mg의 일일 용량으로 투여되는, IR 또는 ER 제형의 가란타민 하이드로브로마이드이고, 상기 nsPACHA는 30mg-120mg의 일일 용량으로 투여되는 IR 또는 ER 제형의 프로피베린 하이드로클로라이드이다. 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 AChEI와 nsPACHA의 용량들이 IR 제형이다.
- [0127] 본 발명은 활성 성분으로서 nsPACHA를 포함하며, nsPACHA는 항콜린 치료를 위해, 상기 AChEI의 최대 권장 용량의 250% 내지 700%의 AChEI 용량으로 치료되는 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자에게 신경보호를 유발하고

신경퇴화에 대처하기 위하여 표시되는 조성물에 함유된, nsPACHA의 최대량의 100% 내지 800%의, 솔리페나신 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 프로피페린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 글리코피로니움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 및 트로스피움 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0128] 일실시예에서, 상기 조성물은 활성성분으로서 nsPACHA를 포함하며, nsPACHA는 2mg-16mg의 양으로 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된 글리코피로니움 브로마이드; 20mg-160mg의 양으로 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된 트로스피움 클로라이드; 60mg-480mg의 양으로 ER 제형의 약학적 캐리어와 혼합된 트로스피움 클로라이드; 10mg-20mg의 양으로 IR 제형의 솔리페나신 숙시네이트; 15mg-120mg의 양으로 IR 제형의 프로피페린 하이드로클로라이드; 및 30mg-240mg의 양으로 ER 제형의 프로피페린 하이드로클로라이드;로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0129] I. 본 발명의 제1측면(aspect)

[0130] 제1측면에서, 본 발명은 약학적 조성물을 제공하고, 이 약학적 조성물은, 프로피페린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 트로스피움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 글리코피로니움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA; 및 약학적 캐리어와 혼합된 naAEA를 포함한다.

[0131] 특히, 본 발명의 목적은, (a) 프로피페린 하이드로클로라이드의 15mg- 240mg의 양에 상당하는 양의, 1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-n-프로폭시)아세톡시]피페리딘(프로피페린) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 트로스피움 클로라이드 20mg-480mg에 상당하는 양의, 3-(2-하이드록시-2,2-디페닐아세톡시)-스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,1-피롤리딘]-1'-이움(트로스피움) 약학적으로 수용가능한 염들; 및 글리코피로니움 브로마이드 2~16mg에 상당하는 양의 3-(2-사이크로페닐-2-하이드록시-2-페닐아세톡시-1,1-디메틸피롤리디늄(글리코피로니움) 약학적으로 수용가능한 염들;로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA; 및 (b) 약학적 캐리어와 혼합된 naAEA;를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.

[0132] 프로피페린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 그의 하이드로클로라이드는, DD 106643, CN 1285348, CN 102218063(A), KR2005-0011138, KR 2005-0011139, KR20110111782 (A) 및 WO 2011/114195에 개시되어 있다.

[0133] 프로피페린 4급염들, 즉 (C1-C4)알킬 프로피페리늄 할라이드는 1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-프로폭시)아세톡시]피페리딘(프로피페린)을 (C1-C4)알킬 할라이드(클로라이드, 브로마이드 또는 이오다이드)와 반응시켜 제조될 수 있고, 프로피페린 염기 출발물질은 WO 2011/114195에 기재된 바와 같은 원 산물로서 얻어지거나 프로피페린 하이드로클로라이드의 가수분해에 의해 얻어질 수 있고, 이는, DD 106643, CN 1285348, CN 102218063(A), KR2005-0011138, KR 2005-0011139, KR20110111782 (A) 및 WO 2011/114195에 기재된 바와 같은 예로서 얻어질 수 있는 쉽게 가용한 상업제품이다. 실제로, 프로피페린 하이드로클로라이드의 수성 현탁액은 무기염기로 처리되고 원료상태의 프로피페린 염기는 유기용매로서 추출하고 유기용매의 증발에 의해 회수된다; 그리고 잔류물은 알코올용액에서 (C1-C4)알킬(바람직하게는 메틸) 할라이드(클로라이드, 브로마이드 또는 이오다이드)로써 처리되고, 석출되는 1-알킬-1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-프로폭시)아세톡시]피페리디늄 할라이드는 분리된다.

[0134] 트로스피움 클로라이드는 US3,480,626에 개시되어 있고 그의 다른 약학적으로 수용가능한 염들은 US2006/0293356에 인용되어 있다.

[0135] 글리코피로니움 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 브로마이드,는 US2,956,062에 따라 얻어질 수 있다.

[0136] 성분 (a)는 15mg-120mg의 프로피페린 하이드로클로라이드에 상당하는 양의 프로피페린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 트로스피움 클로라이드 20mg-480mg에 상당하는 양의 트로스피움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 글리코피로니움 브로마이드 2mg-16mg에 상당하는 양의 글리코피로니움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된다.

[0137] 유리하게는, 상기 조성물의 nsPACHA 성분(a)는 15mg-120mg의 프로피페린 하이드로클로라이드에 상당하는 양의 프로피페린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 트로스피움 클로라이드 20mg-480mg에 상당하는 양의 트로스피움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 글리코피로니움 브로마이드 2mg-16mg에 상당하는 양의 글리코피로니움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된다.

[0138] 유리하게는, 상기 nsPACHA 성분(a)는 15mg-240mg, 유리하게는 30mg-240mg, 바람직하게는 31mg-240mg의 양의 프로피페린 하이드로클로라이드에 상당하는 양의 프로피페린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 트로스피움 클로라이드 20mg-480mg, 유리하게는 40mg-480mg, 바람직하게는 61mg-480mg의 양에 상당하는 양의 트로스피움 및

그의 약학적으로 수용가능한 염들; 2mg-16mg, 유리하게는 4mg-16mg, 바람직하게는 4.1mg-16mg의 양의 글리코피로니움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들;로 이루어진 군에서 선택된다.

[0139] 바람직한 실시예에 따르면, 상기 nsPACa 성분(a)는: IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 15mg-120mg, 유리하게는 30mg-120mg, 바람직하게는 31mg-120mg, 더욱 바람직하게는 31mg-90mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드; ER 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 30mg-240mg, 유리하게는 60mg-240mg, 바람직하게는 61mg-240mg, 더욱 바람직하게는 61mg-180mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드; IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 20mg-180mg, 유리하게는 40mg-160mg, 바람직하게는 61mg-160mg, 더욱 바람직하게는 61mg-140mg의 양의 트로스피움 클로라이드; ER 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 60mg-480mg, 유리하게는 120mg-480mg, 바람직하게는 121mg-480mg, 더욱 바람직하게는 61mg-360mg의 양의 트로스피움 클로라이드; IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 2mg-16mg, 유리하게는 4mg-16mg, 바람직하게는 4.1mg-16mg, 더욱 바람직하게는 4.1mg-12mg의 양의 글리코피로니움 브로마이드;로 이루어진 군에서 선택된다.

[0140] 상기 naAEA의 구성(b)는 현재 사용된 제품 또는 제네릭 약물의 유일한 활성 성분으로서 함유된 상기 naAEA 양의 100% 내지 300%의 량으로 존재한다.

[0141] 바람직한 실시예에 따르면, 상기 구성(b)는 (b1) 5HT3-길항제, (b2) DA-길항제, (b3) H1-길항제, (b4) 카나비노이드(cannabinoids), (b5) 아프레피탄트(aprepitant)로 이루어진 군에서 선택된 비-항콜린성 구토억제제(제토제)이다. 상기 계열의 전형적인 naAEAs는 W02011/034568에 개시되어 있다.

[0142] 유리한 구성(b)는 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 하이드로클로라이드; 50mg-300mg의 도라세트론과 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 메실레이트; 1mg-3mg 양(그라니세트론의)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 하이드로클로라이드; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들, 특히 하이드로클로라이드 디하이드레이트; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물들, 특히 하이드로클로라이드; 10mg-30mg의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-30mg의 할로페리돌; 25mg-75mg의 클로르프로마진 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 하이드로클로라이드; 25mg-75mg의 클로르프로마진 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 하이드로클로라이드; 5mg-30mg의 프로클로르페라진 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 디말레이트; 10mg-30mg의 메토클로프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 10mg-30mg의 브로모프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 모노하이드로클로라이드 및 디하이드로클로라이드 모모하이드레이트; 0.5mg-1.5mg의 크레보프라이드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 하이드로겐 말레이트 및 하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 25mg-300mg의 레보술프라이드; 50mg-150mg의 알리자프라이드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 300mg-900mg의 트리메소벤자미드 및 모노하이드로클로라이드와 같은 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 13mg-150mg의 메크리진 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 하이드로클로라이드; 25mg-150mg의 프로메타진 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 하이드로클로라이드; 2.5mg-60mg의 드로나비놀; 2mg-12mg의 나비론; 및 40mg-375mg의 아프레피탄트;로 이루어진 군에서 선택된다.

[0143] 상기 약학 조성물에서 유리한 비-항콜린성 구토억제제 성분(b)는 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 50mg-300mg의 도라세트론과 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 1mg-3mg 양(그라니세트론의)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물들; 10mg-30mg의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 브로모프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 0.5mg-1.5mg의 크레보프라이드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 2.5mg-60mg의 드로나비놀; 2mg-12mg의 나비론; 및 40mg-375mg의 아프레피탄트;로 이루어진 군에서 선택된다.

[0144] 바람직한 성분(b)는 0.5mg-3mg의 알로세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물, 특히 하이드로클로라이드; 1mg-3mg 양(그라니세트론의)의 그라니세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염 및 용매화물들; 5mg-15mg의 트로피세트론 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물들; 10mg-30mg의 돔페리돈 및 그의 약학적으로 수용가



능한 염들 및 용매화물; 10mg-30mg의 메토클로프라미드 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 및 용매화물;로 이루어진 군에서 선택된 naAEA이다.

- [0145] 특히 바람직하게, 조성물은, (a) 15mg-240mg, 유리하게는 30mg-240mg, 바람직하게는 31mg-240mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드에 상당하는 양의 프로피베린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 트로스피움 클로라이드 20mg-480mg, 유리하게는 40mg-480mg, 바람직하게는 61mg-480mg의 양에 상당하는 양의 트로스피움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 2mg-16mg, 유리하게는 4mg-16mg, 바람직하게는 4.1mg-16mg의 양의 글리코피로니움 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA; 및 (b) 1mg-3mg 양(그라니세트론의)의 그라니세트론 하이드로클로라이드, 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트, 10mg-30mg의 돔페리돈, 및 10mg-30mg의 메토클로프라미드 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트로 이루어진 군에서 선택된 naAEA;를 약학적 캐리어와 혼합하여 포함한다.
- [0146] 본 발명의 약학 조성물은 경구 사용을 위한 단위 형태로, 바람직하게는 즉시 방출제형으로 제형된다.
- [0147] 본 발명의 단위 형태는 정제, 캡슐, 또는 경구투여를 위한 소정량의 그레놀일 수 있고, 이들은 성분(a)와 성분(b)를 포함한다. 상기 단위 형태에서, nsPACHA 및 naAEA는 서로 혼합되거나 약학 조성물에서 약학 캐리어와 혼합되어 공지의 기술에 따라 분리될 수 있다.
- [0148] 성분(a)와 성분(b)는 경구 사용을 위하여 알려진 제형으로 종래의 약학 캐리어로써 제형되고, 상기 성분들은 서로 혼합되거나 예를 들면 하나의 캡슐안에 도입된 2개의 정제로, 또는 2부분 격실로된 캡슐로, 또는 다층(2층) 정제로 분리되며, 상기 두 성분들은 모두 IR 제형, 통합 nsPACHA/naAEA는 하나 또는 두 성분들이 조절-방출 제형의 정제로, 예를 들면 상기 성분이 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스에 또는 필름-코팅된 마이크로그레놀안에 분산된 형태로서, 제형될 수 있다. 유사하게, 두개의 분리된 부분으로 만들어진 캡슐, 즉 하나는 IR 또는 ER 제형의 성분(a)를 함유하고, 나머지의 것은 IR 또는 ER 제형의 성분(b)를 공지의 기술에 따라 함유한 캡슐들이 사용될 수 있다.
- [0149] 상기 약학 캐리어 및 비히클(vehicle)은 경구, 버칼(buccal) 및 비경구, 특히 경피(parenteral) 투여를 위한 조성물 제조를 위하여 통상 사용되는 것들이다. 적합한 단위 형태는 정제, 연질 또는 경질의 젤라틴 캡슐, 봉지안의 분말 또는 그레놀과 같은 경구 형태 및 적합하게 측정된 경구 용액 또는 현탁액 비경구 투여를 위한 패치를 포함한다.
- [0150] 또한 성분(a)와 성분(b)는 사이클로텍스트린, 예컨대,  $\alpha$ -사이클로텍스트린,  $\beta$ -사이클로텍스트린,  $\gamma$ -사이클로텍스트린, 2-하이드록시프로필- $\beta$ -사이클로텍스트린 또는 메틸- $\beta$ -사이클로텍스트린과의 복합물중 하나의 형태로 존재할 수 있다.
- [0151] 또한 성분(a)와 성분(b)는 선택적으로 하나 또는 하나 이상의 캐리어 또는 첨가제를 가진 마이크로캡슐의 형태로 제형될 수 있다.
- [0152] 경구 투여를 위하여, 성분(a)와 성분(b), 함께 또는 분리하여, 활성 성분을 전통적인 약학적으로 수용가능한, 상기 활성 성분들을 정제, 드라제(dragee), 구강내 붕괴 정제, 캡슐 및 이와 유사한 것들로 제형될 수 있게 하는 캐리어들과 혼합함으로써 제형된다.
- [0153] IR 정제용 캐리어는 예를 들면 녹말, 셀룰로오스 및 그의 유도체를 포함한다: 타르크, 스테아린산 또는 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제; 타르크, 셀룰로오스 분말, 락토스, 옥수수 또는 옥수수 전분과 같은 전분, 만니톨, 소르비톨; 마이크로크리스탈린 셀룰로오스 또는 크로스포비돈과 같은 분해제; 폴리에틸렌글리콜 또는 스테라린산 마그네슘과 같은 윤활제; 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산, 알기네이스와 같은 리간드; 사카로오스, 텍스트로스, 만니톨, 사카린과 같은 감미료; 또는 천연 또는 합성오일과 같은 향료.
- [0154] 구강내 붕괴 정제를 위한 캐리어는 예를 들면 소르비톨, 만니톨, 락토오스 및 셀룰로스와 같은 성분(a) 및 (b)의 협부점막 흡수 개선행제 뿐만 아니라 윤활제, 응집제, 감미료, 향미제 또는 분해제를 포함한다.
- [0155] 구강내 붕괴 정제에 함유된 감미료는 수크로스, 텍스트로스, 자일리톨, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 천연 선택적 감소된 설탕, 또는 소듐 사카린 또는 아스파르탐과 같은 합성제품일 수 있다.
- [0156] 향미제는 약학적으로 수용가능한 향미제와 합성 및 천연오일의 맛이고, 후자는 잎, 꽃, 과일 및 이들의 조합, 예컨대 시나몬, 페퍼민트, 아니즈 및 사이트론 잎, 쓴 아몬드, 감귤류 과일, 특히 오렌지 및/또는 레몬, 린넨 및 포도 오일과 같은 것들이다. 또한 초콜렛, 바닐라 또는 유칼립투스 맛 및 과일 에센스, 특히 사과, 배, 감,



딸기, 체리, 살구, 오렌지, 레몬 및 포도 가 유리하게 사용된다.

- [0157] 본 발명에 따른 상기 조성물은 위에서 설명한 2개의 정제, 하나는 성분(a)를 포함하는 다른 하나는 성분(b)를 포함하는, 정제를 함유한 캡슐의 형태일 수 있다.
- [0158] 유리한 ER 투여 제형은 공지된 기술을 따라 제조된 경피 패치의 형태이고, 이는 nsPACHA/구토억제 조성물을, 바람, 특히 알츠하이머형 치매를 앓고 있고 상기 AChEI로 치료중인 환자의 고 AChEI 혈중농도를 유발하기 위한 연장된 시간동안 제어된 방식으로, 손상되지 않은 피부의 선택된 영역을 통하여 계속적이고 경피적으로 투여하기 위한 것이다. 상기 고 AChEI 혈중농도는 뇌의 아세틸콜린 농도를 충분히 상승시키 신경보호를 제공할 수 있다.
- [0159] ER 투여 제형용 캐리어와 비히클은 아크릴산 및 메타아크릴산 및 공중합체와 같은 지연제; 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 또는 소듐 카르복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 유도체; 껌; 왁스; 글리세리드 또는 지방족 알코올 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0160] 특히, 본 발명의 단위 형태는, (a) 15mg-240mg, 유리하게는 30mg-240mg, 바람직하게는 31mg-240mg, 더욱 바람직하게는 31mg-180mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드; 20mg-480mg, 유리하게는 40mg-480mg, 바람직하게는 61mg-480mg, 더욱바람직하게는 61mg-360mg의 양의 트로스피움 하이드로클로라이드; 2mg-16mg, 유리하게는 4mg-16mg, 바람직하게는 4.1mg-16mg, 더욱 바람직하게는 4.1mg-12mg의 양의 글리코피로니움 브로마이드;로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA; 및 (b) 10mg-30mg의 양의 돔페리돈; 10mg-30mg의 메토클로프라미드 모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트; 0.5mg-3mg의 알로세트론 하이드로클로라이드; 50mg-300mg의 도라세트론 메실레이트; 1mg-3mg의 그라니세트론; 4mg-24mg 양(온단세트론)의 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트; 5mg-15mg 양(트로피세트론)의 트로피세트론 하이드로클로라이드; 및 40mg-375mg 양의 아프레피탄트;로 이루어진 군에서 선택된 naAEA;를 포함한다.
- [0161] 제1실시예에 따르면, 본 발명의 조성물은, 프로피베린 하이드로클로라이드, 트로스피움 클로라이드 및 글리코피로니움으로 이루어진 군에서 선택된, 성분(a)로서의 nsPACHA를, 약학적 캐리어와 함께 즉시 방출용 정제로 압축되거나 즉시 방출용 연질 또는 경질 캡슐안에 도입된 성분(b)로서의 naAEA를 혼합함으로써 제형된다.
- [0162] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/그라니세트론 조성물은,
- [0163] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0164] -IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg-3mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0166] 본 발명에 따른 제1의 특히 유리한 프로피베린/그라니세트론 조성물은,
- [0167] -성분(a)로서, 15mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0168] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0170] 본 발명에 따른 제2의 유리한 프로피베린/그라니세트론 조성물은,
- [0171] -성분(a)로서, 30mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0172] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0173] 본 발명에 따른 제3의 유리한 프로피베린/그라니세트론 조성물은,
- [0174] -성분(a)로서, 31mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0175] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0176] 본 발명에 따른 제4의 유리한 프로피베린/그라니세트론 조성물은,
- [0177] -성분(a)로서, 35mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0178] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 2mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0179] 본 발명에 따른 제5의 유리한 프로피베린/그라니세트론 조성물은,

- [0180] -성분(a)로서, 45mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0181] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 2mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0182] 본 발명에 따른 제6의 유리한 프로피베린/그라니세트론 조성물은,
- [0183] -성분(a)로서, 60mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0184] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 2mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0185] 본 발명에 따른 제7의 유리한 프로피베린/그라니세트론 조성물은,
- [0186] -성분(a)로서, 60mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0187] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 3mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0189] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/온단세트론 조성물은,
- [0190] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0191] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg-24mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0192] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 프로피베린/온단세트론 조성물은,
- [0193] -성분(a)로서, 15mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0194] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0195] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 프로피베린/온단세트론 조성물은,
- [0196] -성분(a)로서, 30mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0197] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0198] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 프로피베린/온단세트론 조성물은,
- [0199] -성분(a)로서, 31mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0200] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0201] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 프로피베린/온단세트론 조성물은,
- [0202] -성분(a)로서, 45mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0203] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 8mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0204] 이 실시예에 따른 제5의 특히 유리한 프로피베린/온단세트론 조성물은,
- [0205] -성분(a)로서, 60mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0206] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 8mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0207] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/트로피세트론 조성물은,
- [0208] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0209] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 5mg-15mg의 트로피세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0210] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 프로피베린/트로피세트론 조성물은,

- [0211] -성분(a)로서, 35mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0212] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 5mg의 트로피세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0213] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 프로피베린/트로피세트론 조성물은,
- [0214] -성분(a)로서, 35mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0215] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 5mg의 트로피세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0216] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 프로피베린/트로피세트론 조성물은,
- [0217] -성분(a)로서, 45mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0218] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 트로피세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0219] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/도라세트론 조성물은,
- [0220] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0221] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 50mg-300mg의 도라세트론(메실레이트로서);를 포함한다.
- [0222] 이 실시예에 따른 특히 유리한 프로피베린/도라세트론 조성물은,
- [0223] -성분(a)로서, 15mg, 17,5mg 또는 20mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0224] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 50mg의 도라세트론(메실레이트로서);를 포함한다.
- [0225] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/돔페리세트론 조성물은,
- [0226] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0227] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg-30mg의 돔페리세트론;를 포함한다.
- [0228] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 프로피베린/돔페리세트론 조성물은,
- [0229] -성분(a)로서, 15mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0230] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 돔페리세트론;를 포함한다.
- [0231] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 프로피베린/돔페리세트론 조성물은,
- [0232] -성분(a)로서, 31mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0233] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 돔페리세트론;를 포함한다.
- [0234] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 프로피베린/돔페리세트론 조성물은,
- [0235] -성분(a)로서, 45mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0236] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 20mg의 돔페리세트론;를 포함한다.
- [0237] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 프로피베린/돔페리세트론 조성물은,
- [0238] -성분(a)로서, 60mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0239] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 30mg의 돔페리세트론;를 포함한다.
- [0240] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/메토크로프라마이드 조성물은,
- [0241] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0242] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg-30mg의 메토크로프라마이드 (모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0243] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 프로피베린/메토크로프라마이드 조성물은,
- [0244] -성분(a)로서, 15mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0245] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 메토크로프라마이드 (모노하이드로클로라이드 모노하이드

드레이트로서);를 포함한다.

- [0246] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 프로피베린/메토크로프라미드 조성물은,
- [0247] -성분(a)로서, 31mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0248] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 메토크로프라미드 (모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0249] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 프로피베린/메토크로프라미드 조성물은,
- [0250] -성분(a)로서, 45mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0251] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 20mg의 메토크로프라미드 (모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0252] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 프로피베린/메토크로프라미드 조성물은,
- [0253] -성분(a)로서, 60mg의 프로피베린 하이드로클로라이드;와
- [0254] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 30mg의 메토크로프라미드 (모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0255] 이 실시예에 따른 유리한 트로스피움/그라니세트론 조성물은,
- [0256] -성분(a)로서, 20mg-60mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0257] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg-3mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0258] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 트로스피움/그라니세트론 조성물은,
- [0259] -성분(a)로서, 40mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0260] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0261] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 트로스피움/그라니세트론 조성물은,
- [0262] -성분(a)로서, 60mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0263] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0264] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 트로스피움/그라니세트론 조성물은,
- [0265] -성분(a)로서, 65mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0266] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0267] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 트로스피움/그라니세트론 조성물은,
- [0268] -성분(a)로서, 80mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0269] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0270] 이 실시예에 따른 제5의 특히 유리한 트로스피움/그라니세트론 조성물은,
- [0271] -성분(a)로서, 80mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0272] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 2mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0273] 이 실시예에 따른 제6의 특히 유리한 트로스피움/그라니세트론 조성물은,
- [0274] -성분(a)로서, 100mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0275] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 2mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0276] 이 실시예에 따른 제7의 특히 유리한 트로스피움/그라니세트론 조성물은,
- [0277] -성분(a)로서, 160mg의 트로스피움 클로라이드;와

- [0278] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 3mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0280] 이 실시예에 따른 유리한 트로스피움/온단세트론 조성물은,
- [0281] -성분(a)로서, 20mg-160mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0282] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg-24mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0283] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 트로스피움/온단세트론 조성물은,
- [0284] -성분(a)로서, 40mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0285] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0286] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 트로스피움/온단세트론 조성물은,
- [0287] -성분(a)로서, 60mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0288] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0289] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 트로스피움/온단세트론 조성물은,
- [0290] -성분(a)로서, 80mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0291] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0292] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 트로스피움/온단세트론 조성물은,
- [0293] -성분(a)로서, 100mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0294] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 8mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0295] 이 실시예에 따른 제5의 특히 유리한 트로스피움/온단세트론 조성물은,
- [0296] -성분(a)로서, 120mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0297] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 8mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0298] 이 실시예에 따른 유리한 트로스피움/트로피세트론 조성물은,
- [0299] -성분(a)로서, 20mg-160mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0300] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 5mg-15mg의 트로피세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0301] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 트로스피움/트로피세트론 조성물은,
- [0302] -성분(a)로서, 40mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0303] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 5mg의 트로피세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0304] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 트로스피움/트로피세트론 조성물은,
- [0305] -성분(a)로서, 60mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0306] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 5mg의 트로피세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0307] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 트로스피움/트로피세트론 조성물은,
- [0308] -성분(a)로서, 140mg의 트로스피움 클로라이드;와



- [0309] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 트로피세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0310] 이 실시예에 따른 유리한 트로스피움/돔페리돈 조성물은,
- [0311] -성분(a)로서, 20mg-160mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0312] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg-30mg의 돔페리돈;를 포함한다.
- [0313] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 트로스피움/돔페리돈 조성물은,
- [0314] -성분(a)로서, 40mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0315] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 돔페리돈;를 포함한다.
- [0316] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 트로스피움/돔페리돈 조성물은,
- [0317] -성분(a)로서, 70mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0318] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 돔페리돈;를 포함한다.
- [0319] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 트로스피움/돔페리돈 조성물은,
- [0320] -성분(a)로서, 140mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0321] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 20mg의 돔페리돈;를 포함한다.
- [0322] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 트로스피움/돔페리돈 조성물은,
- [0323] -성분(a)로서, 160mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0324] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 30mg의 돔페리돈;를 포함한다.
- [0326] 이 실시예에 따른 유리한 트로스피움/메토클로프라미드 조성물은,
- [0327] -성분(a)로서, 20mg-160mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0328] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg-30mg의 메토클로프라미드(모노하이드클로라이드 모노하이드레이트);를 포함한다.
- [0329] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 트로스피움/메토클로프라미드 조성물은,
- [0330] -성분(a)로서, 40mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0331] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 메토클로프라미드(모노하이드클로라이드 모노하이드레이트);를 포함한다.
- [0332] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 트로스피움/메토클로프라미드 조성물은,
- [0333] -성분(a)로서, 60mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0334] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 메토클로프라미드(모노하이드클로라이드 모노하이드레이트);를 포함한다.
- [0335] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 트로스피움/메토클로프라미드 조성물은,
- [0336] -성분(a)로서, 100mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0337] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 20mg의 메토클로프라미드(모노하이드클로라이드 모노하이드레이트);를 포함한다.
- [0338] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 트로스피움/메토클로프라미드 조성물은,
- [0339] -성분(a)로서, 160mg의 트로스피움 클로라이드;와
- [0340] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 30mg의 메토클로프라미드(모노하이드클로라이드 모노하이드레이트);를 포함한다.

- [0341] 이 실시예에 따른 유리한 글리코피로니움/그라니세트론 조성물은,
- [0342] -성분(a)로서, 2mg-16mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0343] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg-3mg의 그라니세트론(하이드클로라이드로서);를 포함한다.
- [0344] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 글리코피로니움/그라니세트론 조성물은,
- [0345] -성분(a)로서, 2mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0346] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드클로라이드로서);를 포함한다.
- [0347] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 글리코피로니움/그라니세트론 조성물은,
- [0348] -성분(a)로서, 2.5mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0349] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드클로라이드로서);를 포함한다.
- [0350] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 글리코피로니움/그라니세트론 조성물은,
- [0351] -성분(a)로서, 3mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0352] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드클로라이드로서);를 포함한다.
- [0353] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 글리코피로니움/그라니세트론 조성물은,
- [0354] -성분(a)로서, 5mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0355] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 1mg의 그라니세트론(하이드클로라이드로서);를 포함한다.
- [0356] 이 실시예에 따른 제5의 특히 유리한 글리코피로니움/그라니세트론 조성물은,
- [0357] -성분(a)로서, 10mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0358] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 2mg의 그라니세트론(하이드클로라이드로서);를 포함한다.
- [0359] 이 실시예에 따른 제6의 특히 유리한 글리코피로니움/그라니세트론 조성물은,
- [0360] -성분(a)로서, 12mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0361] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 2mg의 그라니세트론(하이드클로라이드로서);를 포함한다.
- [0362] 이 실시예에 따른 제7의 특히 유리한 글리코피로니움/그라니세트론 조성물은,
- [0363] -성분(a)로서, 16mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0364] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 3mg의 그라니세트론(하이드클로라이드로서);를 포함한다.
- [0365] 이 실시예에 따른 유리한 글리코피로니움/온단세트론 조성물은,
- [0366] -성분(a)로서, 2mg-16mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0367] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg-24mg의 온단세트론(하이드클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0368] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 글리코피로니움/온단세트론 조성물은,
- [0369] -성분(a)로서, 2mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0370] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg의 온단세트론(하이드클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0371] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 글리코피로니움/온단세트론 조성물은,
- [0372] -성분(a)로서, 3mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0373] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg의 온단세트론(하이드클로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.

- [0374] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 글리코피로니움/온단세트론 조성물은,
- [0375] -성분(a)로서, 4mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0376] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 4mg의 온단세트론(하이드록로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0377] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 글리코피로니움/온단세트론 조성물은,
- [0378] -성분(a)로서, 8mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0379] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 8mg의 온단세트론(하이드록로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0380] 이 실시예에 따른 제5의 특히 유리한 글리코피로니움/온단세트론 조성물은,
- [0381] -성분(a)로서, 10mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0382] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 12mg의 온단세트론(하이드록로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0383] 이 실시예에 따른 제6의 특히 유리한 글리코피로니움/온단세트론 조성물은,
- [0384] -성분(a)로서, 12mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0385] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 16mg의 온단세트론(하이드록로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0386] 이 실시예에 따른 제7의 특히 유리한 글리코피로니움/온단세트론 조성물은,
- [0387] -성분(a)로서, 16mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0388] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 20mg의 온단세트론(하이드록로라이드 디하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0389] 이 실시예에 따른 유리한 글리코피로니움/트로피세트론 조성물은,
- [0390] -성분(a)로서, 2mg-16mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0391] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 5mg-15mg의 트로피세트론(하이드록로라이드로서);를 포함한다.
- [0392] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 글리코피로니움/트로피세트론 조성물은,
- [0393] -성분(a)로서, 2.5mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0394] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 5mg의 트로피세트론(하이드록로라이드로서);를 포함한다.
- [0395] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 글리코피로니움/트로피세트론 조성물은,
- [0396] -성분(a)로서, 4mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0397] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 5mg의 트로피세트론(하이드록로라이드로서);를 포함한다.
- [0398] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 글리코피로니움/트로피세트론 조성물은,
- [0399] -성분(a)로서, 10mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0400] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 트로피세트론(하이드록로라이드로서);를 포함한다.
- [0401] 이 실시예에 따른 유리한 글리코피로니움/알로세트론 조성물은,
- [0402] -성분(a)로서, 2.1mg-16mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0403] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 0.5mg-3mg의 알로세트론(하이드록로라이드로서);를 포함한다.
- [0404] 이 실시예에 따른 특히 유리한 글리코피로니움/알로세트론 조성물은,
- [0405] -성분(a)로서, 2.5mg-16mg의 글리코피로니움 브로마이드;와

- [0406] - IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 0.5mg-2mg의 알로세트론(하이드로클로라이드로서);를 포함한다.
- [0407] 이 실시예에 따른 유리한 글리코피로니움/돔페리돈 조성물은,
- [0408] -성분(a)로서, 4mg-160mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0409] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg-30mg의 돔페리돈;를 포함한다.
- [0410] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 글리코피로니움/돔페리돈 조성물은,
- [0411] -성분(a)로서, 4mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0412] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 돔페리돈;를 포함한다.
- [0413] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 글리코피로니움/돔페리돈 조성물은,
- [0414] -성분(a)로서, 8mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0415] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 돔페리돈;를 포함한다.
- [0416] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 글리코피로니움/돔페리돈 조성물은,
- [0417] -성분(a)로서, 8mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0418] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 20mg의 돔페리돈;를 포함한다.
- [0419] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 글리코피로니움/돔페리돈 조성물은,
- [0420] -성분(a)로서, 10mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0421] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 30mg의 돔페리돈;를 포함한다.
- [0422] 이 실시예에 따른 유리한 글리코피로니움/메토클로프라미드 조성물은,
- [0423] -성분(a)로서, 4mg-16mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0424] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg-30mg의 메토클로프라미드(모노하이드로클로라이드 모모하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0425] 이 실시예에 따른 제1 특히 유리한 글리코피로니움/메토클로프라미드 조성물은,
- [0426] -성분(a)로서, 4mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0427] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 메토클로프라미드(모노하이드로클로라이드 모모하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0428] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 글리코피로니움/메토클로프라미드 조성물은,
- [0429] -성분(a)로서, 8mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0430] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 10mg의 메토클로프라미드(모노하이드로클로라이드 모모하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0431] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 글리코피로니움/메토클로프라미드 조성물은,
- [0432] -성분(a)로서, 8mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0433] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 20mg의 메토클로프라미드(모노하이드로클로라이드 모모하이드레이트로서);를 포함한다.
- [0434] 이 실시예에 따른 제4의 특히 유리한 글리코피로니움/메토클로프라미드 조성물은,
- [0435] -성분(a)로서, 10mg의 글리코피로니움 브로마이드;와
- [0436] -성분(b)로서, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 30mg의 메토클로프라미드(모노하이드로클로라이드 모모하이드레이트로서);를 포함한다.

- [0438] 제2실시예에 따르면, 본 발명의 조성물은, 성분(a)로서, 프로피베린 하이드로클로라이드, 트로스피움 클로라이드 및 글리코피로니움 브로마이드로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA를, 정제(정제 A)내에서 즉시 방출(immediate release)용 또는 지속 방출(extended release)용 약학적 캐리어를 혼합하고, 별도로 naAEA 성분(b)를, 정제(정제B)내에서 즉시 또는 지연방출용 약학적 캐리어와 혼합하여 제형되고, 정제A와 정제B를 경구 투여용 캡슐안에 도입하고(GB1204580 또는 US 2007/0224259에 기술된 바와 같이), 그리하여 알츠하이머형 치매 환자에게 투여되는 단위 형태를 얻는다.
- [0439] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/그라니세트론 단위 형태는, 각각
- [0440] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;
- [0441] -성분(B)로서, 1mg-3mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B;를 함유하는 바람직하게 경질 젤라틴 캡슐들로 구성된다.
- [0442] 이 실시예에 따른 제1의 특히 유리한 프로피베린/그라니세트론 단위 형태는,
- [0443] -성분(a)로서, 15mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;와
- [0444] -성분(b)로서, 1mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B;를 함유한다.
- [0445] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 프로피베린/그라니세트론 단위 형태는,
- [0446] -성분(a)로서, 30mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;와
- [0447] -성분(b)로서, 2mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B;를 함유한다.
- [0448] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 프로피베린/그라니세트론 단위 형태는,
- [0449] -성분(a)로서, 45mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;와
- [0450] -성분(b)로서, 3mg의 그라니세트론(하이드로클로라이드로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B;를 함유한다.
- [0452] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/온단세트론 단위 형태는, 각각
- [0453] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;
- [0454] -성분(B)로서, 4mg-24mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B를 함유하는 바람직하게 경질 젤라틴 캡슐들로 구성된다.
- [0455] 이 실시예에 따른 제1의 특히 유리한 프로피베린/온단세트론 단위 형태는,
- [0456] -성분(a)로서, 15mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;와
- [0457] -성분(b)로서, 4mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B;를 함유한다.
- [0458] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 프로피베린/온단세트론 단위 형태는,
- [0459] -성분(a)로서, 30mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;와
- [0460] -성분(b)로서, 8mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하



여 포함하는 정제B;를 함유한다.

[0461] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 프로피베린/온단세트론 단위 형태는,

[0462] -성분(a)로서, 45mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;와

[0463] -성분(b)로서, 8mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B;를 함유한다.

[0465] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/트로피세트론 단위 형태는, 각각

[0466] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;

[0467] -성분(B)로서, 5mg-15mg의 트로피세트론을 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B를 함유하는 바람직하게 경질 젤라틴 캡슐들로 구성된다.

[0468] 이 실시예에 따른 제1의 특히 유리한 프로피베린/트로피세트론 단위 형태는,

[0469] -성분(a)로서, 15mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;와

[0470] -성분(b)로서, 5mg의 트로피세트론(하이드로클로라이드로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B;를 함유한다.

[0471] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 프로피베린/트로피세트론 단위 형태는,

[0472] -성분(a)로서, 31mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;와

[0473] -성분(b)로서, 5mg의 트로피세트론(하이드로클로라이드로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B;를 함유한다.

[0475] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/돔페리돈 단위 형태는, 각각

[0476] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;

[0477] -성분(B)로서, 10mg-30mg의 돔페리돈을 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B를 함유한다.

[0478] 이 실시예에 따른 특히 유리한 프로피베린/돔페리돈 단위 형태는,

[0479] -성분(a)로서, 31mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A;

[0480] -성분(B)로서, 10mg의 돔페리돈을 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B를 함유한다.

[0481] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/메토클로프라미드 단위 형태는, 각각

[0482] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A; 및

[0483] -성분(B)로서, 10mg-30mg의 메토클로프라미드(모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B를 함유한, 바람직하게는 경질의 젤라틴 캡슐들로 구성된다.

[0484] 이 실시예에 따른 특히 유리한 프로피베린/메토클로프라미드 단위 형태는,

[0485] -성분(a)로서, 20mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제A; 및

[0486] -성분(B)로서, 15mg의 메토클로프라미드(모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 정제B를 함유한다.

- [0488] 제3실시예에 따르면, 본 발명의 조성물은, 2층 정제(di-layer tablet)로 제형되고, 그 중 한층은, 프로피베린 하이드로클로라이드, 트로스피움 클로라이드 및 글리코피로니움 브로마이드로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA를 포함하고, 다른 한층은 naAEA를 포함하고, 2개의 약물 용량을 방출하며, 하나의 약물 함유층의 방출은 다른 약물층에서 약물을 방출하는 것을 간섭하지 않는다(WO 2006/089493).
- [0489] 이 실시예에 따른 유리한 프로베린/그라니세트론 조성물은,
- [0490] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A; 및
- [0491] -성분(B)로서, 1mg-3mg의 그라니세트론을 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B:로 구성된다.
- [0492] 이 실시예에 따른 제1의 특히 유리한 프로베린/그라니세트론 조성물은,
- [0493] -성분(a)로서, 25mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A; 및
- [0494] -성분(B)로서, 1mg의 그라니세트론을 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B:로 구성된다.
- [0495] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 프로베린/그라니세트론 조성물은,
- [0496] -성분(a)로서, 31mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A; 및
- [0497] -성분(B)로서, 2mg의 그라니세트론을 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B:로 구성된다.
- [0498] 이 실시예에 따른 제3의 특히 유리한 프로베린/그라니세트론 조성물은,
- [0499] -성분(a)로서, 40mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A; 및
- [0500] -성분(B)로서, 2mg의 그라니세트론을 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B:로 구성된다.
- [0501] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/온단세트론 조성물은, 각각
- [0502] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A;
- [0503] -성분(B)로서, 4mg-24mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B로 구성된다.
- [0504] 이 실시예에 따른 제1의 특히 유리한 프로피베린/온단세트론 조성물은,
- [0505] -성분(a)로서, 15mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A;와
- [0506] -성분(b)로서, 4mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B:로 구성된다.
- [0507] 이 실시예에 따른 제2의 특히 유리한 프로피베린/온단세트론 조성물은,
- [0508] -성분(a)로서, 30mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A;와
- [0509] -성분(b)로서, 8mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B:로 구성된다.
- [0511] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/트로피세트론 조성물은,
- [0512] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A;
- [0513] -성분(B)로서, 5mg-15mg의 트로피세트론을 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B로 구성된다.
- [0514] 이 실시예에 따른 특히 유리한 프로피베린/트로피세트론 조성물은,
- [0515] -성분(a)로서, 31mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A;와

- [0516] -성분(b)로서, 5mg의 트로피세론(하이드로클로라이드로서)을 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B;로 구성된다.
- [0518] 이 실시예에 따른 유리한 프로피베린/메트로클로프라미드 조성물은,
- [0519] -성분(a)로서, 15mg-120mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A;
- [0520] -성분(B)로서, 10mg-30mg의 메트로클로프라미드(모노하이드로클로라이드로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B로 구성된다.
- [0521] 이 실시예에 따른 특히 유리한 프로피베린/메트로클로프라미드 조성물은,
- [0522] -성분(a)로서, 31mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층A;와
- [0523] -성분(b)로서, 10mg의 메트로클로프라미드(모노하이드로클로라이드 모노하이드레이트로서)를 IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 층B;로 구성된다.
- [0525] 상기 결합된 약학적 조성물은 AChEI로 치료받는 환자에게, AChEI의 더 크고 치료적으로 더 큰 효과의 양(최대 권장 용량의 2.5 내지 7배)의 안전하고 견딜수 있는 투여를 가능하게 함으로써 혼합투여된 AChEIs의 더 크고 긴 효과와 더 적은 부작용을 보장할 수 있다. 특히, 환자에게 고 혈중농도를 유발하게 함으로써, 위 결합된 조성물은 AChEI로 치료받는 알츠하이머형 치매 환자의 CNS에 증가된 농도를 보장한다.
- [0526] 본 발명의 조성물으로써 치료되는 병적 조건은 알츠하이머 병, 파킨슨병, 치매 및 다른 인간 인식 및 뇌의 아세틸 콜린-매개 신경전달을 증대시키고자 하는 제약에 의해 부분적으로 치료되는 정신기능의 만성적 장애를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 조성물은 또한 수술후 섬망과 같은 급성 신경 장애를 치료하는 데 사용될 수도 있다.
- [0527] 치료적 효과는 알츠하이머형 치매와 관련된 인식 및 다른 신경행동 장애가, 표준 등급의 사용에 의해 기록된 바와 같이, 감소하는 정도에 의해 측정된다.
- [0528] 그리하여, 본 발명은 또한 신경보호를 유발하여 신경퇴화에 대처하고 궁극적으로 알츠하이머형 치매 환자에 질병 진행을 지연시키기 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 알츠하이머형 치매의 치료에 사용되는 상기 AChEI의 최대 권장 일일 용량의 적어도 2.5 내지 7배의 AChEI 일일 용량을 다음의 약학적 조성물과 조합하여 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 약학적 조성물은, 15mg-240mg, 유리하게는 30mg-240mg, 바람직하게는 31mg-240mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드, 20mg-480mg, 유리하게는 40mg-480mg, 바람직하게는 61mg-480mg의 트로스피움, 2mg-16mg, 유리하게는 4mg-16mg, 바람직하게는 4.1mg-16mg의 양의 글리코피로니움 브로마이드로 이루어진 군에서 선택된 nsPAChA; 및 (b) 비-항콜린성 제토제(naAEA)를, 약학적 캐리어와 혼합하여 포함한다. 상기 약학적 조성물은 여기서 상세히 설명된다.
- [0529] **II. 본 발명의 제2측면**
- [0530] 본 발명의 제2측면에서, 본 발명은 PNS에 콜린성 수용체의 수반된 과도한 자극의 결과로서 발생하는 알츠하이머형 치매의 콜린자극성 치료에서 통상적인 용량제한 부작용을 완화시킴으로써, 알츠하이머형 치매의 현재의 콜린성 치료들의 효과를 증대시키고 확장하기 위한 개선된 방법을 제공한다.
- [0531] CNS가 아닌 PNS에서, 모든 또는 거의 모든 무스카린 수용체들의 활성을 선택적으로 억제하도록 작용하는 약물들은, 이는 콜린자극성 치료로부터 기인하고, 역효과를 감소시키는 잠재력을 가지고 있어, 더 커진 콜린자극성 용량이 말초적으로 덜 영향을 주는 역효과로, 더 크고 더 연장된 항치매 효과를 유도하도록 투여될 수 있다. 지속 방출 콜린자극제와, 단일 용량형태로, 약리적 작용의 유리한 지속성을 가지는 말초성 항콜린제를 결합함으로써, 환자에 대하여 긴 시간 지속 작용의 장점도 가진다.
- [0532] 특히, 본 발명은 알츠하이머형 치매 환자에게 신경보호를 유발하는 방법을 제공하고, 이 본 발명의 방법은, 항콜린 치료에 사용되는 용량보다 2배 내지 8배의 nsPAChA 용량과 조합하여, 알츠하이머형 치매의 치료에 사용되는 용량의 적어도 2.5 내지 7배의 AChEI 용량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0533] 특히, 본 발명은, 솔리페나신, 약학적으로 수용가능한 염들 및 솔리페나신 화합물, 트로스피움의 약학적으로 수용가능한 염들, 글리코피로니움의 약학적으로 수용가능한 염들, 및 프로피베린 및 약학적으로 수용가능한 프로피베린의 염들로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA를 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 nsPACHA는, 알츠하이머형 치매의 치료를 위해 사용되는 용량의 2.5 내지 7배의 용량의 AChEI와 조합하여, 항콜린 치료 용량의 2 내지 8배 바람직하게는 2.5 내지 8배의 용량으로 투여된다. 프로피베린 및 솔리페나신의 약학적으로 수용가능한 염들은 프로피베린 및 솔리페나신 4급염, 특히 그들의 메탈 클로라이드, 메틸이오다이드 및 메틸브로마이드이다.

[0534] 이러한 발견은 약물의 혈중 농도 증가가 통상 부작용의 위험을 증가시키는 반면, 본 발명의 결합된 nsPACHA/AChEI의 경우, 가장 통상적이고 위험한 역효과를 억제하기 때문에 놀라운 것이다.

[0535] 본 발명은 또한 약학 조성물을 제공하는 것이고, 이 조성물은 활성 성분으로서 nsPACHA를 포함하며, 이 nsPACHA는 항콜린 치료를 위해 표시되는, 조성물에 함유된 nsPACHA의 최대 용량의 200% 내지 800% 용량의, 솔리페나신 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 프로피베린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 및 글리코피로니움과 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된다.

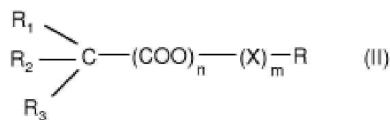
[0536] 이 조성물은 상기 AChEI의 최대 권장 용량의 250% 내지 700%의 AChEI 용량으로 치료되는 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자에게 신경보호를 유발하고 신경퇴화에 방지하기 위하여 유용하다.

#### [0537] A. nsPACHAs

[0538] 유리하게, 사용된 nsPACHAs는 4급 암모늄 nsPACHAs, 술포니움 nsPACHAs, (1S)-(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 3,4-디하이드로-1-페닐-2(1H)-이소-퀴놀린카르복실레이트(솔리페나신) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, (1-메틸피페리딘-4-일) 2,2-디(페닐)-2-프로폭시아세테이트(프로피베린) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 1,4,5,6-테트라하이드로-1-메틸피리미딘-2-일메틸 α-시클로헥실-α-하이드록시-α-페닐아세테이트(옥시펜시클리민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, (R)-N,N-디이소프로필-3-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-페닐프로파나민(톨테로딘) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들이다.

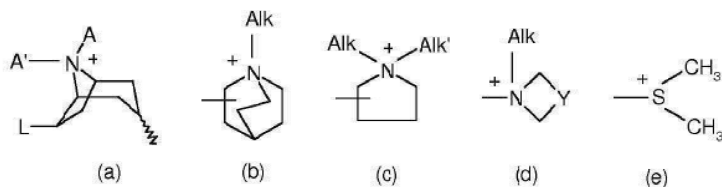
[0539] 상기 nsPACHAs는 부수적으로 투여되는 AChEI의 작용 시간에 대응하는 적당한 작용 지속시간을 가진 nsPACHAs가 성공적으로 사용될 수 있지만, 바람직하게는, 적어도 6시간, 유리하게는 8-24시간, 더욱 유리하게는 10-24시간, 바람직하게는 12-24시간의 작용 지속시간을 가진 화합물이다.

[0540] 특히 유리하게 4급암모늄 nsPACHAs 또는 술포니움 nsPACHAs는 아래 식 (II)의 화합물이다.



[0541]

[0542] - 상기 R은 식(a)-(e)로 이루어진 군에서 선택되는 라디칼이고,



[0543]

[0544] A는 메틸, A' (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 2-플루오르에틸 기이고, A 및 A'는 1,4-부틸레온 또는 1,5-헵틸렌 고리이며, L은 수소 또는 메톡시이고, Alk 및 Alk'는 각각 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이며, Y는 1,2-에틸렌, 1,3-프로필렌, 1,4-부틸렌, 및 2-옥사-1,3프로필렌으로 이루어진 군에서 선택된 2가 래티칼이며; 대응하는 반대이온은, 클로로, 이오도, 타르트레이트, 하이드로젠 타르트레이트, 숙시네이트, 말리에이트, 푸마르에이트, 술포네이트, 하이드로젠 술페이트 또는 메틸술페이트 아니온과 같은, 약학적으로 수용가능한 아니온이고;

[0545] - n 및 m은 독립적으로 0 또는 1이며;

[0546] - X는 (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌기이고;

- [0547] -  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 페닐, 시클로페닐, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 2-티에닐, 그리고 R이 라디칼(a)인 경우, 각각 ( $C_1-C_4$ )알킬을 나타내며;
- [0548] -  $R_3$ 는 H 또는 OH 또는, R이 라디칼(a)인 경우에만, 또한  $COOAlk$ 이고, Alk는 ( $C_1-C_4$ )알킬기이다.
- [0550] AChEIs와 조합으로 알츠하이머형 치매 치료에 사용되는 약품을 제조하기 위하여 사용되는 화학식 2의 예시적인 nsPChAs는,
- [0551] - 아니소트로핀 메틸브로마이드 [ $R=(a)$ ,  $A=A'=CH_3$ ,  $L=H$ ;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=R_2=n-C_3H_7$ ;  $R_3=H$ ];
- [0552] - 시클로프로피움 브로마이드 [ $R=(a)$ ,  $A=CH_3$ ,  $A'=이소프로필$ ,  $L=H$ ;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=시클로펜틸$ ;  $R_3=H$ ];
- [0553] - 플루트로피움 브로마이드 [ $R=(a)$ ,  $A=CH_3$ ,  $A'=2-플루오르에틸$ ,  $L=H$ ;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=R_2=페닐$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0554] - 호마트로핀 메틸브로마이드 [ $R=(a)$ ,  $A=A'=CH_3$ ,  $L=H$ ;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=R_3=H$ ];
- [0555] - 신트로피움 브로마이드; [ $R=(a)$ ,  $A=CH_3$ ,  $A'=이소프로필$ ,  $L=H$ ;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=R_2=n-C_3H_7$ ;  $R_3=H$ ];
- [0556] - 테마프로피움 메틸술페이트 [ $R=(a)$ ,  $A=A'=CH_3$ ,  $L=H$ ;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=COOC_2H_5$ ;  $R_3=H$ ];
- [0557] - 트로펜질린 브로마이드 [ $R=(a)$ ,  $A=A'=CH_3$ ,  $L=메톡시$ ;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=R_2=페닐$ ,  $R_3=OH$ ];
- [0558] - 트로피움 클로라이드 [ $R=(a)$ ,  $A+A'=1,4-부틸렌$ ,  $L=H$ ;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=R_2=페닐$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0559] - 클리디니움 브로마이드 [ $R=(b)-3-$ , Alk=메틸;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=R_2=페닐$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0560] - 드로클리디니움 브로마이드 [ $R=(b)-3-$ , Alk=메틸;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=시클로펜틸$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0561] - 벤질로니움 브로마이드 [ $R=(c)-3-$ , Alk 및 Alk'=에틸;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=R_2=페닐$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0562] - 벤조피콜리움 브로마이드 [ $R=(c)-3-$ , Alk 및 Alk'=메틸;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=R_2=페닐$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0563] - 시클로피콜리움 브로마이드 [ $R=(c)-3-$ , Alk=메틸 및 Alk'=에틸;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=시클로펜틸$ ;  $R_3=H$ ];
- [0564] - 글리코피로니움 브로마이드 (글리코피콜레이트) [ $R=(c)-3-$ , Alk 및 Alk'=메틸;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=시클로펜틸$ ;  $R_3=H$ ];
- [0565] - 헤테로니움 브로마이드 [ $R=(c)-3-$ , Alk 및 Alk'=메틸  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=2-티에닐$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0566] - 헥소피콜리움 브로마이드 [ $R=(c)-3-$ , Alk 및 Alk'=메틸;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=시클로헥실$ ;  $R_3=H$ ];
- [0567] - 옥시피콜리움 브로마이드 [ $R=(c)-2-$ , Alk 및 Alk'=메틸;  $n=1$ ;  $m=1$ ;  $X=1,2-에틸렌$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=시클로헥실$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0568] - 리트로피콜리움 브로마이드 [ $R=(c)-3-$ , Alk 및 Alk'=메틸;  $n=1$ ;  $m=0$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=시클로펜틸$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0569] - 이티피리움 아이오디드 [ $R=(d)$ , Alk=메틸,  $Y=1,2-에틸렌$ ;  $n=1$ ;  $m=1$ ;  $X=1,2-에틸렌$ ;  $R_1=R_2=페닐$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0570] - 펜클레소니움 메틸술페이트 [ $R=(d)$ , Alk= $CH_3$ ,  $Y=1,3-프로필렌$ ;  $n=0$ ;  $m=1$ ;  $X=1,2-에틸렌$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=1-시클로헥세닐$ ;  $R_3=H$ ];
- [0571] - 트리시클라몰 클로라이드 (프로시클리딘 메토클로라이드) [ $R=(d)$ , Alk=메틸,  $Y=1,2-에틸렌$ ;  $n=0$ ;  $m=1$ ;  $X=1,2-에틸렌$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=시클로헥실$ ;  $R_3=OH$ ];
- [0572] - 티모니움 아이오디드 [ $R=(d)$ , Alk=메틸,  $Y=2-옥사-1,3-프로필렌$ ;  $n=0$ ;  $m=1$ ;  $X=1,2-에틸렌$ ;  $R_1=페닐$ ;  $R_2=2-티$



에닐;  $R_3=OH$ ];

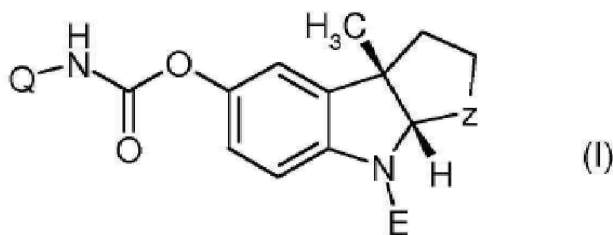
- [0573] - 헥사소니움 아이오디드 [ $R(e)$ ;  $n=1$ ;  $m=1$ ;  $X=1,2$ -에틸렌;  $R_1$ =페닐;  $R_2$ =시클로헥실;  $R_3=H$ ]; 및
- [0574] - 옥시소니움 아이오디드 [ $R(e)$ ;  $n=1$ ;  $m=1$ ;  $X=1,2$ -에틸렌;  $R_1$ =페닐;  $R_2$ =시클로헥실;  $R_3=OH$ ].
- [0575] (1S)-(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 3,4-디하이드로-1-페닐-2(1H)-이소-퀴놀린카복실레이트(솔리페나신) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 또는 그 화합물, (1-메틸피페리딘-4-일) 2,2-디(페닐)-2-프로폭시아세테이트(프로피베린) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 3-(2-하이드록시-2,2-디페닐아세톡시)-스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,1-피롤리딘]-1'-이움(트로스피움) 약학적으로 수용가능한 염들; 및 3-(2-사이크로페닐-2-하이드록시-2-페닐아세톡시-1,1-디메틸피롤리디늄(글리코피로니움) 약학적으로 수용가능한 염들;로 이루어진 군에서 선택된 nsPACHA들이 특히 유리하다.
- [0576] 솔리페나신 및 4급 암모늄염을 포함한 약학적으로 수용가능한 염들 및 그의 화합물, 및 그들의 제조는 US 6,017,927에 기술되어 있다. 솔리페나신 및 그의 염들, 특히 솔리페나신 숙시네이트의 제조 및 정제방법은 WO2007/076116, WO2009/139002, WO2011/003624 및 WO2012/001481에 기술되어 있다.
- [0577] 프로피베린 및 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로클로라이드는 DD 106643, CN 1285348, CN 102218063(A), KR2005-0011138, KR 2005-0011139, KR20110111782 (A) 및 WO 2011/114195에 기술되어 있다.
- [0578] 프로피베린 4급 암모늄염, 예를들면 (C1-C4)알킬 프로피베리늄 할라이드는 1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-프로폭시아세톡시)피페리딘(프로피베린)을 (C1-C4)알킬 할라이드(클로라이드, 브로마이드 또는 이오다이드)와 반응시켜 제조될 수 있고, 프로피베린 염기 출발물질은 WO 2011/114195에 기재된 바와 같은 원산물질로서 얻어지거나 프로피베린 하이드로클로라이드의 가수분해에 의해 얻어질 수 있고, 이는, DD 106643, CN 1285348, CN 102218063(A), KR2005-0011138, KR 2005-0011139, KR20110111782 (A) 및 WO 2011/114195에 기재된 바와 같은 예로서 얻어질 수 있는 쉽게 가용한 상업제품이다.
- [0579] 실제로, 프로피베린 하이드로클로라이드의 수성 현탁액은 무기염기로 처리되고 원료상태의 프로피베린 염기는 유기용매로서 추출하고 유기용매의 증발에 의해 회수된다; 그리고 잔류물은 알코올용액에서 (C1-C4)알킬(바람직하게는 메틸) 할라이드(클로라이드, 브로마이드 또는 이오다이드)로써 처리되고, 석출되는 1-알킬-1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-프로폭시아세톡시)피페리디늄 할라이드는 분리된다.
- [0580] 트로스피움 클로라이드는 US3,480,626에 개시되어 있고 그의 다른 약학적으로 수용가능한 염들은 US2006/0293356에 인용되어 있다.
- [0581] 글리코피로니움 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 브로마이드는 US2,956,062에 따라 얻어질 수 있다.
- [0582] 트로스피움은 흡수량이 약 18시간의 평균 혈장 반수명을 가지는 장시간-작용 nsPACHA이다. 솔리페나신 숙시네이트는 장시간 작용 특성을 가지는 다른 nsPACHA이며; 만성적 투여후 솔리페나신의 반수명 제거는 약 45-68시간이다(VESICare® 정 라벨).
- [0583] 또한 식 2의 다른 4급 암모늄염 또는 술포니움 염, 호마트로핀 4급염들, 아니소트로핀 4급염들, 클리디니움 4급염들, 벤질로니움 4급염들은 적합한 nsPACHA이지만, 그들의 반수명은 짧다.
- [0584] 본 발명에 따르면, 신경보호를 보장하기 위하여, nsPACHAs는, 항콜린 치료에 사용되는 nsPACHA의 권장 용량의 200% 내지 800%인 일일 용량으로, AChEIs와 함께 동시에 또는 연속적으로 투여된다.
- [0585] 바람직한 실시예에 따르면, IR 제형의 80mg(보다 큰)-240mg 또는 ER 제형의 120mg(보다 큰)-240mg의 일일 용량의 트로스피움 클로라이드; IR 제형의 20mg(보다 큰)-80mg 의 일일 용량의 솔리페나신 숙시네이트; IR 또는 ER 제형의 60mg(보다 큰)-20mg의 일일 용량의 프로피베린 하이드로클로라이드; 및 IR 또는 ER 제형의 8.2mg(보다 큰)-64mg의 일일 용량의 글리코피로니움은, nsPACHA의 저 용량과 조합하여 또는 단독으로 투여되어 AChEI의 가상적으로 동일한 용량으로 이룰수 없는, AChEI 혈중 농도를 유발하기 위하여, 그들의 최대 권장 일일 용량보다 2.5 내지 7배의 AChEI 용량의 투여를 허용한다.
- [0586] 특히, 앞에서 언급한 트로스피움 클로라이드, 솔리페나신 숙시네이트, 프로피베린 하이드로클로라이드 또는 글리코피로니움 브로마이드의 일일 용량은, 상기 AChEI의 가장 위험한 역효과를 유발하지 않고, 도네페질 하이드로클로라이드, 25mg-151mg의 일일용량의 투여; 리바스티그민 하이드로젠 타르테이트, 30mg-93mg의 일일용량의 투여; 갈란타민 하이드로브로마이드, 60mg-224mg의 일일용량의 투여; 및 후페르진 A, 4.8mg의 일일용량의 투여

를 허용한다.

- [0587] 의도된 사용을 위하여, nsPACHA는 활성 성분으로 상기 nsPACHA를 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 약학 조성물로 제형된다.
- [0588] 항콜린 치료에 사용되는 상업 브랜드 또는 제네릭 nsPACHA에서, 아니소프로핀 하이드로브로마이드는 최대 50mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 부틸스코폴라민 브로마이드는 최대 20mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 시메트로피움 브로마이드는 최대 50mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 클리디니움 브로마이드는 최대 5mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고, 또한 2.5mg의 클로르디아제폭사이드를 최대 5mg 포함하며; 글리코피로니움 브로마이드는 최대 2mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 오틀로니움 브로마이드는 최대 40mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 프리피니움 브로마이드는 최대 60mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 프로피베린 하이드로클로라이드는 IR 제형으로 최대 15mg의 용량의 단위 형태로, 그리고 ER 제형으로 최대 30mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 솔리페나신 숙시네이트는 최대 10mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 티메피디움 브로마이드는 최대 30mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 트로스피움 클로라이드는 IR 제형으로 최대 20mg의 용량의 단위 형태로, ER 단위형태로 최대 30mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 발레타메이트 브로마이드는 최대 10mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있으며, 325mg의 파라세타몰을 포함한다.
- [0589] 신경보호를 유발하고 신경 퇴화에 대처하기 위하여 사용되는 본 발명의 약학 조성물은, nsPACHA를 포함하고, 이 nsPACHA는 앞선 문단에서 설명한 것들을, 200%-800%, 유리하게는 210%-800%, 바람직하게는 250%-800%의 용량으로, 상기 문단에서 정의된 최대 용량을 약학적 캐리어와 혼합하여 포함한다.
- [0590] 예를 들면, 상기 약학 조성물은 nsPACHA를 포함하고, 이 nsPACHA는 100mg-400mg, 바람직하게는 110mg-400mg의 양의 아니소프로핀 하이드로브로마이드; 40mg-160mg, 바람직하게는 44mg-160mg의 양의 40mg-160mg, 바람직하게는 44mg-160mg의 양의 부틸스코폴라민 브로마이드; 100mg-400mg, 바람직하게는 110mg-400mg의 양의 시메트로피움 브로마이드; 10mg-40mg, 바람직하게는 11mg-40mg의 양의 클리디니움 브로마이드; 4mg-16mg, 바람직하게는 4.2mg-16mg의 양의 글리코피로니움 브로마이드; 80mg-320mg, 바람직하게는 84mg-320mg의 양의 오틀로니움 브로마이드; 60mg-240mg, 바람직하게는 63mg-240mg의 양의 프리피니움 브로마이드; 30mg-240mg, 바람직하게는 31.5mg-240mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드; 20mg-80mg, 바람직하게는 21mg-80mg의 양의 솔리페나신 숙시네이트; 60mg-240mg, 바람직하게는 63mg-240mg의 양의 티메피디움 브로마이드; 40mg-480mg, 바람직하게는 42mg-480mg의 양의 트로스피움 클로라이드; 20mg-80mg, 바람직하게는 21mg-80mg의 양의 발레타메이트 브로마이드; 로 이루어진 군에서 선택되고 약학적 캐리어와 혼합하여 포함된다.
- [0591] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명은 활성성분으로서 nsPACHA를 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 약학 조성물을 제공하고, 상기 nsPACHA는, IR 제형으로, 4.1mg-16mg, 바람직하게는 4.1mg-12mg의 용량의 글리코피로니움 브로마이드; ER 제형의 트로스피움 클로라이드에, 42mg-160mg, 바람직하게는 60mg-160mg의 용량으로, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된 글리코피로니움 브로마이드; ER 제형으로, 약학적 캐리어와 혼합된 126mg-480mg, 바람직하게는 160mg-480mg의 용량의 트로스피움 클로라이드; IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 21mg-80mg, 바람직하게는 25mg-80mg의 솔리페나신 숙시네이트; IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 61.5mg-240mg, 바람직하게는 65mg-240mg의 솔리페나신 숙시네이트;로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0592] 말초 항콜린성 부작용없이 이론적으로 nsPACHAs/AChEI 쌍의 무한 증가를 유도하는, nsPACHAs(오로지 말초)의 상승 작용과, AChEI (중추 및 말초 양쪽의)의 상승 작용의 상기 조합은, nsPACHAs와 AChEI 양측의 과다 용량으로 알츠하이머형 치매 환자를 치료하게 하고, 항콜린 치료에 사용되는 nsPACHAs 용량의 2배 이상에서 8배까지, 그리고 알츠하이머형 치매의 치료에 사용되는 AChEI의 2.5 내지 7.0 배의 용량으로 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자의 치료를 가능하게 한다.
- [0593] 그리하여, 예를 들면, nsPACHA를 함유한 위의 약학 조성물은 신경보호를 유발하고 신경퇴화에 대처하기 위하여, 도네페질 또는 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 도네페질 하이드로클로라이드, 25mg-151mg의 용량; 리바스티그민 또는 약학적으로 수용가능한 염, 리바스티그민 하이드로젠 타르트레이트, 30mg-93mg의 용량; 및 갈란타민 또는 약학적으로 수용가능한 염, 특히 갈란타민 하이드로브로마이드, 60mg-224mg의 용량;과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0594] 유리한 실시예에 따르면, 상기 약학 조성물, 본 발명에 따라 nsPACHAs를 사용하여 제조되는 약학 조성물은 다른 활성 성분, 특히 알츠하이머형 치매 환자의 신경보호를 보장하고 신경퇴화를 방지하기 위하여 상기기제와 같이 과다용량으로 AChEI을 포함하는 단위형태로 존재한다.

[0595] B.AChEIs

[0596] 유리한 AChEIs는 이 지시를 위하여 최근에 사용되거나 시험되는 것들이다. 예를 들면, 1,2,3,4-테트라하이드로-9-아크리디나민 (타크린), 9-아미노-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로-1H-사이클로펜타[b]퀴놀린 (이피다크린); ( $\pm$ )-2,3-디하이드로-5,6-디메톡시-2-[[1-(페닐메틸)-4-피페리딘]메틸]-1H-인덴-1-one (도네페질)와 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로클로라이드, 3-[2-(1-벤질-4-피페리딘)에틸]-5,7,-디하이드로-6H-피롤로[3,2-f]-1,2-벤지속사졸-6-one (이코페질)와 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 말레이에이트, 3-[1-벤질피페리딘-4-일]-1-(2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤자제핀-8-일)프로판-1-one(자나페질)와 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 우마레이트, (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (리바스티그민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로젠(2R,3R)-타르트레이트, 4aS,6R,8aS-3-메톡시-1,1-메틸-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드록시-6H-벤조푸로[3a,3,2-e,f]벤자제핀-6-올 (갈란타민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로브로마이드; (1R,9S,13E)-1-아미노-13-에틸이덴-1,1-메틸-6-아자트리시클로[7.3.1.0<sup>2,7</sup>] 트리데카-2(7),3,10-트리엔-5-one (후페리진 A) 및 펜세린 및 일반식 I에 의해 포괄되는 그의 유사체.



[0597]

[0598] 상기 Q는 (C1-C4)알킬 또는 메톡시기로 선택적으로 치환된 페닐기, Z는 산소 또는 황원자, 또는 N-E' 라디칼, E 및  $\pi$ '는 독립적으로 수소 또는 페닐 또는 벤질기로 선택적으로 치환되는 메틸기이고; 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들이다.

[0599]

US 6,683,105에 기술된, 식(I)의 예시적인 AChEIs는, 펜세린(Q = 페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); (-)-N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>-비스노르펜세린 (Q = 페닐; E = H; Z = N-H); 4'-메톡시펜세린(Q = 4'-메톡시페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); (-)-N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>-비스벤질노르펜세린(Q = 페닐; E = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 톨세린 (Q = o-톨릴; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>1</sup>-벤질노르펜세린 (Q = o-톨릴; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); N<sup>1</sup>-펜에틸노르펜세린(Q = o-톨릴; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); N<sup>1</sup>-노르톨세린 (Q = o-톨릴; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-H); N<sup>8</sup>-벤질노르펜세린 (Q = o-톨릴; E = N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>8</sup>-펜에틸노르펜세린(Q = o-톨릴; E = N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>8</sup>-노르톨세린 (Q = o-톨릴; E = H; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>-비스노르톨세린 (Q = o-톨릴; E = H; Z = N-H); (-)-N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>-비스벤질노르펜세린 (Q = o-톨릴; E = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>1</sup>-벤질노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); N<sup>1</sup>-펜에틸노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); N<sup>1</sup>-노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-H); N<sup>8</sup>-벤질노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N-펜에틸노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>8</sup>-노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = H; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>-비스노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = H; Z = N-H); (-)-N<sup>1</sup>,N<sup>8</sup>-비스벤질노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 티아심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = S);티아톨세린(Q = o-톨릴; E = CH<sub>3</sub>; Z = S).

[0600]

도네페질 하이드로클로라이드, 리바스티그민 하이드로젠(2R,3R)-타르트레이트 및 갈란타민 하이드로브로마이드가 본원발명에 따르는 알츠하이머형 치매를 개선하기 위한 바람직한 AChEIs이고, 펜세린 타르트레이트, 후페르진A는 또한 유리하다. 모든 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민 펜세린 및 후페르진 A 염 솔베이트, 유사체, 유도체 및 전구약물들은 본 발명의 방법에 유용한 AChEIs이다.

[0601]

본 발명에 따르면, 항콜린 치료에 사용되는 용량보다 2배 내지 8배의 nsPACHA 용량과 조합하여, 알츠하이머형 치매의 치료에 사용되는 용량의 적어도 2.5 내지 7배의 AChEI 용량을 상기 환자에게 투여할 때, AChEI는 잘 견

되며, 투여된 용량에 대한 예상치보다 더 높은 농도로 환자의 혈액에서 발견되어, AChEI의 최대 권장 용량의 2.5배가 신경보호 유발에 충분하다. 그러나, 본 발명은, 환자의 신경퇴화를 방지하는 동시의 능력을 가진 CNS에 아세틸콜린의 공급을 증가하는 것을 보장하는 AChEI 용량의 더 높은 용량의 안전한 투여가 고려된다.

[0602] 바람직한 AChEIs에서, 도네페질 또는 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 도네페질 하이드로클로라이드, 25mg-151mg의 용량; 리바스티그민 하이드로겐 타르테이트, 30mg-93mg의 용량; 및 갈란타민 또는 약학적으로 수용가능한 염, 특히 갈란타민 하이드로브로마이드, 60mg-224mg의 용량;과

[0603] 신경보호를 보장하기 위하여, nsPACHAs는, 항콜린 치료에 사용되는 nsPACHA의 권장 용량의 200% 내지 800%인 일일 용량으로, AChEIs와 함께 동시에 또는 연속적으로 투여된다. 특히, nsPACHAs는 트로스피움의 약학적으로 수용가능한 염들, 글리코피로니움의 약학적으로 수용가능한 염들, 솔리페나신 및 약학적으로 수용가능한 그 염, 및 프로피베린 및 약학적으로 수용가능한 그 염으로부터 선택된다.

[0604] 바람직한 실시예에 따르면, AChEI는 도네페질 하이드로클로라이드이고, 25 mg-151mg 일일 용량으로 투여되고, nsPACHA는 솔리페나신 숙시네이트이고, 21 mg에서 80 mg 일일 용량으로 투여된다.

[0605] 다른 바람직한 실시 형태에 따르면, AChEI는 갈란타민이고, 하이드로 브로마이드로 60 mg 내지 224 mg의 복용량으로 매일 투여하고, nsPACHA는 포로비베린이고, 하이드로클로라이드로서 매일 61 mg에서 240 mg의 용량으로 투여된다.

[0606] 더욱 바람직한 실시 형태에 따르면, AChEI는 리바스티그민이고, 하이드로겐 타르테이트로서 30 mg 에서 93 mg의 용량으로 투여되고; 상기 nsPACHA는, 80mg-480mg의 매일 복용량으로 투여되는 트로스피움 클로라이드, 61mg-240mg의 매일 용량으로 투여되는 프로피베린 하이드로클로라이드, 및 21mg-80mg의 매일 용량으로 투여되는 솔리페나신 숙시네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0607] AChEIs는 활성 성분은 약학적 캐리어(캐리어)의 혼합물인 것을 특징으로하는 약학 조성물에 투여된다. 상기 조성물은 상업 브랜드 또는 제네릭 제품에 보이는 것이어도 좋다.

[0608] 본 발명에 따라 투여 할 수 있는 고용량의 관점에서의 AChEI는 신규 조성물에 배합하여 조제할 수 있다. 예를 들어, 도네페질 하이드로클로라이드는 약학적 캐리어와 혼합한 후 25 mg의 151 mg의 양으로 상기 도네페질 하이드로클로라이드를 포함한 조성물로 하루에 한번 경구 투여 할 수 있고, 리바스티그민은 IR 제제로 약학적 캐리어와 혼합하여 15 mg에서 42 mg의 리바스티그민의 양으로 리바스티그민 하이드로겐 타르테이트를 포함하는 조성물로 1 일 2 회 경구 투여 할 수 있고, 갈란타민은 IR 제제로 약학적 캐리어와 혼합하여 40 mg에서 112 mg의 갈란타민의 양으로 갈란타민 하이드로 브로마이드를 포함하는 조성물로 1 일 2 회 경구 투여할 수 있고, 또는 ER 제제로 약학적 캐리어와 혼합하여, 60 mg에서 224 mg의 갈란타민으로 갈란타민 하이드로브로마이드를 포함하는 약학적 조성물로 1일 1회 경구 투여할 수 있다.

[0609] 상술 한 바와 같이, AChEI의 과잉 투여량이, 구역질/구토의 약영향이 여전히 유일하게 남아있는 알츠하이머형 치매에 걸려있는 환자에게 nsPACHA의 위에 언급된 용량으로 부수적으로 투여함으로써, 동시 콜린성 부작용없이 상기 환자에게 투여 될 수 있다. 상기 약영향은 비 항콜린 제토제(naAEA)의 투여에 의해 완화될 수 있다.

[0610] 중앙 항콜린 작용을 실질적으로 부족한 임의의 제토제는 본 발명에 따라 투여되는 AChEIs의 과잉 투여에 의한 구토를 저지하기 위해 사용할 수 있다. 이 사용에 적합한 전형적인 naAEAs 목록이 2011/034568 호에 보고된다. 유리한 naAEAs는 40 mg 내지 125 mg의 일일 용량으로 돔페리돈; 10 mg 내지 60 mg의 일일 용량으로 메토클로프라미드, 10 mg 내지 80 mg의 일일 용량으로 아프레리탄트; 0.5-1 mg의 일일 용량 또는 1일 2회 0.5mg 또는 1 mg 정제(tablets)로 경구 투여되는 알로세트론; 100mg의 1일 용량으로 50-mg 또는 100 mg 정제로 경구 투여되는 둘라세트론; 1mg의 용량으로 1일 2회 또는 2mg의 용량으로 1일 1회, 1-mg 또는 2-mg 정제로 경구 투여되거나, 근육 주사 용 3 mg / L의 -ml 용액 또는 정맥 주사 용 3 mg / 3-ml의 용액으로 비경구적으로 투여되는 그라니세트론; 4 mg 내지 24 mg의 용량으로 4-mg 또는 8-mg 정제로 경구 투여되는 온단세트론; 0.25 mg의 용량으로 정맥 주사로 0.25 mg/5-ml 용액으로 투여되거나 5 mg의 용량으로 경구적으로 또는 정맥에 투여되는 팔로노세트론; 5 mg의 용량으로 경구적으로 또는 정맥으로 투여되는 트로피세트론; 2 mg 또는 5 mg의 용량으로 2-mg/2-ml 또는 5-mg/5-ml 용액으로 정맥으로 투여되거나 5 mg의 용량으로 5-mg 캡슐로 경구적으로 투여되는 트로피세트론이 있다. 위 용량은 특히 구체적으로 기술하지 않는 이상 5-HT3 길항제의 기초에 그 콘텐츠를 참조하고 있다.

[0611] **C. 고정용량의 조합**

[0612] 위에서 언급한 바와 같이, nsPACHA는 AChEI를 함유한 약학적 조성물로 제형될 수 있다.



- [0613] 그리하여, 본 발명은 인간의 AChEI의 고 혈중농도를 유발하기 위하여 유용한 약학적 단위 형태를 제공하고, 상기 단위 형태는,
- [0614] (a) 솔리페나신, 솔리페나신의 약학적으로 수용가능한 염들, 프로피베린, 프로피베린의 약학적으로 수용가능한 염들, 트로스피움 4급염, 클리디니움 4급염, 벤질로니움 4급염 및 글리코피로니움 4급염로 이루어진 군에서 선택되고 항콜린 치료를 위한 상업적 제품에 함유된 최대량의 200% 내지 800%의 양의 nsPACHA; 및
- [0615] (b) (口)-2,3-디하이드로-5,6-디메톡시-2-[[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐] 메틸]-1H-인덴-1-원(도네페질) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-(디메틸아미노)에틸]-페닐카바메이트(리바스티그민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 4aS,6R,8aS-3-메톡시-11-메틸-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드록시-6H-벤조퓨로[3a,3,2-e,f]벤자제핀-6-올(글루타민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 및 (1R,9S,13E)-1-아미노-13-에틸 이던-11-메틸-6-아자트리사이클로[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]트리데카-2(7),3,10-트리엔-5-원 (후페리진 A)로 이루어진 군에서 선택되고, 알츠하이머형 치매의 치료를 위한 상업적 제품에 함유된 최대량의 2.5 내지 7배의 용량의 AChEI;를 포함한다.
- [0616] 바람직한 성분(a)는 약학적으로 수용가능한 트로스피움, 특히 트로스피움 클로라이드, 숙시네이트, 말레이트, 푸마레이트 또는 타르트레이트, 솔리페나신의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 숙신산 1:1(솔리페나신 숙시네이트)와 화합물, 글리코피로니움의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 글리코리폴리움 브로마이드, 톨테로딘의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 그의 L-하이드로젠 타르트레이트, 프로피베린의 약학적으로 수용가능한 염들, 그의 하이드로클로라이드, 옥시펜시클리민의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로 클로라이드이다.
- [0617] 바람직한 성분(b)는 도네페질 하이드로클로라이드, 리바스티그민 하이드로젠 타르트레이트, 갈란타민 하이드로브로마이드 및 후페리진 A이다.
- [0618] 특히, nsPACHA 성분(a)는 42mg-480mg의 양의 트로스피움 클로라이드, 3- 디히드로 -5,6- 디메 톡시 -2 - [1 - (페닐메틸) -4- 피페리디닐] 메틸] - 1H- 인덴 그림 1 (b)의 AChEI는 (+)로 이루어진 군으로부터 선택되는 - 온 (도네페질) 및 약학적으로 허용되는 그의 염 (S) -N-에틸 -N- 메틸 -3- [1- (디메틸 아미노)에틸] 페닐 카바 메이트 (리바스티그민) 및 약학적으로 허용되는 그의 염, 4AS, 6R, 8AS, -3- 메 톡시 - L의 1- 메틸 4a는 5,9, 10, 11,12- 헥사 히드록시 - 6H- 벤조후로 [3a는 3,2,-e는 f]의 벤즈아제벤 -6- 올 (갈란타민) 및 약학적으로 허용되는 염, 그와 (LR, 9S, 13E) -1- 아미노 -13-에찌리덴 -11- 메틸 -6,- 아자토리시쿠로 [7.3.1.0 2 '7] 토 리데카 -2 (7), 3,10- 토리엔 -5- 한편 (후페리진 A)의 양이 2.5 ~ 7 배 알츠하이머 병의 치료를 위해 상용 제 품중에 포함되는 최대량.
- [0619] 바람직한 성분 ( a ) 는 트로스피움의 약학적으로 허용되는염, 특히 트로스피움 클로라이드, 숙시네이트, 말레 산염, 푸마르산 염,또는 주석 산염, 솔리페나신의 약학적으로 허용되는 염, 특히 숙신산과 1:1 과 화합물 이다. 프로피베린 특히 그 염산염, 글리코피로늄의 약학적으로 허용되는 염, 특히 브롬화 글리코피로늄의, 약학 적으로 옥시 펜에 허용되는 염, 특히 그 염산염 또는 토루테로진의 약학적으로 허용 되는 염, 특히 L- 주석산 수소 ( 솔리페나신 숙시네이트 )은 약학적으로 허용되는 염.
- [0620] 바람직한 성분 ( b ) 는 도네페질 염산염, 리바스티그민 주석산 수소, 브롬화 수소산 갈란타민, 그리고 후페리 진 A.
- [0621] 보다 구체적으로는 nsPACHA 성분 (a)는 솔리페나신 숙신산, 바람직하게는 60mg의 용량 단위 당 480 mg, 480 mg, 50 mg에서 유리하게 42 mg에서 480 mg의 양으로, 트로스피움 클로라이드 이루어진 군,에서 선택되는21 mg에서 80 mg까지 유리하게 22.5 mg에서 80 mg, 바람직하게는 25mg의 투여 단위 당 80 mg의 양. 및 투약 단위 당 35mg 의 240 mg, 바람직하게는 240 mg의 32.25 mg보다 바람직하게는 31.5 mg에서 240 mg의 양의 프로피베린 하이드로 클로라이드. 성분 (a)는 IR 제제있어서, 바람직하게는 60 mg에서 160 mg까지 42~160 mg의 양으로, 트로스피움 클로라이드로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직하게는 IR 제제 중 4.5~12 mg 4.1에서 16 mg의 양 브롬화 글리 코피로니움. 프로피베린 하이드로클로라이드, 바람직하게는 160mg 투여 480에서 126 mg의 480 mg의 양 IR 제제 중 35mg의 mg에서 120, 바람직하게는 31.5 mg의 120 mg의 양, 트로스피움 클로라이드, 중, 중, ER 제제. 그리고 ER 제제 중 바람직하게 65 mg에서 240 mg의 240 mg의 61.5 mg의 양으로 프로피베린 하이드로클로라이드,특히 유 리하다.
- [0622] AChEI 성분 (b)는 투여 단위 당, 바람직하게는 57.5에서 151 mg, 151 mg, 25 mg의 양으로 도네페질 하이드로클로라이드로 이루어진 군에서 선택된다. 리바스티그민, 바람직하게는 24mg의 투여량에서 단위 당 93 mg의 15mg의



에서 93 mg의 양으로 수소 주석산 등. 복용량 단위 당 40~224 mg의 양으로 그 하이드로 브로마이드로 갈란타민;와 후페리진 A, 바람직하게는 용량 단위 당 200  $\mu$ g의 1.2 mg의에서 150  $\mu$ g의 1.2 mg의 양. 성분 (b) 활성 성분의 42 mg 15 mg의 IR 포함한 경구 제제 (주석산 수소 소금으로) 리바스티그민 이루어진 균으로부터 선택되는 갈란타민 (브롬화 수소 산\*) 활성 성분 112 mg 40,mg 갖춰진 IR 제제에서 30 mg / 93 mg / 유효 성분의 24 시간 24 시간에서 해방하는 ER 패치 제제 중 (주석산 수소 등) 리바스티그민. 유효 성분 168 mg 60 mg의 구성 ER 제제 중 및 갈란타민 (하이드로 브로마이드 등) ; 특히 유리하다.

[0623] 본 발명의 단위 형태는 정제, 캡슐, 경구 투여 또는 경피 투여 용 패치, 액체 용액 또는 현탁액의 미리 측정된 부피 도 좋다.에서 장치가 nsPACHA와 AChEI 는 약학 조성물 중에약학적 캐리어와 혼합된 공지 기술에 따라 함께 혼합 또는 분리 할 수 있지만 형성 했다.

[0624] 성분 ( a )와 성분 ( b )는 캡슐 또는 두 구획 캡슐 또는 다층으로 도입된 2 개의 알약, 예를 들면, 성분 을 함께 혼합 하거나 분리 되는 것을 특징으로하는 경구 사용,위한 공지의 제제에서 관용의약학적 캐리어를 사용하여 처방 되는 두 성분이 IR 또는 ER의 형태로 또는 두 성분 중 하나 둘 다이다 ( 더블 레이어 ) 정제는 IR의 제형이며, 다른 알려진 기술에의하면, ER 제형이다.

[0625] 약학적 캐리어 및 차량, 특히 경피 투여 일반적으로 경구 구강 및 비경 용 조성물의 제조를 위해 사용되는 것이다. 적절한 단위 형태는 경피 투여 용 정제, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐, 분말 또는 과립 향 주머니에서 적절하게 측정 경구 용액 또는 현탁액, 및 패치 로 경구 형태를 포함한다.

[0626] 성분 ( a )와 ( b ) 성분 은 예를 들어 cc의 시클로 텍스트린,  $\beta$  시클로 텍스트린,  $\gamma$  시클로 텍스트린, 2- 히드록시 프로필 사이클로 텍스트린 또는 메췌루시쿠로 위해, 시클로 텍스트린의 복합체 중의 형태로 존재할 수 있다.

[0627] 성분 (a)와 (b) 성분은 임의로 1 종 이상의 캐리어 또는 첨가제와 함께 마이크로 캡슐 형태로 처방 할 수 있다.

[0628] ,활성 성분은 정제, 당의정, 구강 내 붕괴 정제, 캡슐, 액체 용액 중에 제제화되는 것으로 알려져 가능하게하는 경구 투여를 위해, 성분 (a)와 성분 (b)는 함께 또는, 별도로 기존의 약학적으로 허용되는 캐리어 및 활성 성분을 혼합하여 처방 또는 현탁 제, 시럽제 등이 꼽힌다.

[0629] IR 정제를 위한 캐리어, 예를 들면 전분, 셀룰로오스 및 그 유도체에 포함된다. 예를 들어, 활석, 스테아르 산 또는 마그네슘 스테아 레이트와 같은 윤활제; 활석 분말 셀룰로오스, 유당, 옥수수 또는 옥수수 전분, 만니톨, 소르비톨 등의 전분; 예를 들어, 미결정 셀룰로오스 또는 크로스 포비돈 등의 탈 응집,제; 그런 폴리에틸렌 글리콜 또는 스테아린산 마그네슘 등의 윤활제; 예를 들면 메틸 셀룰로오스, 카르복시 메틸 셀룰로오스 나트륨, 알긴산, 알긴산 염 등의 리간드; 그런 자당, 포도당, 만니톨, 사카린 등의 감미료;;그런 천연 또는 합성 오일로 또는 향미제.

[0630] 구강 내 붕괴 정제 용 캐리어는 응집 감미제, 향미 제 또는 성분의 뻘 점막 흡수를 개선하는 약, 및 약 탈 응집, 예를 들어 윤활제 위해서는 (a)와 (b) 소르비톨, 만니톨,유당 및 셀룰로오스 등.

[0631] 현탁액 또는 용액, 액체, 일반적으로 수성을 위한 캐리어는 나트륨 metabisulfite 또는 아황산 나트륨, 미결정 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 카르복시 메틸 셀룰로오스 또는 폴리 비닐 피 롤리 돈, 예를 들면, 메틸,에틸 파라벤, 나트륨, 안식향산 나트륨 등의 방부제, 증점제 등으로 산화 방지를 위해 포함되어 있거나 소르빈산, 및 향미 제 및 감미제의 알칼리 소금.

[0632] 구강 내 붕괴 정제, 액체 현탁액 또는 용액 중에 함유된 감미료는 천연 예를 들어 나트륨, 자당, 텍스 트로 오스, 자일리톨, 만니톨 또는 소르비톨 또는 합성물과 같은 임의의 환원당은 사카린 또는,아스파탐 이어도 좋다.

[0633] 향미제는 약학적으로 허용되는향미 합성 및 천연 오일의 맛 이며, 예를 들면, 특히 오렌지 계피, 박하, 아니스와 유자 잎, 비터 아몬드, 감귤류 등의 식물, 잎, 꽃, 열매 및,그 조합에서 추출된 후자 및 / 또는 레몬, 보리수와 자몽 오일. 또한 초콜릿, 바닐라와 유칼립투스 향과 과일외에센스는 특정 사과, 배, 복숭아, 딸기, 체리, 살구, 오렌지, 레몬, 포도에 유리하게 사용할 수 있다.

[0634] 본 명세서에서 전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 조성물이 2 정 을 함유하는 캡슐의 형태일 수도 있고, 그 중 하나 이루어진 ( a ) 성분 및 기타 이루어진 성분 ( b ).

[0635] 관련 nsPACHA /의 AChEI 분산이 히드록시 프로필 셀룰로오스 또는 필름 코팅 과립 성분 언급 한 바와 같이 하나 또는 두 성분 모두 예를 들어, 제어 방출 제제 인 알약에 제제화 할 수,있다. 유리하게, ER- 제제 중 AChEI는

코어 및 nsPACHA이며, IR 제제는 예를 들면, 코어 및 외층을 모두 이용하여 코팅 여기서 다층 알약의 외층 인 필름. 뿐만 아니라 두 개의 개별 부품 하나를 포함 (a) 성분으로 만들어진 캡슐은 IR- 또는 ER- 제품과 다른 함유 성분 (b) 중 IR- 또는 ER 제제는 정제 포함,되는 ER위한 캐리어 및 차량을 사용할 수 있는 아크릴산 및 메타크릴 레이트 중합체 및 공중 합체이다로서 난연 재료. 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 카르복시 메틸 셀룰로오스 나트륨 등의 셀룰로오스 유도체; 껌; 왁스; 글리세 라이드 또는 지방족 알코올 또는 이들의 혼합물.

[0636] 특히, 본 발명의 단위 제형 이 25mg의에서 양에서 nsPACHA 및 도네페질 하이드로클로라이드 로 이루어진 군에서 선택 되는 구성원으로서 트로스피움 클로라이드, 솔리페나신 숙시네이트 및 프로피베린 염산염으로 이루어진 군에서 선택 되는 멤버를 포함, 151 mg의. 리바스티그민 주석산 수소. 42 mg 15 mg의에서 리바스티그민의 양. 갈란타민 하이드로 브로마이드, 40 ~ 112 mg의 갈란타민의 양. 그리고 후페리진 A,의 AChEI 등 150 µg의 1.2 mg의 양.

[0637] 실시예에 따르면, 본 발명의 조성물은 성분 을 혼합하여 제제화 되는 ( a )와 ( b ) 는 모두 즉시 또는 지속 방출에 대한 제약 캐리어와 혼합 하고있는 환자에서, 신경 보호를 유도 하는 데 도움이 구성 요소 SAID의 AChEI에서 처리된 알츠하이머 병에서.

[0638] 본 실시예에 따른 유리한 조성물은 바람직하게는 160 mg 의 80 mg 에서 42 mg mg 160 를 포함 한다. , 트로스피움 클로라이드 은 성분 ( a ) 로서 ; 그리고 - 15 mg 42 mg 의 바람직하게 18mg 의 리바스티그민 의 ( 수소 주석산 등 ) 42 두 를 형성한다. , 또는 - 40mg 84 바람직하게 42 mg mg 84 mg 의 갈란타민 의 ( 브롬화 수소 산\* 등 ), ( B ) 성분으로 함께 와 IR 제제 중 약학적 캐리어 와 혼합하여 포함한다.

[0639] 본 실시예에 따른 다른 유리한 조성물은 - 21 mg 에서 80 mg , 바람직하게는 25 mg 에서 80 mg , 솔리페나신 숙시네이트 이 성분 ( a ) 로. , 그리고 - 25 MG 에서 도네페질 하이드로클로라이드 70mg 의 바람직하게 40mg 에서 70mg 의 에 ( B ) 성분으로 함께 와 IR 제제 중 약학적 캐리어 와 혼합하여 포함한다.

[0640] 본 실시예에 따른 특정 조성물은 - 성분으로 솔리페나신 숙시네이트 25mg 을 ( a ) , 그리고 - 40 MG 에서 도네페질 하이드로클로라이드 60 mg 의 ( B ) 성분으로 함께 와 IR 제제 중 의약 , 캐리어 와 혼합하여 .

[0641] 본 실시예에 따른 더 유리한 조성물은 - 31.5 mg 에서 120 mg , 바람직하게는 프로피베린 하이드로클로라이드 35mg 120 mg 의 성분 ( a ) 로. , 그리고 - 15 mg 42 mg 의 바람직하게 18mg 의 리바스티그민 의 ( 수소 주석산 등 ) 42mg를 형성한다. , 또는 - 40 mg 의 112 바람직하게는 42 mg mg 112 mg 의 갈란타민 의 ( 브롬화 수소 산\* 등 ), ( B ) 성분으로 함께 와 IR 제제 중 약학적 캐리어 와 혼합하여 포함한다.

[0642] 본 실시예에 따른 특정 조성물은 - 프로피베린 하이드로클로라이드 35mg을 성분 (a)로. , 및 - (주석산 수소 소금으로) 리바스티그민 25mg의 성분 (b)의 함께 IR 제제 약학적 캐리어와 혼합된다.

[0643] 본 실시예에 따른 다른 특정 조성물은 - 프로피베린 하이드로클로라이드 75mg 것이 성분 (a)로. , 및 - (하이드로 브로마이드으로) 갈란타민 60mg의 성분 (b)의 함께 IR 제제 약학적 캐리어와 혼합된다.

[0644] 다른 실시예에 따르면, 본 발명의 조성물은 성분을 혼합하여 제제화되는 (a)의 약학적 캐리어와 별도의 정제 (알약 A) 즉시 또는 지속 방출을 위한 약학적 , 캐리어 성분 (b)에와 GB 1204580 또는 미국 2007/0224259 호에 기재된 바와 같이 경구 투여용 캡슐 알약 A와 태블릿 B를 도입하고 즉시 또는 확장 알약 릴리스 (태블릿 B ,)를 포함한다.

[0645] 본 실시예에 따른 유리한 조성물은 부드러운 또는 딱딱한 젤라틴 캡슐 각각 포함 이루어진 - 정제 프로피베린 하이드로클로라이드 의 31.5 mg 40 mg 의 대비 로 ( a ) 성분 은 IR 제제 중 약학적 캐리어 와 혼합 되었다. 그리고 - 태블릿 B ( 주석산 수소 로 ) 리바스티그민 25 mg 의 35 mg 의 구성 . 성분 ( b ) 로서 IR 제제 약학적 캐리어 와 혼합 되었다.

[0646] 본 실시예에 따른 다른 유리한 조성물은 부드러운 또는 딱딱한 젤라틴 캡슐 로 구성 되어 각각 이 - 태블릿 4.1 mg 에서글리코피로니움 브로마이드 16mg 에 포함 성분 ( a ) 로서 IR 제제 중 약학적 캐리어 와 , 혼합 되었다. 그리고 - 태블릿 B ( 주석산 수소 로 ) 리바스티그민 25 mg 의 42 mg 의 구성 . 성분 ( b ) 로서 IR 제제 약학적 캐리어 와 혼합 되었다.

[0647] 본 실시예에 따른 더 유리한 조성물은 부드러운 또는 딱딱한 젤라틴 캡슐을 각각 함유하기 때문에 구성 - 태블릿글리코피로니움 브롬화 6 mg으로 구성된 것으로서 (a) 성분은 IR 제제 중 약학적 캐리어와 혼합했다. 그리고

- 태블릿 B (주석산 수소 등) 리바스티그민 30 mg의, 성분 (b)로서 IR 제제 약학적 캐리어와 혼합되었다.

[0648] 추가적인 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 조성물은 하나의 약물 함유층에서 약물의 방출은 약물의 방출을 방해하지 같은 2 가지 약제의 용량을 방출하는 이중 정제로 처방되는 WO 2006/089493호 팜플렛 실시예에 기재된 바와 같은 다른 약물 함유층, 25 mg으로 이루어진 층 B - 의약 IR 제제 중 경력과 혼합물 중의 성분 (a)와 같이, 솔리페나신 숙시네이트 40 mg의 21 mg의 포함 층 A - 본 실시예에 따른 유리한 조성, 물건은 구성된 도네페질 하이드로클로라이드 50mg을 성분 (b)로서 IR 제제 약학적 캐리어와 혼합되었다.

[0649] 본 발명의 다른 실시 형태는 알약으로 이루어진 단위 제형을 제공하는 - 21 mg에서 40 mg을 솔리페나신 숙시네이트의 (a) 성분으로 그리고 - 바람직하게 50mg까지 25mg의에서 도네페질 하이드로클로라이드의, 50 mg의 37.5 mg에서, 성분 (b)로서 경구 투여를 위한 IR 제제 약학적 캐리어와 혼합되었다.

[0650] ,솔리페나신 숙시네이트 25mg을 (a) 성분으로 -바람직하게 50mg까지 도네페질 하이드로클로라이드 성분 (로 37.5 mg에서 25 mg에서 50 mg의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명은 정제로 이루어진 단위 제형을 제공하는 b)는 경구 투여용 제제의 형태로 약학적 캐리어와 혼합하여 하루에 한번 투여된다.

[0651] 본 발명의 다른 바람직한 실시 형태는 알약으로 이루어진 경구 투여용 단위 제형을 제공 - 21mg의에서 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의 (a) 성분으로 - 도네페질을 25mg에서 151mg의 바람직하게, 는 57.5 mg에서 151 mg까지 도네페질 하이드로클로라이드 경구 투여용 제제 의 형태로 약학적 캐리어와 혼합된 성분 (b)으로서 1 일 1 회 투여된다.

### [0652] III. 본 발명의 제3측면

[0653] 제 3의 측면에서, 본 발명은 상기 알츠하이머 병의 콜린성 치료의 일반적인 용량을 제한하는 부작용을 완화함으로써 알츠하이머 병에 대한 종래의 콜린성, 치료의 효과를 강화하고 확장하기 위한 개선된 방법을 제공 PNS에서 콜린성 수용체의 부수 과도한 자극, ,높은 콜린 용량이 큰에 연결 투여 할 수 있도록 선택적으로 전부 또는 PNS 의 거의 모든 무스 카린 수용체의 활성화를 저해하는 작용하지만 CNS에서 콜린 님 치료로 인한 유해, 작용을 감소시킬 가능성을 가지고 있지 않은 약물 더 적은 말초 매개 부작용이 항 치매 효과를 연장했다. ,단일 제형으로 약리 작용의 유리한 지속 시간을 갖는 말초 항콜린 연장 방출 콜린을 결합하여 작용의 더 긴 내구 환자에게 이득이 달성된다.

[0654] 특히, 본 발명은 알츠하이머 병의 치료에 사용되는 용량보다 7 배까지 적어도 2.5배 내지 7배의 AChEI 용량 인간 상기 투여하는 것을 포함하는 인간의 AChEI의 혈중 농도를 증가시키기 위한 방법을 제공, 바람직하게는 8 배 항콜린 치료에 사용되는 용량보다 최대 배 이상, 바람직하게는 적어도 두 배 적어도 같은 높이 nsPACHA 용량과 함께했다.

[0655] 이러한 발견은 약물의 혈중 농도 증가가 통상 부작용의 위험을 증가시키는 반면, 본 발명의 결합된 nsPACHA/AChEI의 경우, 가장 통상적이고 위험한 역효과를 억제하기 때문에 놀라운 것이다.

[0656] 본 발명은 또한 약학 조성물을 제공하는 것이고, 이 조성물은 활성 성분으로서 nsPACHA를 포함하며, 이 nsPACHA는 항콜린 치료를 위해 표시되는, 조성물에 함유된 nsPACHA의 최대 용량의 200% 내지 800% 용량의, 솔리페나신 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 프로피베린 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 및 글리코피로니움과 그의 약학적으로 수용가능한 염들로 이루어진 군에서 선택된다.

[0657] 이 조성물은 상기 AChEI의 최대 권장 용량의 250% 내지 700%의 AChEI 용량으로 치료되는 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자에게 신경보호를 유발하고 신경회화에 대처하기 위하여 유용하다.

[0658] 본 발명은 또한 약학 조성물을 제공하고, 이 약학 조성물은 유효 성분으로 100에서 하는 총계에서 솔리페나신 및 그 약학적으로 허용되는 염, 프로피베린 및 약학적으로 허용되는 그의 염과, 트로스피움 및 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군에서 선택되는 nsPACHA를, 항콜린 치료를 위해 나타난 조성물에 함유된 상기 nsPACHA의 최대량의 200% 내지 800%의 양으로, 포함한다.

[0659] 이 조성물은 최대 권장 용량의 250 % ~ 700 %의 AChEI의 용량으로 처리된, 알츠하이머형 치매 환자에 신경보호를 유도하고 신경변성 퇴치에 유용하게 사용된다.

### [0660] A. nsPACHAs

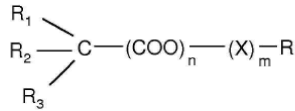
[0661] 유리하게 사용 nsPACHAs 4급 암모늄 nsPACHAs, 술포니움 nsPACHAs (1S)-(3R)-1-아자비시클로 [2.2.2]옥트-3-일 3,4-디하이드로-1-페닐-2(1H)-이소퀴놀린카르복실 레이트(솔리페나신) 및 그 약학적으로 허용되는 염, (1-메틸

피페리딘-4-일) 2,2-디(페닐)-2-프로폭시아세테이트(프로피린) 및 그의 약학적으로 허용되는 염,

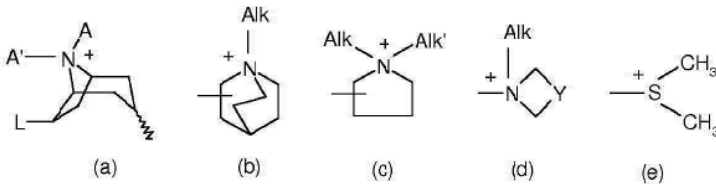
1,4,5,6-테트라하이드로-1-메틸피리미딘-2-일메틸- $\alpha$ -사이클로헥실- $\alpha$ -하이드록시- $\alpha$ -페닐아세테이트(옥시펜시 클리민) 및 그의 약학적으로 허용되는 염, (R)-N, N-디이소프로필-3-(2-히드록시-5-메틸페닐)-3-페닐프로판아민 (톨로테로딘)

(R)-N, N- 디이소프로필 -3- (2- 히드록시, -5- 메틸페닐) -3- 페닐프로판아민 (토루테로진) 및 그 약학적으로 허용되는 염, nsPACHAs는 바람직하게는 nsPACHAs는 해당 액션의 적절한 지속 시간을 보내고에도 불구하고, 바람 직하게는 12 ~ 24 시간, 10~24 시간보다 바람직하게는, 바람직하게는 8 ~ 24 시간 ,적어도 6 시간의 작용 지속 시간을 갖는 화합물 인 청구 병용 투여 AChEI의 작용 지속 시간을 제대로 사용할 수 있다.

특히 유리하게 4급암모늄 nsPACHAs 또는 술포니움 nsPACHAs는 아래 식 2의 화합물이다.



- 상기 R은 식(a)-(e)로 이루어진 군에서 선택되는 라디칼이고,



A는 메틸, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 2-플루오르에틸 기이고, A 및 A' 1,4-부틸렌 또는 1,5-펜틸렌 고리이며, L은 수소 또는 메톡시이고, Alk 및 Alk' 각각 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이며, Y는 1,2-에틸렌, 1,3-프로필렌, 1,4-부틸렌, 및 2-옥 사-1,3프로필렌으로 이루어진 군에서 선택된 2가 래티칼이며; 대응하는 반대이온은, 클로로, 이오도, 타르트레 이트, 하이드로젠 타르트레이트, 숙시네이트, 말리에이트, 푸마르에이트, 술포네이트, 아니온, 하이드로젠 술페 이트 또는 메틸술페이트 아니온과 같은, 약학적으로 수용가능한 아니온이고;

- n 및 m은 독립적으로 0 또는 1이며;

- X는 (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌기이고;

- R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 페닐, 시클로페닐, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐,2-티에닐, 그리고 R이 라디칼(a)인 경우, 각 각 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬을 나타내며;

- R<sub>3</sub>는 H 또는 OH 또는, R이 라디칼(a)인 경우에만, 또한 COOAlk이고, Alk는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬기이다.

AChEIs와 조합으로 알츠하이머형 치매 치료에 사용되는 약품을 제조하기 위하여 사용되는 식 (II)의 예시적인 nsPACHAs는,

- 아니소트로핀 메틸브로마이드 [R=(a), A=A'=CH<sub>3</sub>, L=H;n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sub>3</sub>=H;];

- 시클로프로피움 브로마이드 [R=(a), A= CH<sub>3</sub>, A'=이소프로필, L=H;n=1; m=0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=시클로펜틸; R<sub>3</sub>=H];

- 플루트로피움 브로마이드 [R=(a), A= CH<sub>3</sub>, A'=2-플루오르에틸, L=H;n=1;m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=페닐; R<sub>3</sub>=OH];

- 호마트로핀 메틸브로마이드 [R=(a), A=A'= CH<sub>3</sub>, L=H;n=1;m=0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H];

- 신트로피움 브로마이드; [R=(a), A= CH<sub>3</sub>, A'=이소프로필, L=H;n=1;m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sub>3</sub>=H];

- 테마프로피움 메틸술페이트 [R=(a), A=A'=CH<sub>3</sub>, L=H; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>3</sub>=H];

- [0681] - 트로펜질린 브로마이드 [R=(a), A=A'=CH<sub>3</sub>, L=메톡시; n=1; m=0;
- [0682] - R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=페닐, R<sub>3</sub>=OH];
- [0683] - 트로피움 클로라이드 [R=(a), A + A'=1,4-부틸렌, L=H; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=페닐; R<sub>3</sub>=OH];
- [0684] - 클리디니움 브로마이드 [R=(b)-3-, Alk=메틸; n =1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=페닐; R<sub>3</sub>=OH];
- [0685] - 드로클리디니움 브로마이드 [R=(b)-3-, Alk=메틸; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=시클로펜틸; R<sub>3</sub>=OH];
- [0686] - 벤질로니움 브로마이드 [R=(c)-3-, Alk 및 Alk'=에틸; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=페닐; R<sub>3</sub>=OH];
- [0687] - 벤조피롤리움 브로마이드 [R=(c)-3-, Alk 및 Alk'=메틸; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=페닐; R<sub>3</sub>=OH];
- [0688] - 시클로피롤리움 브로마이드 [R=(c)-3-, Alk=메틸 및 Alk'=에틸; n=1; m =0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=시클로펜틸; R<sub>3</sub>=H];
- [0689] - 글리코피로니움 브로마이드 (글리코피롤레이트) [R=(c)-3-, Alk 및 Alk' =메틸; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=시클로펜틸; R<sub>3</sub>=H];
- [0690] - 헤테로니움 브로마이드 [R=(c)-3-, Alk 및 Alk'=메틸 n=1; m=0; R<sub>1</sub> =페닐; R<sub>2</sub>=2-티에닐; R<sub>3</sub>=OH];
- [0691] - 헥소피롤리움 브로마이드 [R=(c)-3-, Alk 및 Alk'=메틸; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=시클로헥실; R<sub>3</sub>=H];
- [0692] - 옥시피롤리움 브로마이드 [R=(c)-2-, Alk 및 Alk'=메틸; n =1; m=1; X=1,2-에틸렌; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=시클로헥실; R<sub>3</sub>=OH];
- [0693] - 리트로피롤리움 브로마이드 [R=(c)-3-, Alk 및 Alk'=메틸; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=시클로펜틸; R<sub>3</sub>=OH];
- [0694] - 이티피리움 아이오디드 [R=(d), Alk=메틸, Y=1,2-에틸렌; n=1; m=1; X =1,2-에틸렌; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=페닐; R<sub>3</sub>=OH];
- [0695] - 펜클레소니움 메틸술페이트 [R=(d), Alk=CH<sub>3</sub>, Y=1,3-프로필렌; n=0; m=1; X=1,2-에틸렌; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=1-시클로헥세닐; R<sub>3</sub>=H];
- [0696] - 트리시클라몰 클로라이드 (프로시클리딘 메토클로라이드) [R=(d), Alk=메틸, Y=1,2-에틸렌; n=0; m=1; X=1,2-에틸렌; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=시클로헥실; R<sub>3</sub>=OH];
- [0697] - 티모니움 아이오디드 [R=(d), Alk=메틸, Y=2-옥사-1,3-프로필렌; n=0; m=1; X=1,2-에틸렌; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=2-티에닐; R<sub>3</sub>=OH];
- [0698] - 헥사소니움 아이오디드 [R=(e); n =1; m =1; X =1,2-에틸렌; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub> =시클로헥실; R<sub>3</sub>=H]; 및
- [0699] - 옥시소니움 아이오디드 [R=(e); n=1; m=1; X=1,2-에틸렌; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=시클로헥실; R<sub>3</sub>=OH.
- [0701] (1S)-(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 3,4-디하이드로-1-페닐-2(1H)-이소-퀴놀린카르복실레이트(솔리페나신) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 또는 그 화합물, (1-메틸피페리딘-4-일) 2,2-디(페닐)-2-프로폭시아세테이트 (프로피베린) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 3-(2-하이드록시-2,2-디페닐아세톡시)-스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,1-피롤리딘]-1' -이움(트로스피움) 약학적으로 수용가능한 염들; 및 3-(2-사이크로페닐-2-하이드록시-2-페닐아세톡시-1,1-디메틸피롤리디늄(글리코피로니움) 약학적으로 수용가능한 염들;로 이루어진 군에서 선택된 nsPAChA들이 특히 유리하다.
- [0702] 솔리페나신 및 4급 암모늄염을 포함한 약학적으로 수용가능한 염들 및 그의 화합물, 및 그들의 제조는 US 6,017,927에 기술되어 있다. 솔리페나신 및 그의 염들, 특히 솔리페나신 숙시네이트의 정제방법은 W02007/076116, W02009/139002, W02011/003624 및 W02012/001481에 기술되어 있다.
- [0703] 프로피베린 및 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로클로라이드는 DD 106643, CN 1285348, CN



102218063(A), KR2005-0011138, KR 2005-0011139, KR20110111782 (A) 및 WO 2011/114195에 개시되어 있다.

- [0704] 프로피베린 4급 암모늄염, 예를들면 (C1-C4)알킬 프로피베리늄 할라이드는 1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-프로폭시)아세톡시]피페리딘(프로피베린)을 (C1-C4)알킬 할라이드(클로라이드, 브로마이드 또는 이오다이드)와 반응시켜 제조될 수 있고, 프로피베린 염기 출발물질은 WO 2011/114195에 기재된 바와 같은 원 산물로서 얻어지거나 프로피베린 하이드로클로라이드의 가수분해에 의해 얻어질 수 있고, 이는, DD 106643, CN 1285348, CN 102218063(A), KR2005-0011138, KR 2005-0011139, KR20110111782 (A) 및 WO 2011/114195에 기재된 바와 같은 예로서 얻어질 수 있는 쉽게 가용한 상업제품이다.
- [0705] 실제로, 프로피베린 하이드로클로라이드의 수성 현탁액은 무기염기로 처리되고 원료상태의 프로피베린 염기는 유기용매로서 추출하고 유기용매의 증발에 의해 회수된다; 그리고 잔류물은 알코올용액에서 (C1-C4)알킬(바람직하게는 메틸) 할라이드(클로라이드, 브로마이드 또는 이오다이드)로써 처리되고, 석출되는 1-알킬-1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-프로폭시)아세톡시]피페리디늄 할라이드는 분리된다.
- [0706] 트로스피움 클로라이드는 US3,480,626에 개시되어 있고 그의 다른 약학적으로 수용가능한 염들은 US2006/0293356에 인용되어 있다.
- [0707] 글리코피로니움 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 브로마이드,는 US2,956,062에 따라 얻어질 수 있다.
- [0708] 트로스피움은 흡수량이 약 18시간의 평균 혈장 반수명을 가지는 장시간-작용 nsPACHA이다. 솔리페나신 숙시네이트는 장시간 작용 특성을 가지는 다른 nsPACHA이며; 만성적 투여후 솔리페나신의 반수명 제거는 약 45-68시간이다(VESICare 정 라벨).
- [0709] 또한 식 2의 다른 4급 암모늄염 또는 술포니움 염, 호마트로핀 4급염들, 아니스트로핀 4급염들, 클리디니움 4급염들, 벤질로니움 4급염들은 적합한 nsPACHA이지만, 그들의 반수명은 짧다.
- [0710] 트로스피움 그 흡수량은 약 18 시간의 평균 혈장 반감기를 갖는 장시간 작용 nsPACHA이다. 또한 솔리페나신 숙시네이트는 nsPACHA는 장시간 작용 형의 특성을 갖는 그 반감기가 매우 긴되며 특히 장기 투여 후이다.
- [0711] 또한 이러한 호마트로핀 급 소금, 클리디니움 4 급 소금, 클리디니움 4 급 소금, benzilium 4 급 염 등의 다른 4급 암모늄염 또는 상기 식 II의 술포니움 소금 적절한 nsPACHAs가 있지만, 그 ,반감기는 짧다.
- [0712] 본 발명에 따르면의 AChEI의 혈중 농도를 증가시키기 위해 nsPACHAs을 동시에 또는 순차적 위 AChEIs 함께 투여되는 100 %에서 800 %까지이다 매일 복용의 투여량은 nsPACHA 항콜린 ,치료에 사용했다.
- [0713] IR 제제 중 또는 ER 제제 중 480 mg의 60 mg의 카라에서 40 mg의 320 mg의 매일 복용량의 바람직한 실시예 트로스피움 클로라이드에 따르면, IR 제제 중 10 mg의 80mg의 한 ,하루 복용량에서 솔리페나신 숙시네이트. IR 또는 ER 제제 중 240 mg 30 mg의에서 매일 복용, 프로피베린 하이드로클로라이드. ,그리고글리코피로니움은 8 mg의 투여에서 64 매일 복용량에서 IR 또는 ER 제제보다 높은 7 배까지 2.5에서 4 일의 AChEI의 용량의 투여를 가능하게한다.
- [0714] 구체적으로는, 트로스피움 클로라이드, 솔리페나신 숙시네이트 프로피베린 하이드로클로라이드 또는글리코피로니움 브로마이드 위의 매일 복용량은 25 mg의 151 mg 하루 복용량에 도네페질 하이드로클로라이드의 안전한 투여를 가능하게 한다. ,126 mg 30 mg의에서 매일 복용 리바스티그민 주석산 수소의. 그리고 갈란타민 브롬화 수소 산\*, 224 mg와 후페리진 A에 60 mg에서 1 일 용량으로 4.8 mg의 용량까지 가장 위험한 부작용을 유발하지 않고의 AChEI는 말했다.
- [0715] ,의도된 용도에 nsPACHA가 포함 약학 조성물에 제제화되어 그 유효 성분으로 nsPACHA는 약학적 캐리어와 혼합했다.
- [0716] 브랜드로 또는 예를 들어, 항콜린 치료에 사용되는 일반적인 nsPACHAs는 클리디니움 하이드로 브로마이드, 50mg의 최대 용량으로 단위 형태로 사용할 수 있다. 부틸스코폴라민 브로마이드를 20mg의 최대 용량으로 단위 형태로 사용할 수 있다. 체결 토로페 움 브로마이드를 50mg의 최대 용량으로 단위 형태로 사용할 수 있다. ,크리 디늄 브로마이드 또한 5 mg의 최대 용량으로 2.5 mg의 쿠로루지아제뿌키시도를 갖춘 단위 형태로 사용할 수 있다. ,,글리코피로니움 브로마이드는 2 mg의 최대 투여량 단위 형태로 사용할 수 있다. 결말로늄 브로마이드는 40 kg 최대 복용량 단위 형태로 사용할 수 있다. prifinium 브로마이드는 60 kg 최대 복용량 단위 형태로 사용할 수 있다. 프로피베린 염산염 15mg의 최대 용량에 및 30mg의 최대 용량에서 ER 단위 형태로 IR 단위 형태로 이용 가능하다. ,솔리페나신 숙시네이트는 10mg의 최대 용량으로 단위 형태로 사용할 수 있다. timepidium 브로마이드

는 30 kg 최대 복용량 단위 형태로 사용할 수 있다. ,트로스피움 클로라이드를 20mg의 최대 용량에 및 60mg의 최대 용량에서 ER 단위 형태로 IR 단위 형태로 이용 가능하다. 그리고 valethamate 브로마이드도 10 kg의 최대 용량으로 325 mg의 파라세타몰을 갖춘 단위 형태로 사용할 수 있다.

[0717] 위에서 말한 바와 같이, 높은 및 매우 높은 AChEI 혈중 레벨을 유도하는 데 사용하기위한 본 발명의 의약 조성물 nsPACHA를 함유하고 100 %에서 복용 전향에서 언급 ,무슨 이루어진 군에서 선택 예를 들어, 800 %는 바람직하게는 200 %에서 800 %까지로 정의된 최대 투여량은 약학적 캐리어와 혼합하여 동향.

[0718] ,예를 들어, 단일 AChEI 용량으로 처리한 사람에게 투여 할 때에도 매우 높은 AChEI 수준을 높게 유도하기위한 약학 조성물은 nsPACHA는 50 mg의 양으로 클리디니움 브롬화 수소 ,산으로 이루어진 군에서 선택 포함, 바람직하게는 100mg에서 400mg의 400 mg. ,20 mg에서 160 mg까지, 바람직하게는 40 mg에서 160 mg의 양 부틸스코폴라민 브롬화. ,50 mg에서 400 mg까지, 바람직하게는 100mg에서 400mg의 양으로 시메토로배우무 브로마이드. ,바람직하게는 10mg에서 40mg의 40 mg의 5 mg의 양으로 클리디니움 브로마이드. ,4 mg에서 16 mg까지, 바람직하게는 2 mg 16 mg의 양으로글리코피로니움 브롬화; 80 mg에서 320 mg까지, 바람직하게는 40 mg 320 mg의 양으로 결말로 늑 브로마이드. ,60 mg에서 240 mg까지, 바람직하게는 30mg의 240 mg의 양으로 prifinium 브로마이드. ,15 mg에서 240 mg, 바람직하게는 30mg에서 240mg의 양으로 프로피베린 하이드로클로라이드. ,바람직하게는 20mg에서 80mg의 80 mg의 10 mg의 양으로, 솔리페나신 숙시네이트. ,30 mg에서 240 mg까지, 바람직하게는 60 mg에서 240 mg의 양으로 timepidium 브롬화. ,20 mg에서 480 mg까지, 바람직하게는 40 mg에서 480 mg의 양의 트로스피움 클로라이드. ,및 10mg에서 80mg이며, 바람직하게는 20mg에서 80mg의 양으로 valethamate 브롬화. ,약학적 캐리어와 혼합되었다.

[0719] 본 발명은 포함 약학 조성물을 제공하는 바람직한 실시예에 따르면, 유효 성분으로서 nsPACHA는 바람직하게는 4mg에서 12 mg까지 2 mg에서 16 mg의 양으로글리코피로니움 브로마이드로 이루어진 군에서 선택되는 IR 제제에서, ER 제제, 바람직하게는 8mg에서 64mg 64 mg의 4 mg의 양으로글리코피로니움 브롬화. IR 제제 약학적 캐리어의 혼합물 중에, 바람직하게는 40mg에서 160mg 20 mg에서 160 mg의 양의 트로스피움 클로라이드. ER 제제 중 약학적 캐리어의 혼합물 중에, 바람직하게는 120mg에서 480mg의 60 mg에서 480 mg의 양의 트로스피움 클로라이드. ,솔리페나신 숙시네이트 10 mg에서 80 mg의 양으로, 바람직하게는 20mg에서 80mg이며, IR 제제 중 약학적 캐리어와 혼합되었다. IR 제제 약학적 캐리어의 혼합물 중에, 바람직하게는 30mg에서 120mg 15 mg에서 120 mg의 양으로 프로피베린 하이드로클로라이드. ,그리고 ER 제제 중 약학적 캐리어의 혼합물 중에, 바람직하게는 60mg에서 240mg 240 mg의 30 mg의 양으로 프로피베린 하이드로클로라이드. SAID의 AChEI의 과잉 섭취로 처리한 인간 대상에서 높은 심지어 매우 높은 AChEI의 혈중 농도를 유도한다.

[0720] nsPACHAs (주변 만)의 상승 작용과의 AChEI (중추 및 말초 모두) 위의 조합은 성가신 말초 항콜린 부작용없이 nsPACHA /의 AChEI 쌍 용량의 이론으로 무한한 증가를 유도 ,매우 높은 성취를 가능하게하는 SAID의 AChEI의 혈중 농도. ,따라서 이러한 약학 조성물은 2.7~7 배의 최대 권장 용량에서 AChEI 결과로서, 상기 투여량으로 처리하는 알츠하이머 형 치매에 걸린 환자를 포함한 인간의 과목,의 ,증가 AChEI 혈중 레벨을 위해 유용하다 더 좋은 치료 반응.

[0721] 따라서 예를 들어, nsPACHA를 포함 상기 약학 조성물에서는 25mg의 151 mg 복용, 특히 도네페질 하이드로클로라이드는 도네페질 또는 그 의약 상 허용되는 염과 함께 사용할 수 있다. 리바스티그민 또는 약 30 mg을 126 mg의 리바스티그민의 용량으로 특히 리바스티그민 주석산 수소 그 약학적으로 허용되는 염. 갈란타민 또는 매우 높은 AChEI 혈중 레벨을 유도하기위한 60 mg에서 224 mg까지 갈란타민의 용량으로 특히 브롬화 수소산 갈란타민 그 약학적으로 허용되는 염.

[0722] 바람직한 실시예에 따르면 , 본 발명에 따른 nsPACHAs 로 준비 되는 의약 조성물은 또한 전술 의 과다 복용 에 AChEI 는 인간 대상 에서 의 AChEI 의 혈중 농도를 증가 시키기 위해, 특히 다른 활성 성분 을 함유하는 단위 제형 에 존재하는 치매 , 알츠하이머 형 을 앓고 있는 환자에서 특히 유용하다.

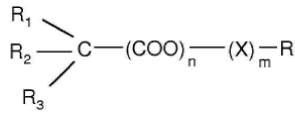
[0723] **B. AChEIs**

[0724] 유리하게, 사용된 nsPACHAs는 4급 암모늄 nsPACHAs, 술포니움 nsPACHAs, (1S)-(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 3,4-디하이드로-1-페닐-2(1H)-이소-퀴놀린카르복실레이트(솔리페나신) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, (1-메틸피페리딘-4-일) 2,2-디(페닐)-2-프로폭시아세테이트(프로피베린) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 1,4,5,6-테트라하이드로-1-메틸피리미딘-2-일메틸 α-시클로헥실-α-하이드록시-α-페닐아세테이트 (옥시펜시클리민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, (R)-N,N-디이소프로필-3-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-페닐

프로파나민 (톨테로딘) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들이다.

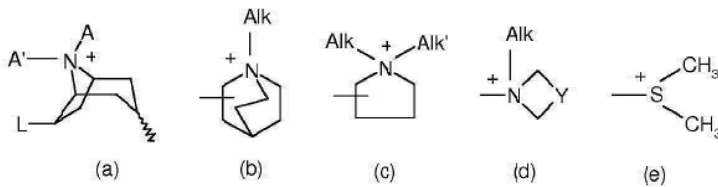
[0725] 상기 nsPACHs는 부수적으로 투여되는 AChEI의 작용 시간에 대응하는 적당한 작용 지속시간을 가진 nsPACHs가 성공적으로 사용될 수 있지만, 바람직하게는, 적어도 6시간, 유리하게는 8-24시간, 더욱 유리하게는 10-24시간, 바람직하게는 12-24시간의 작용 지속시간을 가진 화합물이다.

[0726] 특히 유리하게 4급암모늄 nsPACHs 또는 술포니움 nsPACHs는 아래 식 2의 화합물이다.



[0727]

[0728] - 상기 R은 식(a)-(e)로 이루어진 군에서 선택되는 라디칼이고,



[0729]

[0730] A는 메틸, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 2-플루오르에틸 기이고, A 및 A' 1,4-부틸렌 또는 1,5-헥센 고리이며, L은 수소 또는 메톡시이고, Alk 및 Alk' 각각 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬이며, Y는 1,2-에틸렌, 1,3-프로필렌, 1,4-부틸렌, 및 2-옥사-1,3프로필렌으로 이루어진 군에서 선택된 2가 래티칼이며; 대응하는 반대이온은, 클로로, 이오도, 타르트레이트, 하이드로젠 타르트레이트, 숙시네이트, 말리에이트, 푸마르에이트, 술포네이트, 아니온, 하이드로젠 술페이트 또는 메틸술페이트 아니온과 같은, 약학적으로 수용가능한 아니온이고;

[0731] - n 및 m은 독립적으로 0 또는 1이며;

[0732] - X는 (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)알킬렌기이고;

[0733] - R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 페닐, 시클로페닐, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 2-티에닐, 그리고 R이 라디칼(a)인 경우, 각각 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬을 나타내며;

[0734] - R<sub>3</sub>는 H 또는 OH 또는, R이 라디칼(a)인 경우에만, 또한 COOAlk이고, Alk는 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬기이다.

[0736] AChEIs와 조합으로 알츠하이머형 치매 치료에 사용되는 약품을 제조하기 위하여 사용되는 식 (II)의 예시적인 nsPACHs는,

[0737] - 아니소트로핀 메틸브로마이드 [R=(a), A=A'=CH<sub>3</sub>, L=H; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sub>3</sub>=H;];

[0738] - 시클로프로피움 브로마이드 [R=(a), A= CH<sub>3</sub>, A'=이소프로필, L=H; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=시클로펜틸; R<sub>3</sub>=H];

[0739] - 플루트로피움 브로마이드 [R=(a), A= CH<sub>3</sub>, A'=2-플루오르에틸, L=H; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=페닐; R<sub>3</sub>=OH];

[0740] - 호마트로핀 메틸브로마이드 [R=(a), A=A'= CH<sub>3</sub>, L=H; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H];

[0741] - 신트로피움 브로마이드; [R=(a), A= CH<sub>3</sub>, A'=이소프로필, L=H; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sub>3</sub>=H];

[0742] - 테마프로피움 메틸술페이트 [R=(a), A=A'=CH<sub>3</sub>, L=H; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=페닐; R<sub>2</sub>=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>3</sub>=H];

[0743] - 트로펜질린 브로마이드 [R=(a), A=A'=CH<sub>3</sub>, L=메톡시; n=1; m=0;

[0744] - R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=페닐, R<sub>3</sub>=OH];

[0745] - 트로피움 클로라이드 [R=(a), A + A'=1,4-부틸렌, L=H; n=1; m=0; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=페닐; R<sub>3</sub>=OH];

- [0746] - 클리디니움 브로마이드  $[R=(b)-3-, Alk=메틸; n=1; m=0; R_1=R_2=페닐; R_3=OH];$
- [0747] - 드로클리디니움 브로마이드  $[R=(b)-3-, Alk=메틸; n=1; m=0; R_1=페닐; R_2=시클로펜틸; R_3=OH];$
- [0748] - 벤질로니움 브로마이드  $[R=(c)-3-, Alk \text{ 및 } Alk'=에틸; n=1; m=0; R_1=R_2=페닐; R_3=OH];$
- [0749] - 벤조피롤리움 브로마이드  $[R=(c)-3-, Alk \text{ 및 } Alk'=메틸; n=1; m=0; R_1=R_2=페닐; R_3=OH];$
- [0750] - 시클로피롤리움 브로마이드  $[R=(c)-3-, Alk=메틸 \text{ 및 } Alk'=에틸; n=1; m=0; R_1=페닐; R_2=시클로펜틸; R_3=H];$
- [0751] - 글리코피로니움 브로마이드 (글리코피롤레이트)  $[R=(c)-3-, Alk \text{ 및 } Alk'=메틸; n=1; m=0; R_1=페닐; R_2=시클로펜틸; R_3=H];$
- [0752] - 헤테로니움 브로마이드  $[R=(c)-3-, Alk \text{ 및 } Alk'=메틸; n=1; m=0; R_1=페닐; R_2=2-티에닐; R_3=OH];$
- [0753] - 헥소피롤리움 브로마이드  $[R=(c)-3-, Alk \text{ 및 } Alk'=메틸; n=1; m=0; R_1=페닐; R_2=시클로헥실; R_3=H];$
- [0754] - 옥시피롤리움 브로마이드  $[R=(c)-2-, Alk \text{ 및 } Alk'=메틸; n=1; m=1; X=1,2-에틸렌; R_1=페닐; R_2=시클로헥실; R_3=OH];$
- [0755] - 리트로피롤리움 브로마이드  $[R=(c)-3-, Alk \text{ 및 } Alk'=메틸; n=1; m=0; R_1=페닐; R_2=시클로펜틸; R_3=OH];$
- [0756] - 이티피리움 아이오디드  $[R=(d), Alk=메틸, Y=1,2-에틸렌; n=1; m=1; X=1,2-에틸렌; R_1=R_2=페닐; R_3=OH];$
- [0757] - 펜클레소니움 메틸술페이트  $[R=(d), Alk=CH_3, Y=1,3-프로필렌; n=0; m=1; X=1,2-에틸렌; R_1=페닐; R_2=1-시클로헥세닐; R_3=H];$
- [0758] - 트리시클라몰 클로라이드 (프로시클리딘 메토클로라이드)  $[R=(d), Alk=메틸, Y=1,2-에틸렌; n=0; m=1; X=1,2-에틸렌; R_1=페닐; R_2=시클로헥실; R_3=OH];$
- [0759] - 티모니움 아이오디드  $[R=(d), Alk=메틸, Y=2-옥사-1,3-프로필렌; n=0; m=1; X=1,2-에틸렌; R_1=페닐; R_2=2-티에닐; R_3=OH];$
- [0760] - 헥사소니움 아이오디드  $[R=(e); n=1; m=1; X=1,2-에틸렌; R_1=페닐; R_2=시클로헥실; R_3=H];$  및
- [0761] - 옥시소니움 아이오디드  $[R=(e); n=1; m=1; X=1,2-에틸렌; R_1=페닐; R_2=시클로헥실; R_3=OH].$
- [0763] (1S)-(3R)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 3,4-디하이드로-1-페닐-2(1H)-이소-퀴놀린카르복실레이트(솔리페나신) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들 또는 그 화합물, (1-메틸피페리딘-4-일) 2,2-디(페닐)-2-프로폭시아세테이트(프로피베린) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 3-(2-하이드록시-2,2-디페닐아세톡시)-스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-8,1-피롤리딘]-1'-이움(트로스피움) 약학적으로 수용가능한 염들; 및 3-(2-사이크로페닐-2-하이드록시-2-페닐아세톡시-1,1-디메틸피롤리디늄(글리코피로니움) 약학적으로 수용가능한 염들;로 이루어진 군에서 선택된 nsPAChA들이 특히 유리하다.
- [0764] 솔리페나신 및 4급 암모늄염을 포함한 약학적으로 수용가능한 염들 및 그의 화합물, 및 그들의 제조는 US 6,017,927에 기술되어 있다. 솔리페나신 및 그의 염들, 특히 솔리페나신 숙시네이트의 정제방법은 WO2007/076116, WO2009/139002, WO2011/003624 및 WO2012/001481에 기술되어 있다.
- [0765] 프로피베린 및 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로클로라이드는 DD 106643, CN 1285348, CN 102218063(A), KR2005-0011138, KR 2005-0011139, KR20110111782 (A) 및 WO 2011/114195에 개시되어 있다.
- [0766] 프로피베린 4급 암모늄염, 예를들면 (C1-C4)알킬 프로피베리늄 할라이드는 1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-프로폭시아세톡시)피페리딘(프로피베린)]을 (C1-C4)알킬 할라이드(클로라이드, 브로마이드 또는 이오다이드)와 반응시켜 제조될 수 있고, 프로피베린 염기 출발물질은 WO 2011/114195에 기재된 바와 같은 원 산물로서 얻어지거나 프로피베린 하이드로클로라이드의 가수분해에 의해 얻어질 수 있고, 이는, DD 106643, CN 1285348, CN

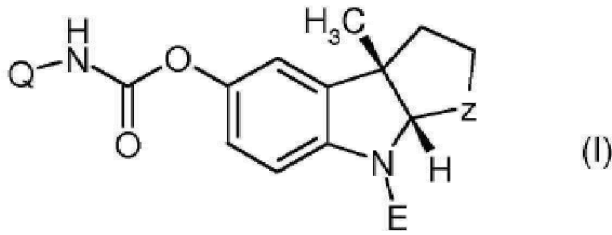
102218063(A), KR2005-0011138, KR 2005-0011139, KR20110111782 (A) 및 WO 2011/114195에 기재된 바와 같은 예로서 얻어질 수 있는 쉽게 가용한 상업제품이다.

- [0767] 실제로, 프로피베린 하이드로클로라이드의 수성 현탁액은 무기염기로 처리되고 원료상태의 프로피베린 염기는 유기용매로서 추출하고 유기용매의 증발에 의해 회수된다; 그리고 잔류물은 알코올용액에서 (C1-C4)알킬(바람직하게는 메틸) 할라이드(클로라이드, 브로마이드 또는 이오다이드)로써 처리되고, 석출되는 1-알킬-1-메틸-4-[(2,2-디메틸-2-프로폭시)아세톡시]피페리디늄 할라이드는 분리된다.
- [0768] 트로스피움 클로라이드는 US3,480,626에 개시되어 있고 그의 다른 약학적으로 수용가능한 염들은 US2006/0293356에 인용되어 있다.
- [0769] 글리코피로니움 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 브로마이드,는 US2,956,062에 따라 얻어질 수 있다.
- [0770] 트로스피움은 흡수량이 약 18시간의 평균 혈장 반수명을 가지는 장시간-작용 nsPACHA이다. 솔리페나신 숙시네이트는 장시간 작용 특성을 가지는 다른 nsPACHA이며; 만성적 투여후 솔리페나신의 반수명 제거는 약 45-68시간이다(VESICare 정 라벨).
- [0771] 또한 식 2의 다른 4급 암모늄염 또는 술포니움 염, 호마트로핀 4급염들, 아니소트로핀 4급염들, 클리디니움 4급염들, 벤질로니움 4급염들은 적합한 nsPACHA이지만, 그들의 반수명은 짧다.
- [0772] 본 발명에 따르면, 신경보호를 보장하기 위하여, nsPACHAs는, 항콜린 치료에 사용되는 nsPACHA의 권장 용량의 200% 내지 800%인 일일 용량으로, AChEIs와 함께 동시에 또는 연속적으로 투여된다.
- [0773] 바람직한 실시예에 따르면, IR 제형의 80mg-240mg 또는 ER 제형의 120mg-240mg의 일일 용량의 트로스피움 클로라이드; IR 또는 ER 제형의 60mg-120mg의 일일 용량의 프로피베린 하이드로클로라이드; 및 IR 또는 ER 제형의 8.2mg-64mg의 일일 용량의 글리코피로니움;은 AChEI 혈중 농도를 유발하기 위하여, AChEI의 가상적으로 동일한 용량으로 이룰수 있는 것이 아닌, nsPACHA의 저 용량과 조합하여 또는 단독으로 투여되는, 그들의 최대 권장 일일 용량보다 2.5 내지 7배의 AChEI 용량의 투여를 허용한다.
- [0774] 특히, 앞에서 언급한 트로스피움 클로라이드, 솔리페나신 숙시네이트, 프로피베린 하이드로클로라이드 또는 글리코피로니움 브로마이드의 일일 용량은, 상기 AChEI의 가장 위험한 역효과를 유발하지 않고, 도네페질 하이드로클로라이드, 25mg-151mg의 일일용량의 투여; 리바스티그민 하이드로젠 타르트레이트, 30mg-93mg의 일일용량의 투여; 갈란타민 하이드로브로마이드, 60mg-224mg의 일일용량의 투여; 및 후페르진 A, 4.8mg의 일일용량의 투여;를 허용한다.
- [0775] 의도된 사용을 위하여, nsPACHA는 활성 성분으로 상기 nsPACHA를 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 약학 조성물로 제형된다.
- [0777] 항콜린 치료에 사용되는 상표품 또는 비상표품의 nsPACHA에서, 아니소프로핀 하이드로브로마이드는 최대 50mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 부틸스코폴라민 브로마이드는 최대 20mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 시메트로피움 브로마이드는 최대 50mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 클리디니움 브로마이드는 최대 5mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고, 또한 2.5mg의 클로르디아제폭사이드를 최대 5mg 포함하며; 글리코피로니움 브로마이드는 최대 2mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 오틀로니움 브로마이드는 최대 40mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 프리피니움 브로마이드는 최대 60mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 프로피베린 하이드로클로라이드는 IR 제형으로 최대 15mg의 용량의 단위 형태로, 그리고 ER 제형으로 최대 30mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 솔리페나신 숙시네이트는 최대 10mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 티메피디움 브로마이드는 최대 30mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 트로스피움 클로라이드는 IR 제형으로 최대 20mg의 용량의 단위 형태로, ER 단위형태로 최대 30mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 발레타메이트 브로마이드는 최대 10mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있으며, 325mg의 파라세타몰을 포함한다.
- [0778] 신경보호를 유발하고 신경 퇴화에 대처하기 위하여 사용되는 본 발명의 약학 조성물은, nsPACHA를 포함하고, 이 nsPACHA는 앞선 문단에서 설명한 것들을, 200%-800%, 유리하게는 210%-800%, 바람직하게는 250%-800%의 용량으로, 상기 문단에서 정의된 최대 용량을 약학적 캐리어와 혼합하여 포함한다.
- [0779] 예를 들면, 상기 약학 조성물은 nsPACHA를 포함하고, 이 nsPACHA는 100mg-400mg, 바람직하게는 110mg-400mg의 양의 아니소프로핀 하이드로브로마이드; 40mg-160mg, 바람직하게는 44mg-160mg의 양의 40mg-160mg, 바람직하게



는 44mg-160mg의 양의 부틸스코폴라민 브로마이드; 100mg-400mg, 바람직하게는 110mg-400mg의 양의 시메트로피움 브로마이드; 10mg-40mg, 바람직하게는 11mg-40mg의 양의 클리디니움 브로마이드; 4mg-16mg, 바람직하게는 4.2mg-16mg의 양의 글리코피로니움 브로마이드; 80mg-320mg, 바람직하게는 84mg-320mg의 양의 오티로니움 브로마이드; 60mg-240mg, 바람직하게는 63mg-240mg의 양의 프리피디움 브로마이드; 30mg-240mg, 바람직하게는 31.5mg-240mg의 양의 프로피페린 하이드로클로라이드; 20mg-80mg, 바람직하게는 21mg-80mg의 양의 솔리페나신 숙시네이트; 60mg-240mg, 바람직하게는 63mg-240mg의 양의 티메피디움 브로마이드; 40mg-480mg, 바람직하게는 42mg-480mg의 양의 트로스피움 클로라이드; 20mg-80mg, 바람직하게는 21mg-80mg의 양의 발레타메이트 브로마이드; 로 이루어진 군에서 선택되고 약학적 캐리어와 혼합하여 포함된다.

- [0780] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명은 활성성분으로서 nsPACHa를 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 약학 조성물을 제공하고, 상기 nsPACHa는,
- [0781] IR 제형으로, 4.1mg-16mg, 바람직하게는 4.1mg-12mg의 용량의 글리코피로니움 브로마이드; ER 제형의 트로스피움 클로라이드에, 42mg-160mg, 바람직하게는 60mg-160mg의 용량으로, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된 글리코피로니움 브로마이드;
- [0782] ER 제형으로, 약학적 캐리어와 혼합된 126mg-480mg, 바람직하게는 160mg-480mg의 용량의 트로스피움 클로라이드;
- [0783] IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 21mg-80mg, 바람직하게는 25mg-80mg의 솔리페나신 숙시네이트;
- [0784] IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 61.5mg-240mg, 바람직하게는 65mg-240mg의 솔리페나신 숙시네이트;로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0785] 말초 항콜린성 부작용없이 이론적으로 nsPACHAs/AChEI 쌍의 무한 증가를 유도하는, nsPACHAs의 상승 작용(오로지 말초)과, AChEI (중추 및 말초 양쪽의)의 상승 작용의 상기 조합은, nsPACHAs와 AChEI 양측의 과다 용량으로 알츠하이머형 치매 환자를 치료하게 하고, 항콜린 치료에 사용되는 nsPACHAs 용량의 2배 이상에서 8배까지, 그리고 알츠하이머형 치매에 치료에 사용되는 AChEI의 2.5 내지 7.0 배의 용량으로 알츠하이머형 치매를 앓고 있는 환자의 치료를 가능하게 한다.
- [0786] 그리하여, 예를 들면, nsPACHa를 함유한 위의 약학 조성물은 신경보호를 유발하고 신경퇴화에 대처하기 위하여, 도네페질 또는 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 도네페질 하이드로클로라이드, 25mg-151mg의 용량; 리바스티그민 하이드로젠 타르트레이트, 30mg-93mg의 용량; 및 갈란타민 도는 약학적으로 수용가능한 염, 특히 갈란타민 하이드로브로마이드, 60mg-224mg의 용량;과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0787] 유리한 실시예에 따르면, 상기 약학 조성물, 본 발명에 따라 nsPACHAs를 사용하여 제조되는 약학 조성물은 다른 활성 성분, 특히 알츠하이머형 치매 환자의 신경보호를 보장하고 신경퇴화에 대처하기 위하여 전기 과다용량으로 AChEI을 포함하는 단 위형태로 존재한다.
- [0788] **AChEIs**
- [0789] 유리한 AChEIs는 이 지시를 위하여 최근에 사용되거나 시험되는 것들이다. 예를 들면, 1,2,3,4-테트라하이드로-9-아크리디나민 (타크린), 9-아미노-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로-1H-사이클로헥타[b]퀴놀린 (이피다크린); (□)-2,3-디하이드로-5,6-디메톡시-2-[[1-(페닐메틸)-4-피페리딘]메틸]-1H-인덴-1-one (도네페질)와 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로클로라이드, 3-[2-(1-벤질-4-피페리딜)에틸]-5,7,-디하이드로-6H-피롤로[3,2-f]-1,2-벤지속사졸-6-one (이코페질)와 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 말레이에이트, 3-[1-벤질피페리딘-4-일]-1-(2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤자제핀-8-일)프로판-1-one(자나페질)와 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 우마레이트, (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (리바스티그민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로젠(2R,3R)-타르트레이트, 4aS,6R,8aS-3-메톡시-1,1-메틸-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드록시-6H-벤조푸로[3a,3,2-e,f]벤자제핀-6-올 (갈란타민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로브로마이드; (1R,9S,13E)-1-아미노-13-에틸이덴-1,1-메틸-6-아자트리시클로[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]트리테카-2(7),3,10-트리엔-5-one (후페리진 A) 및 펜세린 및 일반식 I 에 의해 포괄되는 그의 유사체



[0790]

[0791]

상기 Q는 (C1-C4)알킬 또는 메톡시기로 선택적으로 치환된 페닐기, Z는 산소 또는 황원자, 또는 라디칼, E와 E 독립적으로 수소 또는 페닐 또는 벤질기로 선택적으로 치환되는 메틸기이고; 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들이다.

[0792]

US 6,683,105에 기술된, 식(I)의 예시적인 AChEIs는, 펜세린(Q = 페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); (Q = 페닐; E = H; Z = N-H); 4'-메톡시펜세린(Q = 4'-메톡시페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); (-)-N<sup>1</sup>, N<sup>8</sup>-비스벤질노르펜세린(Q = 페닐; E = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 톨세린 (Q = o-톨릴; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>1</sup>-벤질노르펜세린 (Q = o-톨릴; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); N<sup>1</sup>-펜에틸노르펜세린(Q = o-톨릴; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); N<sup>1</sup>-노르톨세린 (Q = o-톨릴; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-H); N<sup>8</sup>-벤질노르펜세린 (Q = o-톨릴; E = N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>8</sup>-펜에틸노르펜세린(Q = o-톨릴; E = N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>8</sup>-노르톨세린 (Q = o-톨릴; E = H; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>1</sup>, N<sup>8</sup>-비스노르톨세린 (Q = o-톨릴; E = H; Z = N-H); (-)-N<sup>1</sup>, N<sup>8</sup>-비스벤질노르펜세린 (Q = o-톨릴; E = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>1</sup>-벤질노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); N<sup>1</sup>-펜에틸노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); N<sup>1</sup>-노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = N-H); N<sup>8</sup>-벤질노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>3</sub>); N-펜에틸노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = NCH<sub>3</sub>); N<sup>8</sup>-노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = H; Z = N-CH<sub>3</sub>); N<sup>1</sup>, N<sup>8</sup>-비스노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = H; Z = N-H); (-)-N<sup>1</sup>, N<sup>8</sup>-비스벤질노르심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Z = N-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 티아심세린 (Q = p-이소프로필페닐; E = CH<sub>3</sub>; Z = S); 티아톨세린(Q = o-톨릴; E = CH<sub>3</sub>; Z = S).

[0794]

도네페질 하이드로클로라이드, 또는 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 라바스티그민 하이드로젠(2R,3R)-타르트레이트 및 갈란타민 하이드로브로마이드가 바람직한 AChEIs, 펜세린 타르트레이트, 후페르진A 염 솔베이트, 유사체, 유도체 및 전구약물들은 본 발명의 방법에 유용한 AChEIs이다.

[0795]

본 발명에 따르면, 항콜린 치료에 사용되는 용량보다 2배 내지 8배의 nsPACHA 용량과 조합하여, 알츠하이머형 치매의 치료에 사용되는 용량의 적어도 2.5 내지 7배의 AChEI 용량을 상기 환자에게 투여할 때, AChEI는 잘 견디며, 투여된 용량에 대한 예상치보다 더 높은 농도로 환자의 혈액에서 발견되어, AChEI의 최대 권장 용량의 2.5배가 신경보호 유발에 충분하다. 그러나, 본 발명은, 환자의 신경퇴화에 대처하는 동시의 능력을 가진 CNS에 아세틸콜린의 공급을 증가하는 것을 보장하는 AChEI 용량의 더 높은 용량의 안전한 투여를 고려한다.

[0796]

바람직한 AChEIs에서, 도네페질 또는 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 도네페질 하이드로클로라이드, 25mg-151mg의 용량; 리바스티그민 하이드로젠 타르트레이트, 30mg-93mg의 용량; 및 갈란타민 또는 약학적으로 수용가능한 염, 특히 갈란타민 하이드로브로마이드, 60mg-224mg의 용량;과

[0797]

신경보호를 보장하기 위하여, nsPACHAs는, 항콜린 치료에 사용되는 nsPACHA의 권장 용량의 200% 내지 800%인 일일 용량으로, AChEIs와 함께 동시에 또는 연속적으로 투여된다.

[0798]

바람직한 실시예에 따르면, IR 제형의 80mg-240mg 또는 ER 제형의 120mg-240mg의 일일 용량의 트로스피움 클로라이드; IR 또는 ER 제형의 60mg-120mg의 일일 용량의 프로피페린 하이드로클로라이드; 및 IR 또는 ER 제형의 8.2mg-64mg의 일일 용량의 글리코피로니움;은 AChEI 혈중 농도를 유발하기 위하여, AChEI의 가상적으로 동일한 용량으로 이룰수 있는 것이 아닌, nsPACHA의 저 용량과 조합하여 또는 단독으로 투여되는, 그들의 최대 권장 일일 용량보다 2.5 내지 7배의 AChEI 용량의 투여를 허용한다.

- [0799] 특히, 앞에서 언급한 트로스피움 클로라이드, 솔리페나신 숙시네이트, 프로피베린 하이드로클로라이드 또는 글리코피로니움 브로마이드의 일일 용량은, 상기 AChEI의 가장 위험한 역효과를 유발하지 않고, 도네페질 하이드로클로라이드, 25mg-151mg의 일일용량의 투여; 리바스티그민 하이드로젠 타르트레이트, 30mg-93mg의 일일용량의 투여; 갈란타민 하이드로브로마이드, 60mg-224mg의 일일용량의 투여; 및 후페르진 A, 4.8mg의 일일용량의 투여;를 허용한다.
- [0800] 의도된 사용을 위하여, nsPACHA는 활성 성분으로 상기 nsPACHA를 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 약학 조성물로 제형된다.
- [0802] 항콜린 치료에 사용되는 상표품 또는 비상표품의 nsPACHA에서, 아니소프로핀 하이드로브로마이드는 최대 50mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 부틸스코폴라민 브로마이드는 최대 20mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 시메트로피움 브로마이드는 최대 50mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 클리디니움 브로마이드는 최대 5mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고, 또한 2.5mg의 클로르디아제폭사이드를 최대 5mg 포함하며; 글리코피로니움 브로마이드는 최대 2mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 오티로니움 브로마이드는 최대 40mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 프리피니움 브로마이드는 최대 60mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 프로피베린 하이드로클로라이드는 IR 제형으로 최대 15mg의 용량의 단위 형태로, 그리고 ER 제형으로 최대 30mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 솔리페나신 숙시네이트는 최대 10mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 티메피디움 브로마이드는 최대 30mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 트로스피움 클로라이드는 IR 제형으로 최대 20mg의 용량의 단위 형태로, ER 단위형태로 최대 30mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있고; 발레타메이트 브로마이드는 최대 10mg의 용량의 단위 형태로 구할 수 있으며, 325mg의 파라세타몰을 포함한다.
- [0803] 신경보호를 유발하고 신경 퇴화에 대처하기 위하여 사용되는 본 발명의 약학 조성물은, nsPACHA를 포함하고, 이 nsPACHA는 앞선 문단에서 설명한 것들을, 200%-800%, 유리하게는 210%-800%, 바람직하게는 250%-800%의 용량으로, 상기 문단에서 정의된 최대 용량을 약학적 캐리어와 혼합하여 포함한다.
- [0804] 예를 들면, 상기 약학 조성물은 nsPACHA를 포함하고, 이 nsPACHA는 100mg-400mg, 바람직하게는 110mg-400mg의 양의 아니소프로핀 하이드로브로마이드; 40mg-160mg, 바람직하게는 44mg-160mg의 양의 40mg-160mg, 바람직하게는 44mg-160mg의 양의 부틸스코폴라민 브로마이드; 100mg-400mg, 바람직하게는 110mg-400mg의 양의 시메트로피움 브로마이드; 10mg-40mg, 바람직하게는 11mg-40mg의 양의 클리디니움 브로마이드; 4mg-16mg, 바람직하게는 4.2mg-16mg의 양의 글리코피로니움 브로마이드; 80mg-320mg, 바람직하게는 84mg-320mg의 양의 오티로니움 브로마이드; 60mg-240mg, 바람직하게는 63mg-240mg의 양의 프리피니움 브로마이드; 30mg-240mg, 바람직하게는 31.5mg-240mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드; 20mg-80mg, 바람직하게는 21mg-80mg의 양의 솔리페나신 숙시네이트; 60mg-240mg, 바람직하게는 63mg-240mg의 양의 티메피디움 브로마이드; 40mg-480mg, 바람직하게는 42mg-480mg의 양의 트로스피움 클로라이드; 20mg-80mg, 바람직하게는 21mg-80mg의 양의 발레타메이트 브로마이드; 로 이루어진 군에서 선택되고 약학적 캐리어와 혼합하여 포함된다.
- [0805] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명은 활성성분으로서 nsPACHA를 약학적 캐리어와 혼합하여 포함하는 약학 조성물을 제공하고, 상기 nsPACHA는,
- [0806] IR 제형으로, 4.1mg-16mg, 바람직하게는 4.1mg-12mg의 용량의 글리코피로니움 브로마이드; ER 제형의 트로스피움 클로라이드에, 42mg-160mg, 바람직하게는 60mg-160mg의 용량으로, IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된 글리코피로니움 브로마이드;
- [0807] ER 제형으로, 약학적 캐리어와 혼합된 126mg-480mg, 바람직하게는 160mg-480mg의 용량의 트로스피움 클로라이드;
- [0808] IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 21mg-80mg, 바람직하게는 25mg-80mg의 솔리페나신 숙시네이트;
- [0809] IR 제형의 약학적 캐리어와 혼합된, 61.5mg-240mg, 바람직하게는 65mg-240mg의 솔리페나신 숙시네이트;로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0810] 말초 항콜린성 부작용없이 이론적으로 nsPACHAs/AChEI 쌍의 무한 증가를 유도하는, nsPACHAs의 상승 작용(오로지 말초)과, AChEI (중추 및 말초 양쪽의)의 상승 작용의 상기 조합은, nsPACHAs와 AChEI 양측의 과다 용량으로 알츠하이머형 치매 환자를 치료하게 하고, 항콜린 치료에 사용되는 nsPACHAs 용량의 2배 이상에서 8배까지, 그리고 알츠하이머형 치매이 치료에 사용되는 AChEI의 2.5 내지 7.0 배의 용량으로 알츠하이머형 치매를 앓고 있

는 환자의 치료를 가능하게 한다.

- [0811] 그리하여, 예를 들면, nsPACHa를 함유한 위의 약학 조성물은 신경보호를 유발하고 신경퇴화에 대처하기 위하여, 도네페질 또는 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 도네페질 하이드로클로라이드, 25mg-151mg의 용량; 리바스티그민 하이드로겐 타르테이트, 30mg-93mg의 용량; 및 갈란타민 도는 약학적으로 수용가능한 염, 특히 갈란타민 하이드로브로마이드, 60mg-224mg의 용량;과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0812] 유리한 실시예에 따르면, 상기 약학 조성물, 본 발명에 따라 nsPACHa를 사용하여 제조되는 약학 조성물은 다른 활성 성분, 특히 알츠하이머형 치매 환자의 신경보호를 보장하고 신경퇴화에 대처하기 위하여 전기 과다용량으로 AChEI을 포함하는 단 위형태로 존재한다.
- [0814] 바람직한 실시예에 따르면,의 AChEI는 151 mg 25 mg의에서 일량으로 투여 도네페질 하이드로클로라이드 한 것을 특징 및 nsPACHa은 21 mg에서 80 mg 일 용량으로 투여 솔리페나신 숙시네이트 경우,말했다.
- [0815] 다른 바람직한 실시 형태에 따르면,의 AChEI는 224 mg의 60 mg의 매일 복용량으로 투여하는 하이드로 브로마이드으로 갈란타민 인 것을 특징 및 nsPACHa 61 mg에서 240 mg의,용량으로 투여하고, 염산염으로서 프로피베린이다.
- [0816] 더욱 바람직한 실시 형태에 따르면,의 AChEI는 30 mg의 93 mg의 용량으로 투여 주석산 수소 소금으로 리바스티그민이고, 상기 nsPACHa 80에서의 매일 복용량으로 투여 트로스피움 클로라이드 이루어진 군으로부터 선택된 하는 480 mg의 MG. 프로피베린 염산염 240 mg 61 mg의에서 일량으로 투여. 그리고 숙신산 솔리페나신은 21mg의 ~ 80 mg 일 용량으로 투여.
- [0817] AChEIs는 활성 성분은약학적 캐리어의 혼합물 인 것을 특징으로하는 약학 조성물에 투여된다. 상기 조성물은 상업 브랜드 또는 제네릭 제품에 보이는 것이어도 좋다.
- [0818] 본 발명에 따라 투여 할 수 있는 고용량의 관점에서의 AChEI는 신규 조성물에 배합 할 수 있다. 예를 들어, 도네페질 하이드로클로라이드는 경구약학적 캐리어와 혼합한 후 25 mg의 151 mg의 양으로 상기 도네페질 하이드로클로라이드과를 포함한 조성물 중에서 하루에 한번 투여 할 수 있다. 리바스티그민은 경구 IR 제제 중약학적 캐리어와 혼합하여 42 mg의 15 mg에서 리바스티그민의 양으로 리바스티그민 주석산 수소를 포함하는 조성물 중에 1 일 2 회 투여 할 수 있다. 갈란타민은 경구 IR 제제약학적 캐리어와 혼합하여 112 mg의 40 mg에서 갈란타민의 양으로 갈란타민 하이드로 브로마이드를 포함하는 조성물 중에 1 일 2 회 투여 또는 갈란타민 브롬화 수소,염을 함유하는 약학적 조성물 중에 하루에 한 번 할 수 있는 ER 제제 중약학적 캐리어와 혼합된 224 mg의 60 mg에서 갈란타민의 양.
- [0819] 상술 한 바와 같이, AChEI의 과잉 섭취는, 상기 환자에 대한 부수적하여 위의 용량에서 nsPACHa을 투여함으로써 동시 콜린성 부작용없이 알츠하이머 병에 걸려,있는 환자에게 오심 / 구토있는 유일한 나머지 악영향을 투여 할 수 있다. 이 영향은 비 항콜린 제토제(naAEA)의 투여에의해 완화 될 수 있다.
- [0820] ,중양 항콜린 작용을 실질적으로 부족한 임의의 제토제는 본 발명에 따라 투여되는 AChEIs의 과잉 투여에의한 구토를 저지하기 위해 사용할 수 있다. 이 사용에 적합한 전형적인 naAEAs 목록이 2011/034568 호에 보고된다. 유리한 naAEAs은 40 mg의 125 kg의 용량으로 10 mg의 60 mg의 아뿌레빠탄토 일 용량으로 10 mg의 80 mg, 메토클로 프라 마이드 일 용량에서 돔페리돈이다. 경구 1 일 1 회 또는 2 회 0.5 mg의 복용량 0.5 mg 중 또는 1-MG의 정제로 투여 아로세토론. 경구 100mg의 1 일 용량으로 50-MG 중 또는 100 mg 정제로 투여 드라 세 트론 메실 산; 그라니세트론 1 일 1 회 경구 하루에 두 번 또는 2 mg 1 mg의 복용량에서 1-MG에서,또는 2-MG 정제 경구 투여 또는 IM에 3 mg / L의 -ml 솔루션에 비경 구 투여, 주사 또는 정맥을 위해 3 mg / 3-ml의 용액에 주사; 온난,세토론 경구부터 4 mg의 24 mg 복용 4 mg 또는 8 mg 정제로 투여한다. 빠로노세토론 0.25 mg의 복용량에 정맥 주사로 0.25-MG / 5-ml의 용액에 투여. 라모세토론 경구 또는 정맥에 5mg의 용량으로 투여;와 트로피세트론은 5 mg의 복용량 5-mg 캡슐로 투여 정맥 2-MG / 2-ml 또는 2 mg 또는 5 kg의 용량,에서 5-MG / 5-ml의 용액에서 또는 경구 투여한다. 특히 거절하지 않는 이상 위 복용량은 5-HT3 길항제의 기초에 그 내용을 참조하고 있다.
- [0821] **C. 고정용량의 조합**
- [0822] 위에서 언급한 바와 같이, nsPACHa는 AChEI를 함유한 약학적 조성물로 제형될 수 있다.



- [0823] 그리하여, 본 발명은 인간의 AChEI의 고 혈중농도를 유발하기 위하여 유용한 약학적 단위 형태를 제공하고, 상기 단위 형태는,
- [0824] (a) 솔리페나신, 솔리페나신의 약학적으로 수용가능한 염들, 프로피베린, 프로피베린의 약학적으로 수용가능한 염들, 트로스피움 4급염, 클리디니움 4급염, 벤질로니움 4급염 및 글리코피로니움 4급염로 이루어진 군에서 선택되고 항콜린 치료를 위한 상업적 제품에 함유된 최대량의 200% 내지 800%의 양의 nsPACHA; 및
- [0825] (b) (±)-2,3-디하이드로-5,6-디메톡시-2-[[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐] 메틸]-1H-인덴-1-원(도네페질) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-(디메틸아미노)에틸]-페닐카르바메이트(리바스티그민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들, 4aS,6R,8aS-3-메톡시-11-메틸-4a,5,9,10,11,12-헥사하이드록시-6H-벤조퓨로[3a,3,2-e,f]벤자제핀-6-올(글루타민) 및 그의 약학적으로 수용가능한 염들; 및 (1R,9S,13E)-1-아미노-13-에틸 이던-11-메틸-6-아자트리사이클로[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]트리데카-2(7),3,10-트리엔-5-원 (후페리진 A)로 이루어진 군에서 선택되고, 알츠하이머형 치매의 치료를 위한 상업적 제품에 함유된 최대량의 2.5 내지 7배의 용량의 AChEI;를 포함한다.
- [0826] 바람직한 성분(a)는 약학적으로 수용가능한 트로스피움, 특히 트로스피움 클로라이드, 숙시네이트, 말레이트, 푸마레이트 또는 타르트레이트, 솔리페나신의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 숙신산 1:1(솔리페나신 숙시네이트)와 화합물, 글리코피로니움의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 글리코리폴리움 브로마이드, 톨테로딘의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 그의 L-하이드로젠 타르트레이트, 프로피베린의 약학적으로 수용가능한 염들, 그의 하이드로클로라이드, 옥시펜시클리민의 약학적으로 수용가능한 염들, 특히 하이드로 클로라이드이다.
- [0827] 바람직한 성분(b)는 도네페질 하이드로클로라이드, 리바스티그민 하이드로젠 타르트레이트, 갈란타민 하이드로브로마이드 및 후페리진 A이다.
- [0828] 특히, nsPACHA 성분(a)는 투약 단위당 42mg 내지 480mg, 유리하게는 50mg 내지 480mg, 바람직하게는 60mg 내지 480mg의 트로스피움 클로라이드, 투여 단위당 21 mg 내지 80 mg, 유리하게는 15 내지 22.5 mg 내지 80 mg, 바람직하게는 25 mg 내지 80 mg의 양의 솔리페나신 숙시네이트, 투여 단위당 31.5 mg 내지 240 mg, 유리하게는 32.25 mg 내지 240 mg, 바람직하게는 35 mg 내지 240 mg의 양의 프로피베린 하이드로클로라이드로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0829] 바람직한 성분 ( a ) 는 트로스피움의 약학적으로 허용되는염, 특히 트로스피움 클로라이드, 숙시네이트, 말레산염, 푸마르산 염,또는 주석 산염, 솔리페나신의 약학적으로 허용되는 염, 숙신산 1 과 특히 그 화합물 이다. 프로피베린 특히 그 염산염, 글리코피로늄의 약학적으로 허용되는염, 특히 브롬화 글리코피로늄의. 약학적으로 옥시 펜에 허용되는 염, 특히 그 염산염 또는 토루테로진의약학적으로 허용 되는 염, 특히 L- 주석산 수소 ( 솔리페나신 숙시네이트 )은 약학적으로 허용되는 염.
- [0830] 바람직한 성분 ( b ) 는 도네페질 염산염, 리바스티그민 주석산 수소, 브롬화 수소산 갈란타민, 그리고 후페리진 A.
- [0831] 보다 구체적으로는 nsPACHA 성분 (a)는 솔리페나신 숙신산, 바람직하게는 60mg의 용량 단위 당 480 mg, 480 mg, 50 mg에서 유리하게 42 mg에서 480 mg의 양으로, 트로스피움 클로라이드 이루어진 군,에서 선택되는21 mg에서 80 mg까지 유리하게 22.5 mg에서 80 mg, 바람직하게는 25mg의 투여 단위 당 80 mg의 양. 및 투약 단위 당 35mg의 240 mg, 바람직하게는 240 mg의 32.25 mg보다 바람직하게는 31.5 mg에서 240 mg의 양의 프로피베린 하이드로 클로라이드. 성분 (a)는 IR 제제있어서, 바람직하게는 60 mg에서 160 mg까지 42~160 mg의 양으로, 트로스피움 클로라이드로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직하게는 IR 제제 중 4.5~12 mg 4.1에서 16 mg의 양 브롬화 글리코피로니움. 프로피베린 하이드로클로라이드, 바람직하게는 160mg 투여 480에서 126 mg의 480 mg의 양 IR 제제 중 35mg의 mg에서 120, 바람직하게는 31.5 mg의 120 mg의 양, 트로스피움 클로라이드, 중, 중, ER 제제. 그리고 ER 제제 중 바람직하게 65 mg에서 240 mg의 240 mg의 61.5 mg의 양으로 프로피베린 하이드로클로라이드,특히 유리하다.
- [0832] AChEI 성분 (b)는 투여 단위 당, 바람직하게는 57.5에서 151 mg, 151 mg, 25 mg의 양으로 도네페질 하이드로클로라이드로 이루어진 군에서 선택된다. 리바스티그민, 바람직하게는 24mg의 투여량에서 단위 당 93 mg의 15mg의 에서 93 mg의 양으로 수소 주석산 등. 복용량 단위 당 40~224 mg의 양으로 그 하이드로 브로마이드으로 갈란타민;와 후페리진 A, 바람직하게는 용량 단위 당 200 μg의 1.2 mg의에서 150 μg의 1.2 mg의 양. 성분 (b) 활성 성분의 42 mg 15 mg의 IR 포함한 경구 제제 (주석산 수소 소금으로) 리바스티그민 이루어진 군으로부터 선택되는



갈란타민 (브롬화 수소 산\*) 활성 성분 112 mg 40,mg 갖춰진 IR 제제에서 30 mg / 93 mg / 유효 성분의 24 시간 24 시간에서 해방하는 ER 패치 제제 중 (주석산 수소 등) 리바스티그민. 유효 성분 168 mg 60 mg의 구성 ER 제제 중 및 갈란타민 (하이드로 브로마이드 등) ; 특히 유리하다.

- [0833] 본 발명의 단위 형태는 정제, 캡슐, 경구 투여 또는 경피 투여 용 패치, 액체 용액 또는 현탁액의 미리 측정된 부피도 좋다.에서 장치가 nsPAChA와 AChEI 는 약학 조성물 중에약학적 캐리어와 혼합된 공지 기술에 따라 함께 혼합 또는 분리 할 수 있지만 형성 했다.
- [0834] 성분 ( a )와 성분 ( b )는 캡슐 또는 두 구획 캡슐 또는 다층으로 도입된 2 개의 알약, 예를 들면, 성분 을 함께 혼합 하거나 분리 되는 것을 특징으로하는 경구 사용,위한 공지의 제제에서 관용의약학적 캐리어를 사용하여 처방 되는 두 성분이 IR 또는 ER의 형태로 또는 두 성분 중 하나 둘 다이다 ( 더블 레이어 ) 정제는 IR의 제형이며, 다른 알려진 기술에의하면, ER 제형이다.
- [0835] 약학적 캐리어 및 차량, 특히 경피 투여 일반적으로 경구 구강 및 비경 용 조성물의 제조를 위해 사용되는 것이다. 적절한 단위 형태는 경피 투여 용 정제, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐, 분말 또는 과립 향 주머니에서 적절하게 측정 경구 용액 또는 현탁액, 및 패치 로 경구 형태를 포함한다.
- [0836] 성분 ( a )와 ( b ) 성분 은 예를 들어 cc의 시클로 텍스트린,  $\beta$  시클로 텍스트린,  $\gamma$  시클로 텍스트린, 2- 히드록시 프로필 사이클로 텍스트린 또는 메저루시쿠로 위해, 시클로 텍스트린의 복합체 중의 형태로 존재할 수 있다.
- [0837] 성분 (a)와 (b) 성분은 임의로 1 종 이상의 캐리어 또는 첨가제와 함께 마이크로 캡슐 형태로 처방 할 수 있다.
- [0838] ,활성 성분은 정제, 당의정, 구강 내 붕괴 정제, 캡슐, 액체 용액 중에 제제화되는 것으로 알려져 가능하게하는 경구 투여를 위해, 성분 (a)와 성분 (b)는 함께 또는,별도로 기존의 약학적으로 허용되는 캐리어 및 활성 성분을 혼합하여 처방 또는 현탁 제, 시럽제 등이 꼽힌다.
- [0839] IR 정제를 위한 캐리어, 예를 들면 전분, 셀룰로오스 및 그 유도체에 포함된다. 예를 들어, 활석, 스테아르 산 또는 마그네슘 스테아 레이트와 같은 윤활제; 활석 분말 셀룰로오스, 유당, 옥수수 또는 옥수수 전분, 만니톨, 소르비톨 등의 전분; 예를 들어, 미결정 셀룰로오스 또는 크로스 포비돈 등의 탈 응집,제; 그런 폴리에틸렌 글리콜 또는 스테아린산 마그네슘 등의 윤활제; 예를 들면 메틸 셀룰로오스, 카르복시 메틸 셀룰로오스 나트륨, 알긴산, 알긴산 염 등의 리간드; 그런 자당, 포도당, 만니톨, 사카린 등의 감미료;;그런 천연 또는 합성 오일로 또는 향미제.
- [0840] 구강 내 붕괴 정제 용 캐리어는 응집 감미제, 향미 제 또는 성분의 뽀 점막 흡수를 개선하는 약, 및 약 탈 응집, 예를 들어 윤활제 위해서는 (a)와 (b) 소르비톨, 만니톨,유당 및 셀룰로오스 등.
- [0841] 현탁액 또는 용액, 액체, 일반적으로 수성을 위한 캐리어는 나트륨 metabisulfite 또는 아황산 나트륨, 미결정 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 카르복시 메틸 셀룰로오스 또는 폴리 비닐 피 롤리 돈, 예를 들면, 메틸,에틸 파라벤, 나트륨 ethylenediaminetetracetate.,안식향산 나트륨 등의 방부제, 증점제 등으로 산화 방지를 위해 포함되어 있거나 소르빈산, 및 향미 제 및 감미제의 알칼리 소금.
- [0842] 구강 내 붕괴 정제, 액체 현탁액 또는 용액 중에 함유된 감미료는 천연 예를 들어 나트륨, 자당, 텍스 트로 오스, 자일리톨, 만니톨 또는 소르비톨 또는 합성물과 같은 임의의 환원당은 사카린 또는,아스파탐 이어도 좋다.
- [0843] 향미제는 약학적으로 허용되는향미 합성 및 천연 오일의 맛 이며, 예를 들면, 특히 오렌지 계피, 박하, 아니스와 유자 잎, 비터 아몬드, 감귤류 등의 식물, 잎, 꽃, 열매 및,그 조합에서 추출된 후자 및 / 또는 레몬, 보리수와 자몽 오일. 또한 초콜릿, 바닐라와 유칼립투스 향과 과일리에센스는 특정 사과, 배, 복숭아, 딸기, 체리, 살구, 오렌지, 레몬, 포도에 유리하게 사용할 수 있다.
- [0844] 본 명세서에서 전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 조성물이 2 정 을 함유하는 캡슐의 형태일 수도 있고, 그 중 하나 이루어진 ( a ) 성분 및 기타 이루어진 성분 ( b ).
- [0845] 관련 nsPAChA /의 AChEI 분산이 히드록시 프로필 셀룰로오스 또는 필름 코팅 과립 성분 언급 한 바와 같이 하나 또는 두 성분 모두 예를 들어, 제어 방출 제제 인 알약에 제제화 할 수,있다. 유리하게, ER- 제제 중 AChEI는 코어 및 nsPAChA이며, IR 제제는 예를 들면, 코어 및 외층을 모두 이용하여 코팅 여기서 다층 알약의 외층 인 필름. 뿐만 아니라 두 개의 개별 부품 하나를 포함 (a) 성분으로 만들어진 캡슐은 IR- 또는 ER- 제품과 다른 함유 성분 (b) 중 IR- 또는 ER 제제는 정제 포함,되는 ER위한 캐리어 및 차량을 사용할 수 있는 아크릴산 및 메타

크릴 레이트 중합체 및 공중 합체이다로서 난연 재료. 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 카르복시 메틸 셀룰로오스 나트륨 등의 셀룰로오스 유도체; 껌; 왁스; 글리세 라이드 또는 지방족 알코올 또는 이들의 혼합물.

- [0846] 특히, 본 발명의 단위 제형 이 25mg의에서 양에서 nsPACHA 및 도네페질 하이드로클로라이드 로 이루어진 군에서 선택 되는 구성원으로서 트로스피움 클로라이드, 솔리페나신 숙시네이트 및 프로피베린 염산염 으로 이루어진 군에서 선택 되는 멤버를 포함, 151 mg의. 리바스티그민 주석산 수소. 42 mg 15 mg의에서 리바스티그민의 양. 갈란타민 하이드로 브로마이드, 40 ~ 112 mg의 갈란타민의 양. 그리고 후페리진 A,의 AChEI 등 150 µg의 1.2 mg의 양.
- [0847] 실시예에 따르면, 본 발명의 조성물은 성분 을 혼합하여 제제화 되는 ( a )와 ( b ) 는 모두 즉시 또는 지속 방출에 대한 제약 캐리어와 혼합 하고있는 환자에서, 신경 보호를 유도 하는 데 도움이 구성 요소 SAID의 AChEI에서 처리된 알츠하이머 병에서.
- [0848] 본 실시예에 따른 유리한 조성물은 바람직하게는 160 mg 의 80 mg 에서 42 mg mg 160 를 포함 한다. , 트로스피움 클로라이드 은 성분 ( a ) 로서 ; 그리고 - 15 mg 42 mg 의 바람직하게 18mg 의 리바스티그민 의 ( 수소 주석산 등 ) 42 두 를 형성한다. , 또는 - 40mg 84 바람직하게 42 mg mg 84 mg 의 갈란타민 의 ( 브롬화 수소 산\* 등 ), ( B ) 성분으로 함께 와 IR 제제 중 약학적 캐리어 와 혼합하여 포함한다.
- [0849] 본 실시예에 따른 다른 유리한 조성물은 - 21 mg 에서 80 mg , 바람직하게는 25 mg 에서 80 mg , 솔리페나신 숙시네이트 이 성분 ( a ) 로. , 그리고 - 25 MG 에서 도네페질 하이드로클로라이드 70mg 의 바람직하게 40mg 에서 70mg 의 에 ( B ) 성분으로 함께 와 IR 제제 중 약학적 캐리어 와 혼합하여 포함한다.
- [0850] 본 실시예에 따른 특정 조성물은 - 성분으로 솔리페나신 숙시네이트 25mg 을 ( a ) , 그리고 - 40 MG 에서 도네페질 하이드로클로라이드 60 mg 의 ( B ) 성분으로 함께 와 IR 제제 중 의약 , 캐리어 와 혼합하여 .
- [0851] 본 실시예에 따른 더 유리한 조성물은 - 31.5 mg 에서 120 mg , 바람직하게는 프로피베린 하이드로클로라이드 35mg 120 mg 의 성분 ( a ) 로. , 그리고 - 15 mg 42 mg 의 바람직하게 18mg 의 리바스티그민 의 ( 수소 주석산 등 ) 42mg를 형성한다. , 또는 - 40 mg 의 112 바람직하게는 42 mg mg 112 mg 의 갈란타민 의 ( 브롬화 수소 산 \* 등 ), ( B ) 성분으로 함께 와 IR 제제 중 약학적 캐리어 와 혼합하여 포함한다.
- [0852] 본 실시예에 따른 특정 조성물은 - 프로피베린 하이드로클로라이드 35mg을 성분 (a)로. , 및 - (주석산 수소 소금으로) 리바스티그민 25mg의 성분 (b)의 함께 IR 제제 약학적 캐리어와 혼합된다.
- [0853] 본 실시예에 따른 다른 특정 조성물은 - 프로피베린 하이드로클로라이드 75mg 것이 성분 (a)로. , 및 - (하이드로 브로마이드로) 갈란타민 60mg의 성분 (b)의 함께 IR 제제 약학적 캐리어와 혼합된다.
- [0854] 다른 실시예에 따르면, 본 발명의 조성물은 성분을 혼합하여 제제화되는 (a)의 약학적 캐리어와 별도의 정제 (알약 A) 즉시 또는 지속 방출을 위한 약학적 , 캐리어 성분 (b)에와 GB 1204580 또는 미국 2007/0224259 호에 기재된 바와 같이 경구 투여용 캡슐 알약 A와 태블릿 B를 도입하고 즉시 또는 확장 알약 릴리스 (태블릿 B ,)를 포함한다.
- [0855] 본 실시예에 따른 유리한 조성물은 부드러운 또는 딱딱한 젤라틴 캡슐 각각 포함 이루어진 - 정제 프로피베린 하이드로클로라이드 의 31.5 mg 40 mg 의 대비 로 ( a ) 성분 은 IR 제제 중 약학적 캐리어 와 혼합 되었다. 그리고 - 태블릿 B ( 주석산 수소 로 ) 리바스티그민 25 mg 의 35 mg 의 구성 . 성분 ( b ) 로서 IR 제제 약학적 캐리어 와 혼합 되었다.
- [0856] 본 실시예에 따른 다른 유리한 조성물은 부드러운 또는 딱딱한 젤라틴 캡슐 로 구성 되어 각각 이 - 태블릿 4.1 mg 에서글리코피로니움 브로마이드 16mg 에 포함 성분 ( a ) 로서 IR 제제 중 약학적 캐리어 와 , 혼합 되었다. 그리고 - 태블릿 B ( 주석산 수소 로 ) 리바스티그민 25 mg 의 42 mg 의 구성 . 성분 ( b ) 로서 IR 제제 약학적 캐리어 와 혼합 되었다.
- [0857] 본 실시예에 따른 더 유리한 조성물은 부드러운 또는 딱딱한 젤라틴 캡슐을 각각 함유하기 때문에 구성 - 태블릿글리코피로니움 브롬화 6 mg으로 구성된로서 (a) 성분은 IR 제제 중 약학적 캐리어와 혼합 , 했다. 그리고 - 태블릿 B (주석산 수소 등) 리바스티그민 30 mg의. , 성분 (b)로서 IR 제제 약학적 캐리어와 혼합되었다.
- [0858] 추가적인 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 조성물은 하나의 약물 함유층에서 약물의 방출은에서 약물의 방출을

방해하지 같은 2 가지 약제의 용량을 방출하는 이중 정제, 동안 처방되는 2006 / 089493 호 팜플렛 실시예에 기재된 바와 같은 다른 약물 함유층. , 25 mg으로 이루어진 층 B - 의약 IR 제제 중 경력과 혼합물 중의 성분 (a)와 같이, 솔리페나신 숙시네이트 40 mg의 21 mg의 포함 층 A - 본 실시예에 따른 유리한 조성, 물건은 구성된 도네페질 하이드로클로라이드 50mg을 성분 (b)로서 IR 제제 약학적 캐리어와 혼합되었다.

[0859] 본 발명의 다른 실시 형태는 알약으로 이루어진 단위 제형을 제공하는 - 21 mg에서 40 mg을 솔리페나신 숙시네이트의 (a) 성분으로 그리고 - 바람직하게 50mg까지 25mg의에서 도네페질 하이드로클로라이드의, 50 mg의 37.5 mg에서. , 성분 (b)로서 경구 투여를 위한 IR 제제 약학적 캐리어와 혼합되었다.

[0860] , 솔리페나신 숙시네이트 25mg을 (a) 성분으로 - 바람직하게 50mg까지 도네페질 하이드로클로라이드 성분 (로 37.5 mg에서 25 mg에서 50 mg의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명은 정제로 이루어진 단위 제, 형태를 제공하는 b)는 경구 투여용 제제의 형태로 약학적 캐리어와 혼합하여 하루에 한번 투여된다.

[0861] 본 발명의 다른 바람직한 실시 형태는 알약으로 이루어진 경구 투여용 단위 제형을 제공 - 21mg의에서 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의 (a) 성분으로 - 도네페질을 25mg에서 151mg의 바람직하게, 는 57.5 mg에서 151 mg까지 염산염은 경구 투여용 제제의 형태로 약학적 캐리어와 혼합된 성분 (b)으로서 1 일 1 회 투여된다.

[0862] IV. 본 발명의 제4측면

[0863] 본 발명의 제 4 양태는 약학적 캐리어와 혼합 솔리페나신 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 및 naAEA를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0864] (3R) -1- 아자비 시클로 [2.2.2] 옥트 -3- 일 -3,4- 디히드로 -1- 페닐 -보다 구체적으로는, 본 발명은 (a) (LLS ')을 포함하는 조성물을 제공하는 것이 본 발명의 목적은 -2 (LH) -이소퀴놀린카복실레이트 (솔리페나신) 또는 솔리페나신 숙시네이트의 10 mg의 80 mg에 상응하는 양의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 화합물; 및 (b) naAEA; 의약과의 혼합물일 수 있다.

[0865] 솔리페나신 및 이들의 4 차 암모늄 염을 포함한 이의 약학적으로 허용 가능한 염 화합물, 및 이들의 제조는 US 6,017,927에 기재되어있다. 제조 및 솔리페나신 및 이의 염을 정제하는 방법은, 솔리페나신 숙시네이트, 특히 WO 2011/003624 및 WO 2012/001481, WO 139,002분의 2,009, 예컨대 WO 2007/076116에 기술되어있다.

[0866] 바람직하게는, 성분 (a)는 조성물의 바람직하게는 21 mg 내지 80에서, 보다 바람직하게는 15 mg 내지 80 내지 80 mg의 11 mg 내지 바람직하게는, 10 mg의 80 mg의 양으로, 숙신산 솔리페나되고 가장 바람직하게는 21 mg을 40 mg의.

[0867] naAEA 성분 (B)는 현재 사용되는 브랜드 또는 일반 의약품 단독 활성 성분으로서 함유되는 상기 naAEA의 양의 100 % 내지 300 %의 양으로 존재한다.

[0868] 바람직한 실시예에 따르면, 성분 (B)는 (BL) 5HT3 길항제, (B2) DA-길항제, (B3) -길항제 HI, (B4) 칸 나비 노이드로 이루어진 군으로부터 선택된 비 - 구토 항콜린 작용제 인 (B5) 아 프레피 탄트. 위 클래스의 전형적인 naAEAs은 2011/034568 호에 예시되어있다.

[0869] 유리 성분 (b) 3 mg을 0.5 mg 내지로 (알로 세트 론)에서 양으로, 특히, 허용 가능한 염 및 용매화물 및 약학적으로 알로 세트 론 하이드로 클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택되고; 둘라 세트 약학 내지 50 mg을 300 mg을 특히 이의 허용 가능한 염 및 용매화물 (둘라 세트)에서 양의 메실 레이트; 그라니세트론과 약학 mg의 1 내지 3의 Mg 특히 이의 허용 가능한 염 및 용매화물 (그라니세트론)에서 양의 염산염; 온단세트론 및 약학 내지 4 mg의 24의 Mg (온단세트론)에서 양으로 특히 허용 가능한 염 및 이의 용매화물, 수화물 염산염; 트로피세트론 약학 내지 5 mg의 15 mg의 양으로, 특히 허용 가능한 염 및 이의 용매화물, 하이드로 클로라이드; 10 mg의 30의 Mg (돔페리돈)에서 양으로 돔페리돈 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물; MG가 1 내지 30 mg의 양으로의 할로페리돌; 클로르 프로 마진 및 약학적으로 25 mg의 75 mg을 특히 이의 허용 가능한 염 및 용매화물 (클로르 프로 마진)에서 양의 염산염; 프로 클로르 페라 진 및 약학적 5mg을 30 mg을 특히 이의 허용 가능한 염 및 용매화물 (클로르 페라 진)에서 양의 말레 에이트; 메토클로프라미드 및 이들의 약학적으로 10 mg 내지 30 mg을 특히 이의 허용 가능한 염 및 용매화물 (메토클로프라미드)에서 양의 염산염 수화물; bromopride 및 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 특히 10 내지 30 mg의 MG의 염산염과 (bromopride)에서 양으로 디히드로 클로라이드 수화물; clebopride 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 특히 0.5에서 1.5 mg의 MG의 수소 말산 (clebopride)에서 양의 염산염 수화물; levosulpiride, 300 mg의 mg 내지 25의 양으로; alizapride 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 50 mg 내지 150 mg의 (alizapride)에서 양으로, 특히 염산염;

trimethobenzamide 이의 약학적으로 허용되는 염 예컨대 염산염으로서 300 mg의 900의 Mg (trimethobenzamide)에서 양으로; 13 mg을 150 mg을 (meclizine)에서 양으로 meclizine 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물; 프로 메타 진 약학 25 mg을 150 mg을 특히 이의 허용 가능한 염 및 용매화물 (prometazine)에서 양의 염산염; 2.5 mg을 60 mg의 양으로 dronabinol; 2 mg의 12 MG의 양 nabilone; 아 프레피 및 375 mg의 40 mg 내지의 양으로.

[0870] 바람직한 비 - 구토 항콜린 제 성분 (B)에서 약학적 조성물은 0.5 mg의 3의 Mg (알로 세트 론)에서 양으로, 알로 세트 론 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 단계; 50 mg의 300의 Mg (돌라 세트)에서 양으로 이들 돌라 세트 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염; 1 mg 내지 3 항 중 MG (라니 세트 론에서) 그라니세트론의 양 및 약학적으로 허용 가능한 염; 4 내지 24 MG MG 중 (온단세트론)에서 양으로 온단세트론 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물; 트로피세트론 및 5 mg의 15의 Mg (트로피세트론)에서 양의 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 10 mg의 30의 Mg (돔페리돈)에서 양으로 돔페리돈 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물; 10 mg의 30의 Mg (메토클로프라미드)에서 양으로 메토클로프라미드 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물; 10 mg의 30의 Mg (bromopride)에서 양으로 bromopride 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물; clebopride 및 0.5 mg의 1.5의 Mg (clebopride)에서 양의 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 아 프레피 및 375 mg의 40 mg 내지의 양으로.

[0871] 바람직한 성분 (B)가 naAEA에서 0.5 mg의 3의 Mg (알로 세트 론에서) 양으로, 알로 세트 론 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그라니세트론과 약학 mg의 1 내지 3의 Mg 특히 이의 허용 가능한 염 및 용매화물 (그라니세트론)에서 양의 염산염; 4 내지 24 MG MG 중 (온단세트론)에서 양으로 온단세트론 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물; 트로피세트론 및 5 mg의 15의 Mg (트로피세트론)에서 양의 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 10 mg의 30의 Mg (돔페리돈)에서 양으로 돔페리돈 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물; 30 mg의 10 mg 내지 (메토클로프라미드)에서 양으로 메토클로프라미드 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물.

[0872] 21 mg 내지 가장 바람직하게는 21 mg 내지 80 mg, 바람직하게는 80 mg, 11 mg 내지 15,보다 바람직하게는 80 내지 MG 내지 바람직하게는 10 mg의 80 mg의 양으로 포함하는 조성물 (A) 솔리페나신 숙시네이트, 40 mg의; 및 (b); 및 naAEA은 행의 양으로 4 mg의 24 mg, 돔페리돈의 (온단세트론으로)의 양으로 1 mg 내지, 온단세트론 하이드로 클로라이드 디 하이드레이트 (3) 내지 (라니 세트 론에서) 양으로 그라니세트론 하이드로 클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택된 30 mg의 10 mg; 및 10 mg의 30의 Mg (메토클로프라미드)에서 양으로 메토클로프라미드 염산염 수화물; 및 프레피는 40 mg을 375 mg의 양으로, 약학적 캐리어와 혼합하여, 본 발명의 바람직한 실시예이고; 성분 (A) 15 mg 내지 30 mg의 21 또는 30 mg mg 내지 30 mg의 10 mg의 양으로의 솔리페나신 숙시네이트 인 것을 특징으로 동일한 조성물은, 특히 바람직하다.

[0873] 본 발명의 약학적 조성물은 바람직하게는 즉시 방출 형 제제, 경구 용 단위 형태로 제형화된다.

[0874] 본 발명의 단위 형태는 정제, 캡슐, 또는 성분을 포함하는 경구 투여용 과립의 예비 량을 측정 할 수 있다 (a) 및 성분 (b) 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다. 및 상기 단위 형태에있어서 솔리페나 naAEA은 약학적 조성물 중의 약학적 캐리어와의 혼합물로 공지된 기술에 따라 함께 혼합되거나 분리 될 수 있다.

[0875] 성분 (a) 및 성분 (b) 캡슐 또는 두 구획 캡슐 또는 다층에 도입 개의 정제에서, 예를 들면, 구성 요소가 서로 혼합되거나 분리되는 것을 특징으로하는 경구 용 공지 제형에 통상적 인 약학적 캐리어로 제형화층에서, 성분 (a) IR 형태 및 성분에 있더라도 두 성분은 IR 형태 둘 다 상기 (디 층) 정제, (b) 공지 기술에있어서, ER 형태 일 수 있다.

[0876] 제약 사업자와 차량은 특히 경피 투여에 일반적으로 구강, 구강 및 비경 조성물의 제조에 사용된다. 적절한 단위 형태는 경피 투여를 위한 정제, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐, 분말 또는 과립 사셋에 적절 측정 경구 용액 또는 현탁액 패치뿐 아니라 구강 형태로 구성된다.

[0877] 성분 (a) 및 성분 (b)는 또한 예 CC 시클로 텍스트린, 시클로 텍스트린  $\beta$ ,  $\gamma$  시클로 텍스트린, 히드록시 프로필 -2- 메틸 시클로 텍스트린 또는 시클로 텍스트린을 위해, 시클로 텍스트린과의 착물 중 하나의 형태로 존재 할 수 있다.

[0878] 성분 (a) 및 성분 (b)은 하나 이상의 캐리어 또는 첨가제와 임의로, 마이크로 캡슐의 형태로 제형화 될 수 있다.

[0879] 경구 투여의 경우, 성분 (A)와 (B) 성분, 함께 또는 개별적으로, 유효 성분은 정제, 당의정, 경구 정제, 캡슐



제, 붕 해제 등으로 제형화 될 통상적 인 약학적으로 허용 가능한 캐리어는 활성화와 함께 활성 성분을 혼합함으로써 상기 제형.

- [0880] IR 정제를 위한 사업자는 그 예를 들어, 전분, 셀룰로오스 및 파생 상품 포함한다; 예컨대 활석, 스테아르 산 또는 마그네슘 스테아 레이트와 같은 윤활제; 탈크 분말 셀룰로스, 락토스 희석제, 옥수수 또는 옥수수 전분, 만니톨, 소르비톨과 같은 전분; 미결정 셀룰로오스, 크로스 포비돈과 같은 제제를 disaggregating; 이러한 폴리 에틸렌 글리콜 또는 마그네슘 스테아 레이트 lubricants; 예컨대 소듐 카복시 메틸 셀룰로스, 알긴산, 알긴산 염 등의 리간드; 자당, 포도당, 만니톨, 사카린과 같은 감미제; 천연 또는 합성 오일이나 방향제.
- [0881] 경구 붕해 정제 캐리어는 응집 감미제, 향미 제 또는 성분의 점막 흡수 개선제뿐만 아니라 에이전트 disaggregating, 예를 들어 윤활제 등의 (a), (b) 소르비톨, 만니톨, 락토스 및 셀룰로오스.
- [0882] 경구 붕해 정제에 함유된 천연 감미료, 나트륨과 같은 자당, 포도당, 자일리톨, 만니톨 또는 소르비톨, 또는 합성 생성물로서 선택적 환원 당류 사카린 또는 아스파탐 수 있다.
- [0883] 향미 제는 약학적으로 허용되는 맛과 합성 및 천연 오일의 취향이며, 이러한 특정 오렌지 계피, 박하, 아니, 유자 잎, 쓴 아몬드, 감귤류, 같은 식물, 잎, 꽃, 과일, 그들의 조합에서 추출 후자 및 / 또는 레몬, 린든과 자몽 오일. 또한 초콜릿, 바닐라 또는 유칼립투스 향과 과일의 에센스, 특히 사과, 배, 복숭아, 딸기, 체리, 살구, 오렌지, 레몬, 포도에 유리하게 사용될 수 있다.
- [0884] 본원에서 전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 조성물이 정제를 두 함유하는 캡슐의 형태일 수 있고, 그들 중 하나를 포함하는 성분 (a)와 다른 함유 성분 (b).
- [0885] 연관 솔리페나신/ naAEA의 분산 성분 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 또는 필름 코팅 제 (microgranule)에서 특징으로하는 두 개의 구성 요소 중 하나 또는 둘 모두는, 예를 들면, 용출 제어 제제 인 정제로?? 제형화 될 수 있다. 이 경우 naAEA에서 ER-제형에서, 코어 및 IR-제제 nsPACHA에있는, 예를 들면, 코어와 외층이 모두 코팅된다 다층 정제에서 외층 인 필름.
- [0886] 유사하게, 캡슐은 두 개의 분리된 부분, (a), IR-제제 및 (b)는, IR- 또는 ER-제형에서 사용될 수 있는 다른 성분 중의 함유 성분을 포함하는 하나의했다.
- [0887] 유리한 ER 투여 제형은 높은 AChEI의 혈중 농도를 유도 오랜 시간 동안 제어된 방식으로 손상 피부의 선택된 영역을 통해 연속적으로 경피 솔리페나신/ 구토 조성물을 투여를 위해, 공지된 기술에 따라 제조된 경피 패치의 형태 인 인간 대상체에서, 알츠하이머 형 치매 환자의 고통, 특히 제독 또는 상기 환자 AChEI로 처리되는 것을 특징으로하는. 상기 AChEI 높은 혈액 수준은 신경을 수득하기에 충분히 상승 할 AChEI 뇌 농도를 가능하게한다.
- [0888] ER 도료 용 운반 차량은 아크릴산 및 메타 크릴 산 중합체 및 공중 합체 등의 난연 물질을 포함; 예컨대 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스, hydroxypropylethylcellulose, hydroxypropylcelluloses, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 카르복시 메틸 셀룰로오스 나트륨과 같은 셀룰로오스 유도체; 잇몸; 왁스; 글리세 라이드 또는 지방족 알코올 또는 이들의 혼합물.
- [0889] 특히, 본 발명의 장치 형태 30 mg을 10 mg 내지의 양으로, 돔페리돈 이루어진 군으로부터 선택된 10-80 mg 내지 부재의 양으로, 솔리페나신 숙시네이트를 포함하며 10 mg의 30의 Mg (메토클로프라미드)에서 양으로 메토클로프라미드 염산염 수화물; 50 mg의 스 300 mg의 양으로), 둘라 세트 메실 레이트, 염산염 알로 세트 론, 양으로 0.5 mg 내지 3의 알로 세트 론 (MG)에; 1 내지 3 MG MG의 그라니세트론의 양으로 그라니세트론 하이드로 클로라이드; 4 내지 24 mg의 온단세트론의 양 온단세트론 염산염일 수화물; 5 mg의 15 mg을 트로피세트론의 양 트로피세트론 염산염,아 프레피 및 375 mg의 40 mg 내지의 양으로.
- [0890] 실시예에 따르면, 본 발명의 조성물은 혼합 솔리페나신 숙시네이트에 의해 제형과 같은 성분 (a) 및 naAEA 같은 (B) 성분, 함께 즉시 방출 용 태블릿 약학 캐리어 및 압축 또는 도입 속도 소프트 또는 하드 캡슐.
- [0891] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/그라니세트론 조성물은 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 와 - (하이드로 클로라이드) 그라니세트론의 1 mg의 3 mg 내지; 혼합과 같은 IR 제제의 약학적 캐리어와.
- [0892] 제 1 특히 유리한 솔리페나신/그라니세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을, 성분으로서 (a); 및 - 그라니세트론 1mg의 (하이드로 클로라이드) 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0893] 본 실시예에 따른 제 2 특히 유리한 솔리페나신/그라니세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 15 mg의, 성분



으로서 (a); 및 - 그라니세트론 1mg의 (하이드로 클로라이드) 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.

- [0894] 본 실시예에 따른 제 3 바람직한 솔리페나신/그라니세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 21 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 그라니세트론 1mg의 (하이드로 클로라이드) 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0895] 본 실시예에 따른 제 4 유리한 솔리페나신/그라니세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 25 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 그라니세트론 1mg의 (하이드로 클로라이드) 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0896] 본 실시예에 따른 제 5 유리한 솔리페나신/그라니세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 25 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 2 mg의 그라니세트론 (하이드로 클로라이드) 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0897] 본 실시예에 따른 유리한 여섯째 솔리페나신/그라니세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 40 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 2 mg의 그라니세트론 (하이드로 클로라이드) 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0898] 본 실시예에 따른 일곱 번째 바람직한 솔리페나신/그라니세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 그라니세트론의 3 MG (하이드로 클로라이드) 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0899] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 조성물은 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 와 - 온단세트론의 4 mg을 24 mg 내지 (염산염 수화물 등); 혼합과 같은 IR 제제의 약학적 캐리어와.
- [0900] 본 실시예에 따른 제 특히 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을, 성분으로서 (a); 및 - (염산염 이수화 물로서) 온단세트론 4 mg, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0901] 본 실시예에 따른 제 2 특히 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 15 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (염산염 이수화 물로서) 온단세트론 4 mg, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0902] 본 실시예에 따른 제 3 바람직한 솔리페나신/ 온단세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 21 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (염산염 이수화 물로서) 온단세트론 4 mg, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0903] 본 실시예에 따른 제 4 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 25 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (염산염 이수화 물로서) 온단세트론 4 mg, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0904] 본 실시예에 따른 제 5 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 25 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (염산염 이수화 물로서) 온단세트론 8 mg, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0905] 본 실시예에 따른 유리한 여섯째 솔리페나신/ 온단세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 40 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (염산염 이수화 물로서) 온단세트론 8 mg, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0906] 본 실시예에 따른 일곱 번째 바람직한 솔리페나신/ 온단세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (염산염 이수화 물로서) 온단세트론 20 mg, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고 있다.
- [0907] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/ 트로피세트론 조성물은 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (하이드로 클로라이드) 트로피세트론 5 mg 내지 15 mg 내지 성분으로서 (b); 혼합과 같은 IR 제제의 약학적 캐리어와.

- [0908] 본 실시예에 따른 제 특히 유리한 솔리페나신/ 트로피세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을, 성분으로서 (a); 및 - 트로피세트론 5 mg (하이드로 클로라이드), 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0909] 본 실시예에 따른 제 2 특히 유리한 솔리페나신/ 트로피세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 15 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 트로피세트론 5 mg (하이드로 클로라이드), 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0910] 본 실시예에 따른 제 3 바람직한 솔리페나신/ 트로피세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 21 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 트로피세트론 5 mg (하이드로 클로라이드), 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0911] 본 실시예에 따른 제 4 유리한 솔리페나신/ 트로피세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 25 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 트로피세트론 5 mg (하이드로 클로라이드), 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0912] 본 실시예에 따른 제 5 유리한 솔리페나신/ 트로피세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 25 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 트로피세트론 10 mg (하이드로 클로라이드), 등의 (B) 성분과 함께 IR 제제 캐리어와 혼합하여 약학적으로
- [0913] 본 실시예에 따른 유리한 여섯째 솔리페나신/ 트로피세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 40 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (하이드로 클로라이드) 트로피세트론 10 mg, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0914] 본 실시예에 따른 일곱 번째 바람직한 솔리페나신/ 트로피세트론 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (하이드로 클로라이드) 트로피세트론 15 mg, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0915] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/ 돌라 조성물은 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (메실 레이트와 같은) 돌라 50mg을 300 mg 내지 성분으로서 (b); 혼합과 같은 IR 제제의 약학적 캐리어와.
- [0916] 본 실시예에 따른 특징의 바람직한 솔리페나신/ 돌라 조성물은 - 15 mg, 17.5 mg의 솔리페나신 숙시네이트 또는 21 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 돌라 50 MG (메실 등) 성분으로서 (b); 혼합과 같은 IR 제제의 약학적 캐리어와.
- [0917] 본 실시예에 따른 유리 조성물 알로 세트 론 솔리페나신/는, - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 및 - (메실 레이트와 같은)의 알로 세트 론 0.5 mg의 3 mg 내지 성분으로서 (b); 혼합과 같은 IR 제제의 약학적 캐리어와.
- [0918] 본 실시예에 따른 특징의 바람직한 솔리페나신/ 알로 세트 론 조성물은 - 15 mg, 17.5 mg의 솔리페나신 숙시네이트 또는 21 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 2 mg의 알로 세트 론 (메실 레이트와 같은), 성분으로서 (b); 혼합과 같은 IR 제제의 약학적 캐리어와.
- [0919] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/ 돔페리돈 조성물은 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 돔페리돈 10 mg 내지 30 mg, 발 성분으로서 (b); 혼합과 같은 IR 제제의 약학적 캐리어와.
- [0920] 본 실시예에 따른 제 특히 유리한 솔리페나신/ 돔페리돈 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을, 성분으로서 (a); 및 - 돔페리돈 10 mg을, 같은 부품 (b)과 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0921] 본 실시예에 따른 제 2 특히 유리한 솔리페나신/ 돔페리돈 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 15 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 돔페리돈 10 mg을, 같은 부품 (b)과 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0922] 본 실시예에 따른 제 3 바람직한 솔리페나신/ 돔페리돈 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 21 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 돔페리돈 10 mg을, 같은 부품 (b)과 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0923] 본 실시예에 따른 제 4 유리한 솔리페나신/ 돔페리돈 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 25 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 돔페리돈 10 mg을, 같은 부품 (b)과 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0924] 본 실시예에 따른 제 5 유리한 솔리페나신/ 돔페리돈 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 25 mg의, 성분으로서

(a); 및 - 돤펜리돈 20 mg을, 같은 부품 (b)과 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.

- [0925] 본 실시예에 따른 유리한 여섯째 솔리페나신/ 돤펜리돈 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 40 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 돤펜리돈 20 mg을, 같은 부품 (b)과 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0926] 본 실시예에 따른 일곱 번째 바람직한 솔리페나신/ 돤펜리돈 조성물은 - 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 돤펜리돈 30 mg을, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0927] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/메토클로프라미드 조성물은 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의, 성분으로서 (a); 및 - 메토클로프라미드 10 mg 내지 30 mg, 발 성분으로서 (b); 혼합과 같은 IR 제제의 약학적 캐리어와.
- [0928] 본 실시예에 따른 제 특히 유리 조성물은 - 성분으로서 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을, (a); 및 - (일 염산염 일 수화물) 10 mg 메토클로프라미드, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0929] 본 실시예에 따른 제 2 특히 유리 조성물은 - 성분으로서 솔리페나신 숙시네이트 15 mg의 (a); 및 - (일 염산염 일 수화물) 10 mg 메토클로프라미드, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0930] 본 실시예에 따른 제 3 바람직한 조성물은 - 성분으로서 솔리페나신 숙시네이트 21 mg의 (a); 및 - (일 염산염 일 수화물) 10 mg 메토클로프라미드, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0931] 본 실시예에 따른 제 4 유리 조성물은 - 성분으로서 솔리페나신 숙시네이트 25 mg의 (a); 및 - (일 염산염 일 수화물) 10 mg 메토클로프라미드, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0932] 본 실시예에 따른 제 5 유리 조성물은 - 성분으로서 솔리페나신 숙시네이트 25 mg의 (a); 및 - (b) 유리 조성물은 여섯째, 본 실시예에 따른 구성 요소로서 돤펜리돈 20 mg을 포함 - 솔리페나신 숙시네이트 40 mg, 성분으로서 (a); 및 - (일 염산염 일 수화물) 20mg을 메토클로프라미드, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0933] 본 실시예에 따른 일곱 번째 바람직한 조성물은 - 성분으로서 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의 (a); 및 - (일 염산염 일 수화물) 30mg을 메토클로프라미드, 성분으로서 (b)와 함께 IR 제제의 약학적 캐리어와 혼합하고있다.
- [0934] 제 2 실시예에 따르면, 본 발명의 조성물은 정제 (타블렛)에 직접 또는 연장 방출을 위한 약학적 캐리어와 성분 (A)로서, 솔리페나신 숙시네이트를 혼합하여 제형 naAEA 성분 (B)과 별개 경구 투여용 캡슐 태블릿 및 태블릿 B를 도입 즉시 또는 확장된 정제에서 방출 (태블릿 B)와 용 약학적 캐리어에 따라서 행 단위 형태를 수득 GB 1204580 또는 US 2007/0224259의 실시예 2에 기술 한 바와 같이 알츠하이머 유형의 치매를 앓고있는 환자에게 투여 될 수 있다.
- [0935] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/그라니세트론 단위 형태는 바람직하게는 경질 젤라틴 캡슐을 각각 함유 이루어져 - 태블릿은 솔리페나신 숙시네이트 10mg을 80 mg 내지있어서, (A) 성분 으로서는, IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 - 1 (하이드로 클로라이드)의 그라니세트론을 포함하는 3 mg의 정제 B, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0936] 본 실시예에 따른 제 특히 유리한 솔리페나신/그라니세트론 단위 형태가 포함 -이 태블릿, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 성분으로서 (a), IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 태블릿 - B (하이드로 클로라이드) 1mg의 그라니세트론을 포함하는 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0937] 본 실시예에 따른 제 2 특히 유리한 솔리페나신/그라니세트론 단위 형태가 포함 -이 태블릿, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 성분으로서 (a), IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 태블릿 - B (하이드로 클로라이드)의 그라니세트론을 2 mg을 포함하는 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0938] 본 실시예에 따른 제 3 바람직한 솔리페나신/그라니세트론 단위 형태가 포함 -이 태블릿, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 성분으로서 (a), IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 태블릿 - B (하이드로 클로라이드) 그라니세트론의 3 MG를 포함하는 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0939] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 단위 형태는 바람직하게는 경질 젤라틴 캡슐을 각각 함유 이루어져 - 태블릿은 솔리페나신 숙시네이트 10mg을 80 mg 내지있어서, (A) 성분 으로서는, IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 - (염산염 이수화 물로서) 온단세트론의 4 내지 24 mg을 포함하는 정제로부터 B, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.

- [0940] 본 실시예에 따른 제 특히 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 단위 형태가 포함 -이 태블릿, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 성분으로서 (a), IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 태블릿 - B (염산염 이수화 물로서) 그라니세트론을 4mg을 포함하는 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0941] 본 실시예에 따른 제 2 특히 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 단위 형태가 포함 -이 태블릿, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 성분으로서 (a), IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 태블릿 - B (염산염 이수화 물로서) 8 mg의 온단세트론을 포함하는 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0942] 본 실시예에 따른 제 3 바람직한 솔리페나신/ 온단세트론 단위 형태는 - 타블렛은, 솔리페나신 숙시네이트 15mg의 포함을 포함하는 성분으로서 (a), IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; - 타블렛 및 B (염산염 이수화 물로서) 온단세트론 8 MG를 포함하는 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0943] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/ 트로피세트론 단위 형태는 바람직하게는 경질 젤라틴 캡슐을 각각 함유 이루어져 - 태블릿은 솔리페나신 숙시네이트 10mg을 80 mg 내지있어서, (A) 성분 으로서는, IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 - 5 내지 트로피세트론 성분으로서 15mg의 정제를 포함하는 B, (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0944] 본 실시예에 따른 제 특히 유리한 솔리페나신/그라니세트론 단위 형태가 포함 -이 태블릿, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 성분으로서 (a), IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 태블릿 - B (하이드로 클로라이드) 트로피세트론 5 mg을 포함하는 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0945] 본 실시예에 따른 제 2 특히 유리한 솔리페나신/ 트로피세트론 단위 형태가 포함 -이 태블릿, 솔리페나신 숙시네이트 (15)의 MG를 포함하는 성분으로서 (a), IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 태블릿 - B (하이드로 클로라이드) 트로피세트론 5 mg을 포함하는 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0946] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/ 돔페리돈 단위 형태는 바람직하게는 경질 젤라틴 캡슐을 각각 함유 이루어져 - 태블릿은 솔리페나신 숙시네이트 10mg을 80 mg 내지있어서, (A) 성분 으로서는, IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 - 10 내지 돔페리돈의 성분으로서 30 mg을 포함하는 정제를 B, (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0947] 본 실시예에 따른 특히 유리한 솔리페나신/ 돔페리돈 단위 형태가 포함 -이 태블릿, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 성분으로서 (a), IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 태블릿 - B, IR-약학 제제 캐리어와 (b)의 혼합물의 성분으로서 돔페리돈 10 mg을 포함하는 방법.
- [0948] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/메토클로프라미드 단위 형태는 바람직하게는 경질 젤라틴 캡슐을 각각 함유 이루어져 - 태블릿은 솔리페나신 숙시네이트 10mg을 80 mg 내지있어서, (A) 성분 으로서는, IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 - 성분으로서 (염산염 수화물 등) 메토클로프라미드의 10 내지 30 mg을 포함하는 정제로부터 B, (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0949] 본 실시예에 따른 특히 유리한 솔리페나신/메토클로프라미드 단위 형태가 포함 -이 태블릿, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 성분으로서 (a), IR 제제의 약학적 캐리어와의 혼합물; 및 태블릿 - B, IR-약학 제제 캐리어와 (b)의 혼합물과 같은 성분 (일 염산염일 수화물) 메토클로프라미드 10 mg을 포함하는 방법.
- [0950] 제 3 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 조성물은 이층 정제로 제형되고, 하나는 두 약물의 복용량을 방출 naAEA를 포함하는 10 mg 80 솔리페나신 숙시네이트 MG와 서로있어서, 디 - 층 정제로 제형화된 목록 WO 2006/089493에 기술된 바와 같이, 예를 들어 하나의 약물 함유 층으로부터의 약물 방출은 다른 약물 함유 층으로부터의 약물의 방출을 방해하지 않는다.
- [0951] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/그라니세트론 조성물로 구성 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의 포함, 레이어로서 성분 (a), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 -로부터 함유층의 B, 염산 그라니세트론 등의 1 내지 3 mg을, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0952] 본 실시예에 따른 특히 유리한 솔리페나신/그라니세트론 조성물로 구성 -, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 계층과 같은 성분 (a), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 - 1 mg의 함유층의 B, 그라니세트론, 염산 등, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0953] 본 실시예에 따른 제 2 특히 유리한 솔리페나신/그라니세트론 조성물로 구성 -, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 레이어와 같은 성분 (A), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 - 2 mg의 함유층의 B, 그라니세트



론, 염산 등, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.

- [0954] 본 실시예에 따른 제 3 특히 유리한 솔리페나신/그라니세트론 조성물로 구성 -, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 레이어와 같은 성분 (A), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 - 2 mg의 함유층의 B, 그라니세트론, 염산 등, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0955] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 조성물로 구성 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의 포함, 레이어로서 성분 (a), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 -로부터 함유층의 B, 염산 온단세트론 이수화 물 등의 4-24 mg을, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다. 본 실시예에 따른 제 특히 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 조성물로 구성 -, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 계층과 같은 성분 (a), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 - 4 mg의 함유층의 B, 온단세트론 염산염 이수화 물로서, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0956] 본 실시예에 따른 제 2 특히 유리한 솔리페나신/ 온단세트론 조성물로 구성 -, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 레이어와 같은 성분 (A), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 - 8 mg의 함유층의 B, 온단세트론 염산염 이수화 물로서, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0957] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/ 트로피세트론 조성물로 구성 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의 포함, 레이어로서 성분 (a), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 -로부터 함유층의 B, 하이드로 클로라이드 트로피세트론의 5 ~ 15 mg을, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0958] 본 실시예에 따른 특히 유리한 솔리페나신/ 트로피세트론 조성물로 구성 -, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는 레이어와 같은 성분 (A), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 - 트로피세트론 5 mg을 함유 레이어 B, 염산염으로서, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0959] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/ 돔페리돈 조성물로 구성 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의 포함, 레이어로서 성분 (a), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 -로부터 함유층의 B, 돔페리돈의 10 내지 30 mg, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0960] 계층 B, 돔페리돈 10 mg을 포함 - 성분 (a), IR 제제와의 약학적 캐리어와 혼합 같이, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는, 계층 -이 실시 형태에있어서 특히 유리 솔리페나신/ 돔페리돈 조성물 이루어져 , 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0961] 본 실시예에 따른 유리한 솔리페나신/메토클로프라미드 조성물로 구성 - 10 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 80 mg의 포함, 레이어로서 성분 (a), IR 제제와의 약학적 캐리어와의 혼합물로 -로부터 함유층의 B, 염산염 수화물로서 메토클로프라미드의 10 내지 30 mg성분으로서 (b), IR- 제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0962] 계층 B, 메토클로프라미드 10 mg을 포함 - 성분 (a), IR 제제와의 약학적 캐리어와 혼합 같이, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 포함하는, 계층 -이 실시 형태에있어서 특히 유리 솔리페나신/메토클로프라미드 조성물 이루어져 , 염산염 수화물로서, 성분으로서 (b), IR-제형 약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0963] 본 발명의 다른 실시예에있어서, 정제 이루어진 단위 형태 제공 - 성분으로서 솔리페나신 숙시네이트 10 mg 내지 15 mg의를, (a); 및 - 25 mg 내지 50, 바람직하게 37.5 mg의 도네페질 히드로 클로라이드 mg, 50 행; 성분으로서 (b) 경구 투여용 제제에 IR-약학적 캐리어와의 혼합물일 수 있다.
- [0964] 상기 위의 결합된 약학적 조성물은 더 긴 효능과 큰의 안전하고 허용 관리를 허용하여 병용 투여 AChEIs의 적은 부작용하여보다 치료 효과 량 (2.5 ~ 7 배에서 최대 권장 용량)을 보장 할 수 있다 AChEIs는 사람을 대상으로했다 AChEI 처리하였다. 특히, 인간을 대상으로 매우 높은 혈중 농도를 유도함으로써, 상기 결합된 조성물은 심지어 AChEI 매우 높은 투여량으로 치료 알츠하이머 형 치매 환자의 CNS에 AChEIs의 증가된 농도를 보장.
- [0965] 특히, 본 발명의 조성물은 일일 1 회 기준으로, 동시에 또는 순차적으로, 알츠하이머 유형의 치매를 앓고 AChEI 투여군의 특히 AChEI 필요로하는 환자의 치료를 위한 안전하고 효과적인 .
- [0966] 본 발명의 조성물로 처리 병태는, 이에 제한되지 않지만, 의도된 제약함으로써 알츠하이머 병, 파킨슨 병 치매, 부분적으로, 처리 인간의인지 및 신경 행동 함수의 다른 만성 질환, 보장 할 뇌의 아세틸 콜린 신경 전달을 매개.
- [0967] 치료 효능이인지 할 정도의 비늘과 표준의 사용에 의해 설명된대로 알츠하이머 유형의 치매, 신경 행동과 관련된 다른 장애에 의해 측정하고, 감소된다.



- [0968] [실시예]
- [0969] 다음 실시예들은 본 발명의 다양한 측면을 보여준다.
- [0970] 프로피베리늄 알킬 할라이드의 합성
- [0971] 프로피베린 하이드로클로라이드(50 mg, 0.12 mM)를 10 ml 물에 현탁한다. 2M 나트륨 카보네이트 수용액 (0.5 ml, 1.0 mM)를 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 유기상을 감압 하에서 무수 황산나트륨상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류 물을 무수 에탄올 (5 ml)에 용해하고, 에탄올 용액을 0 °C로 냉각하였다. 요오드화 메틸 (25 ml, 0.40 mM)을 첨가하고 반응 혼합물을 18 시간 (백색 고체의 형성) 실온에서 교반하였다. 형성된 상기 고체는 여과되고 미량의 에탄올로써 세척되고 진공하에서 건조되어, 백색 고체로서, 1,1-디메틸 -4- [(2,2-디페닐-2-프로폭시)아세톡시]피페리디늄 아이오디드를 획득하였다. (30 mg; 수율 48 %). 녹는 점: 248 °C-250 °C.

[0972]  $[C_{24}H_{32}NO_3]^+$  382.4 (m/z).  $^1H$  NMR 300 MHz (DMSO  $D_6$ ), d : 0.84 (t, 3H, j=7.5 Hz), 1.50 (qui, 2H, j1=7.5 Hz, j2=6.6 Hz), 1.82 (br.s., 2H), 2.06 (br.s., 2H), 2.91 (br. , 2H, j=9.3 Hz), 2.94 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, j=6.6 Hz), 3.35 (br.s., 2H), 5.00 (m, 1H), 7.37 (m, 10H).

### 실시예 1

- [0973] 프로피베리늄 알킬 할라이드의 합성
- [0974] 프로피베린 하이드로클로라이드(50 mg, 0.12 mM)를 10 ml 물에 현탁한다. 2M 나트륨 카보네이트 수용액 (0.5 ml, 1.0 mM)를 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기상을 감압 하에서 무수 황산나트륨상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류 물을 무수 에탄올 (5 ml)에 용해하고, 에탄올 용액을 0 °C로 냉각하였다. 요오드화 메틸 (25 ml, 0.40 mM)을 첨가하고 반응 혼합물을 18 시간 (백색 고체의 형성) 실온에서 교반하였다. 형성된 상기 고체는 여과되고 미량의 에탄올로써 세척되고 진공하에서 건조되어, 백색 고체로서, 1,1-디메틸-4-[(2,2-디페닐-2-프로폭시)아세톡시]피페리디늄 아이오디드를 획득하였다.(30 mg; 수율 48 %). 녹는 점: 248 °C-250 °C.

[0975]  $[C_{24}H_{32}NO_3]^+$  382.4 (m/z).  $^1H$  NMR 300 MHz (DMSO  $D_6$ ), d : 0.84 (t, 3H, j=7.5 Hz), 1.50 (qui, 2H, j1=7.5 Hz, j2=6.6 Hz), 1.82 (br.s., 2H), 2.06 (br.s., 2H), 2.91 (br. , 2H, j=9.3 Hz), 2.94 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, j=6.6 Hz), 3.35 (br.s., 2H), 5.00 (m, 1H), 7.37 (m, 10H).

[0976] 전술한 바와 같이 조작하여, 동일한 양의 메틸 이오디드 대신에, 0.40 mM의 메틸 브로마이드를 사용함으로써, 1,1-디메틸-4-[(2,2- 디페닐 -2- 프로 폭시) 아세톡시]피페리디늄 브로마이드 (메틸프로피베리늄 브로마이드)를 얻는다.

### 실시예 2

- [0977] 실시예 1에서, 경구 투여용 캡슐은 아래 성분들을 혼합하여 제조된다.
- [0978] 성분                      중량부
- [0979] 프로피베린 하이드로클로라이드                      2,000
- [0980] 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트 1,000
- [0981] 락토오스                      7,500
- [0982] 콜로이드성 실리콘 디옥사이드(Aerosil ) 50
- [0983] 40 메쉬 스크린를 통해 혼합물은 여과되고, 8 mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트로서) 및 20mg의 프로피베린 하이드로클로라이드를 함유한, 2부분 경질 젤라틴 캡슐 No. 3안에 도입한다. 유사하게, 15 mg 또는 25 mg의 프로피베린 하이드로클로라이드 및 8mg의 온단세트론(하?? 프로클로라이드 디하이드레이트)를 함유한 캡슐을 제조한다.
- [0984] 다른 실시예에서, 상기 경구 투여용 캡슐은 아래 성분을 혼합하여 제조된다 :

- [0985] 성분           중량부
- [0986] 도네페질 하이드로클로라이드   5,000
- [0987] 솔리페나신 하이드로클로라이드   2,100
- [0988] 만니톨           7,350
- [0989] 콜로이드성 실리콘 디옥사이드(Aerosil )   50
- [0990] 혼합후, 40 메쉬 스크린를 통해 혼합물은 여과되고, 50 mg의 도네페질 하이드로클로라이드 및 21mg의 솔리페나신 숙시네이트를 함유한, 2부분 경질 젤라틴 캡슐 No. 1안에 도입한다. 유사하게, 25 mg의 솔리페나신 숙시네이트 및 50 mg의 도네페질 하이드로클로라이드를 함유한 캡슐을 제조한다.
- [0991] 또 다른 실시예에서, 상기 경구 투여용 캡슐은 아래 성분을 혼합하여 제조된다 :
- [0992] 성분           중량부
- [0993] 도네페질 하이드로클로라이드   4,000
- [0994] 솔리페나신 하이드로클로라이드   1,000
- [0995] 만니톨           7,350
- [0996] 콜로이드성 실리콘 디옥사이드(Aerosil )   50
- [0997] 혼합한 후, 40 메쉬 스크린를 통해 혼합물은 여과되고, 40 mg의 도네페질 하이드로클로라이드 및 10mg의 솔리페나신 숙시네이트를 함유한, 2부분 경질 젤라틴 캡슐 No. 2안에 도입한다. 유사하게, 15 mg 또는 20 mg의 솔리페나신 숙시네이트 및 40 mg의 도네페질 하이드로클로라이드를 함유한 캡슐을 제조한다.
- [0998] 또 다른 실시예에서, 상기 경구 투여용 캡슐은 아래 성분을 혼합하여 제조된다 :
- [0999] 성분           중량부
- [1000] 솔리페나신 숙시네이트   2,000
- [1001] 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트 1,000
- [1002] 락토스 USP           7,350
- [1003] 콜로이드성 실리콘 디옥사이드(Aerosil )   50
- [1004] 혼합한 후, 40 메쉬 스크린를 통해 혼합물은 여과되고, 8 mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트) 및 20mg의 솔리페나신 숙시네이트를 함유한, 2부분 경질 젤라틴 캡슐 No. 3안에 도입한다. 유사하게, 10 mg 또는 15 mg의 솔리페나신 숙시네이트 및 8 mg의 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트)를 함유한 캡슐을 제조한다.
- 실시예 3**
- [1005] 일 실시예에 따르면, 경구 투여를 위한 즉시 방출 정제를 포함하는 정제로 혼합물을 프로피베린 하이드로클로라이드 1.5 kg과 돌라 메실 5.0 kg, 젤라틴 0.3 kg, 스테아르산 마그네슘 0.3 kg, 옥수수 전분 10kg을 혼합하고 성형하여 제조 프로피베린 염산염 15mg의 종래 타정기에 의해 돌라메실레이트50mg을. 유사하게, 17.5 mg 또는 프로피베린 염산염 20mg을 돌라 세트 및 메실 레이트의 50 mg을 함유하는 정제를 제조한다.
- [1006] 다른 실시예에 따르면, 경구 투여를 위한 즉시 방출 정제를 포함하는 정제로 혼합물을 솔리페나신 숙시네이트 2.5 kg 및 염산 도네페질 6kg, 젤라틴 0.3 kg, 스테아르산 마그네슘 0.3 kg, 옥수수 전분 12kg을 혼합하고 성형하여 제조 솔리페나신 숙시네이트 25 mg 내지 종래 타정기에 의해 염산 도네페질 60mg을. 마찬가지로, 솔리페나신 숙시네이트 및 30mg의 도네페질 하이드로클로라이드 60 mg을 함유하는 정제를 제조한다.
- [1007] 또 다른 실시예에서, 경구 투여를 위한 즉시 방출 정제를 포함하는 정제로 혼합물을 솔리페나신 숙시네이트 1.5 kg 및 도네페질 하이드로클로라이드 5.0 kg, 젤라틴 0.3 kg, 스테아르산 마그네슘 0.3 kg, 옥수수 전분 10kg을 혼합하고 성형하여 제조 솔리페나신 숙시네이트 15mg의 종래 타정기에 의해 염산 도네페질 50mg을.
- [1008] 유사하게, 17.5 mg 또는 솔리페나신 숙시네이트 20 mg 및 도네페질 하이드로클로라이드 40 mg을 함유하는 정제

를 제조한다.

- [1009] 또 다른 실시예에서, 경구 투여를 위한 즉시 방출 정제를 포함하는 정제로 혼합물을 솔리페나신 숙시네이트 1.5 kg과 돌라 메실 5.0 kg, 젤라틴 0.3 kg, 스테아르산 마그네슘 0.3 kg, 옥수수 전분 10kg을 혼합하고 성형하여 제조 솔리페나신 숙시네이트 15mg의 종래 타정기 의해 돌라메실레이트 50mg을. 유사하게, 17.5 mg의 솔리페나신 숙시네이트 또는 10 mg 및 돌라 메실레이트 50 mg을 함유하는 정제를 제조한다.

#### 실시예 4

- [1010] GB 1254580에서 기술된 바와 같이 약학적 캐리어와 제형 약학적 캐리어와 정제 (염산염일 수화물로서) 메토클로프라미드 10 mg을 함유하는 배합 글리코피로니움 브로마이드 2 mg을 함유하는 IR 경구 투여용 정제는 캡슐에 분포 단위 투여 형태는이 함유되도록 글리코피로니움 브로마이드와 메토클로프라미드 10 mg을 (염산염일 수화물로서) 제조한다.

#### 실시예 5

- [1011] 이 단일 맹검 교차 연구에서 병용 투여 트로스피움으로 활성화 리바스티그민 증가의 최대 허용 선량 및 플라즈마 수준은, 건강한 지원자는 리바스티그민의 상승 용량의 회 경구 투여를 위한 단계 I 센터 (Forenap, Rouffach, 프랑스)에 입원 수소 주석산 함께 ( "리바스티그민"), 리바스티그민 (허용되는 24 mg을 가능한 최대 3 mg)의 상승 양의 후 함께 위약 트로스피움 (3 용납로 3 mg 단위로 24 mg을 가능한 최대 mg) 활성화 트로스피움과. 위약 트로스피움 또는 (하루에 40 mg의 고정 용량에서) 활성화 트로스피움 3 시간 리바스티그민 투여 전에 경구로 하루에 한 번 받았다. 정맥혈은 공칭 피크 혈장 약물 농도의 측정을 위해 (약 1시간 리바스티그민 투여 후)을 수집하였다. 대상은 약물 투여 후 또는 모든 이상 반응이 가라 때까지 4 시간 동안 임상 적으로 관찰하였다. 안전 및 내약성이 대상 보고서, 의사의 관찰과 검사 및 표준 실험실 테스트의 실적을 기준으로 평가하였다.
- [1012] 대상 (A) 43세, 체중 84kg. 트로스피움 40 mg을 함께 투여했을 때 위약 트로스피움으로 주어진 24 mg의 경우 대상은 리바스티그민 9 mg의 복용량을 허용. 위약 트로스피움으로 주어진 9 mg의 리바스티그민 투여시 부작용은 가벼운 오심에 제한되었다. 트로스피움 40 mg 주어진 24 mg의 리바스티그민 투여의 부작용은 식욕 부진을 완화할뿐만 아니라 가벼운 메스꺼움뿐만 아니라 복통, 두통, 호흡 곤란이었다. 피크 플라즈마 (최대 허용) 정맥 혈액에서 측정 리바스티그민의 농도가 트로스피움 40 mg을 함께 리바스티그민 24 mg을 투여 후 약 1 시간 수집하는 것은 39 mg / ml이었다. 혈액 샘플 위약 트로스피움하여 설명 리바스티그민 9 mg을 투여 한 후에는 관찰되지 않았다.
- [1013] 대상 (b)는 나이 26 차 세, 체중 86kg. 트로스피움의 위약 및 트로스피움 40 mg을 함께 투여했을 때 주어진 18 mg을 투여했을 때 대상은 리바스티그민 15 mg의 복용량을 허용. 위약 트로스피움으로 주어진 15 mg의 리바스티그민 투여에서보고된 이상 반응은 보통 구역질과 가벼운 졸음이었다. 트로스피움 40 mg 주어진 18 mg의 리바스티그민 투여시 이상 반응은 경증 구강 건조로 제한했다. 피크 플라즈마 (최대 허용) 정맥 혈액에서 측정 리바스티그민의 농도는 53 ng의 / ml 및 트로스피움 40 mg 주어진 리바스티그민 18 mg을 투여 후 1시간 위약 트로스피움으로 주어진 리바스티그민 15 mg을 투여 후 약이었다 수집 94 ng / ml이었다.
- [1014] 대상 (C) 나이 31세, 체중 64kg. 트로스피움의 40 주어진 때 트로스피움 위약으로 주어진 18 mg의 경우 대상은 리바스티그민 15 mg의 복용량을 허용. 위약 트로스피움으로 주어진 15 mg의 리바스티그민 투여에서보고된 이상 반응은 경증 구강 건조로 제한했다. 트로스피움 40 mg을 함께 투여했을 때 18 mg의 리바스티그민 투여에서보고된 이상 반응은 경증 구강 건조 및 중간 소변 어려움이 있었다. 피크 플라즈마 (최대 허용) 정맥 혈액에서 측정 리바스티그민의 농도는 8.3 mg / ml 및 트로스피움 40 mg 주어진 리바스티그민 18 mg을 투여 후 1시간 위약 트로스피움으로 주어진 리바스티그민 15 mg을 투여 후 약이었다 수집 131 ng / ml이었다.
- [1015] 트로스피움 40 mg을 함께 투여했을 때 따라서, 제목 (a)는보고된 평균 최대 리바스티그민 (약 4.5 mg)을 (Birks의 단일 경구 투여를 허용 리바스티그민 (6 mg)을 약 5.3 배의 4 배 최대의 단일 경구 투여를 허용 J, Grimley 에반스 J, Iakovidou V, Tsolaki M, 홀트 FE 리바스티그민 알츠하이머 병에 대한 코크 데이터베이스 SYST 목사 2009 4월 15일 (2): CD001 191; Forette F, 아난드 R, Gharabawi G. "A 단계 II 연구 알츠하이머 병 환자에서 예비 효능과 리바스티그민 (엑셀론)의 최대 허용 선량 "유로 J Neurol 1999 7월 평가하기 위해, 6 (4) : 423-9). 트로스피움 40mg을 투여했을 때와, 피험자 (b) 및 (c) 리바스티그민 및 리바스티그민 단일 경구 투여 용인 4 배의 평균 최대 3 회 단일 용량 최대 권장 목인. 리바스티그민가 주어 때 마찬가지로, 트로스피움 40 mg와 함께이 약의 최대 허용 선량 주어진 3 과목에서 리바스티그민의 최고 혈장 농도는 88 ml의 mg / 2.9 시간이 개인

의 2에서 측정된 30.7 mg / ml의 평균을 평균 트로스피움 일부 7.3 배 문학 (약 12 mg / ml) (뉴질랜드 데이터 시트, EXELON 리바스티그민 5 10cm2 경피 패치, 10 페이지에 보고된, 그림 2, [www.medsafe.govt.nz/profs/없이 최대 리바스티그민 \(4.5 mg을 경구 투여를 권장 시트/ 전자 / Exelonpatch.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/없이 최대 리바스티그민 (4.5 mg을 경구 투여를 권장 시트/ 전자 / Exelonpatch.pdf)는)) 투여하였다. 리바스티그민 요법 트로스피움의 첨가는 이와 안전하게 최대 허용 투여량의 증가 및 아세틸 콜린 에스 테라 제 저해제 (AChEI)의 허용 최대 혈장 농도에 둘 수 있다.

### 실시예 6

[1016] 단위 투여 형태는 1.12 mg을 함유하도록, GB 1254580에 기술된 바와 같이 약학적 캐리어와 제형화 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 함유하는 약학적 캐리어와 함께 제형 라니 세트 론 염산염 1.12 mg을 함유하는 IR 경구 투여용 정제 및 정제는 두 구획 캡슐에 분포 그라니세트론하이드로 클로라이드 및 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 제조한다.

[1017] 유사하게, 그라니세트론 하이드로 클로라이드 2.24 mg 내지 솔리페나신 숙시네이트 10 mg을 함유하는 단위 투여 형태가 제조된다.

### 실시예 7

[1018] GB 1,254,580에 기술된 바와 같이 단위 투여 형태는 글리콜피롤리움 브로마이드 2 mg을 함유하도록 이상에서 기술된 바와 같이 약학적 캐리어 및 약학적 캐리어로 제형 돔페리돈 10 mg을 함유하는 정제로 제형 글리콜피롤리움 브로마이드 2 mg을 함유하는 IR 경구 투여용 정제는 캡슐에 분포 돔페리돈 10 mg을 제조한다.

### 실시예 8

[1019] 최대 허용 선량이 단일 맹검 연구에서 병용 투여 솔리페나신으로 활성화 도네페질 증가의 혈중 농도는 건강한 남성 지원자는 구두 회에 대한 단계 I 센터 (MT3D, 뒤 디부 알자스, 68,250 Rouffach의, 프랑스)에 입원 도네페질 하이드로클로라이드 ("도네페질") 함께 위약 솔리페나신 숙시네이트 ("솔리페나")와 프로토콜 당 (허용되는 5 mg 단위로 40 mg을 가능한 최대 5 mg)을 오름차순으로 용량을 투여 한 후 도네페질의 상승 양의 (5 내약성으로 함께 액티브로 솔리페나) 5 mg을 40 mg의 단위의 최대 가능한 mg 내지. 위약 솔리페나 또는 (1 일 10 mg의 고정 용량에서) 활성화 솔리페나 2 시간 도네페질 투여 전에 구두로 하루에 한 번 받았다. 정맥혈은 공칭 피크 혈장 약물 농도의 측정을 위해 (약 4시간 도네페질 투여 후)을 수집하였다. 모든 부작용이 가라 때까지 대상은 조심스럽게 약물 투여 후 관찰하였다. 안전 및 내약성이 대상 보고서, 의사의 관찰과 검사 및 표준 실험실 테스트의 실적을 기준으로 평가하였다.

[1020] 대상 (A) 25 세, 체중 74kg.

[1021] 솔리페나의 10 mg을 함께 투여했을 때 위약 솔리페나로 투여했을 때 도네페질 10mg의 경우, 대상은 도네페질 5mg의 복용량을 허용했다. 위약 솔리페나와 주어진 도네페질 5mg에 더 이상 반응은 없었다. 솔리페나 10 mg으로 주어진 도네페질 10mg에서 이상 반응은 보통 복부 통증과 적당한 두통. 피크 플라스마 플라스보와 솔리페나 도네페질 5mg을 투여 후의 도네페질 (내량) ml의 농도는 9.7 ng/ml 이었고 솔리페나신 10 mg으로 주어진 10 mg의 도네페질 후에 28.9 ng/ml이었다.

[1022] 대상 (B), 38세, 체중 71kg.

[1023] 솔리페나의 10 mg을 함께 투여했을 때 위약 솔리페나로 투여했을 때 도네페질 15mg의 경우 대상은 도네페질 5mg을의 복용량을 허용했다. 위약 솔리페나와 주어진 도네페질 5mg에 더 이상 반응은 없었다. 솔리페나 10 mg으로 주어진 도네페질 15mg의에서 이상 반응은 보통 구역질 적당한 현기증했다. 피크 플라스마 플라스보와 솔리페나 도네페질 5mg을 투여 후의 도네페질 (내량) ml의 농도는 7.1 NG /이었고 솔리페나신 10 mg으로 도네페질 15mg의 후에 36.5 ng/ ml이었다.

[1024] 대상 (C), 나이 27세, 무게 74 킬로그램. 위약 솔리페나와 솔리페나의 givenwith 10 mg의 도네페질 5mg을 함께 투여했을 때 대상은 5 mg을 ofdonepezil의 복용량을 허용. 아무 부작용은 도네페질 givenwith 위약 솔리페나 5 mg에 있었다거나 솔리페나 10 mg으로 주어진. 10 mgof 도네페질과 위약 솔리페나와 부작용은 심한 식욕 부진, 메스꺼움, 구역질, 구토, 쇠약, 두통, 중등도 설사, 온화한 발한, 현기증, 졸음, hypersalivati??on, 근육 경련으로 구성되었다. 솔리페나 10 mg으로 주어진 10 mg을 ofdonepezil와 부작용은 심한 구역질 andretching 구성되어었다.

- [1025] 피크 플라즈마 (최대 허용)와 위약 솔리페나 도네 5 mg의 도네페질 afteradministration의 농도는 7.8 ml의 NG /이었고, 솔리페나신 10 mg하여 설명 도네페질 5mg을 이후에 9.31 mg / ml이었다.
- [1026] 대상 (D), 25 세, 체중 79kg. 위약 솔리페나로 주어 whengiven 솔리페나 10 mg으로 도네페질 15mg의 경우 대상은 15 mgof 도네페질의 복용량을 허용. 솔리페나 withplacebo 주어진 도네페질 15mg의와 부작용은 심한 복통, 약점, moderateanorexia, 땀과 구강 건조로 구성되었다. 솔리페나의 도네페질 10 mg을 15 mg의와 부작용은 심한 두통으로 구성되었다. 피크 플라즈마 도네페질 withplacebo의 솔리페나 15 mg을 투여 한 후 도네페질 (maximumtolerated) 농도가 ml의 41.7 NG /이었고, 10 mgof 솔리페나와 주어진 도네페질 15mg의 후 48.9 mg / ml이었다.
- [1027] 대상 (E), 나이 29 차 세, 체중 83kg. 솔리페나의 경우 givenwith 10 mg의 위약 솔리페나로 주어 도네페질 40mg의 경우 대상은 30 mg을 ofdonepezil의 복용량을 허용.
- [1028] 위약 솔리페나신으로 주어진 도네페질 30mg에서 이상 반응은 보통 약점, 가벼운 현기증과 솔리페나 10 mg으로 주어진 도네페질 40mg의 중등도 hypersalivation.Adverse 이벤트 복부 통증과 심한 두통을 weremoderate이었다. 도네페질의 이상 40 mg의 도스 specifiedthat 임상 시험 프로토콜을 관리 할 수 없다. 도네페질 + 솔리페나의 40 mg의 hereached 때 피사체가 복용량을 허용 reachedmaximum하지 않았다하더라도 aconsequence,이 대상에 도네페질 투여량 증가는 중단되었다.
- [1029] 140 ng / ml의 was77.5 거 / 솔리페나 위약 도네페질 30 mg을 투여 후와 솔리페나 10 mg으로 도네페질 40mg의 후 ofdonepezil 피크 플라즈마 (최대 허용) 농도.
- [1030] 제목 (F). 28 세, 체중 57kg. 솔리페나의 경우 givenwith 10 mg의 위약 솔리페나로 주어 도네페질 10mg의 경우 대상은 5 mg을 ofdonepezil의 복용량을 허용. 도네페질 givenwith 위약 솔리페나 5 mg에 더 이상 반응은 없었다. 현기증을 완화하기 위해 제한되었다 ofsolifenacin 10 mg으로 주어진 도네페질 10mg의에서 이상 반응. 도네페질 withplacebo의 솔리페나 5 mg을 투여 한 후 도네페질의 피크 플라즈마 (maximumtolerated) 농도는 8.85 NG / ml이었다고, 10 mg을 ofsolifenacin와 도네페질 10mg을 한 후 6 만점에 4 개에, 30.5 NG /이 경우 보고서 표시 ml.As했다 대상 theperipheral 항콜린과 공동 처리, 솔리페나, 안전하고 허용 administrationof thecholinesterase 억제제가 활성 솔리페나없이 주어진 때보다 AChEI의 상당히 높은 일일 복용량, 도네페질을 활성화. 5에서 (최소한) 40 mg의 원거리 및 16 mg의 평균 또는 도네페질 결합 withsolifenacin의 사실 thiscontrolled 연구에서, 여섯 명의 건강한 지원자가 허용 용량, 거의 1.7 배 최대 권장량 도네페질 제제의 투여량과 거의 2.2 배의 평균을 대조 임상 시험 (록 하트 IA, 미첼 SA, 켈리 S. 안전 및 알츠하이머 병 환자 도네페질, 리바스티그민과 갈란 타민의 내약성에 최대 허용 용량 (약 7.3 mg)을 : '실제'증거 systematicreview 미치게 Geriatr Cogn. Disord 2009; 28 (5) :. 389- 403). 실질적으로 withoutsolifenacin 주어진 도네페질의 첫 번째 참을 용량에서 부작용은 항콜린 솔리페나의 anticholinergic.In 추가, 공동 관리 따르며 주어 졌을 때, 같은 도네페질 투여에 그 초과 itsmaximum은 권장 용량에서 안전하고 참을 피크 플라즈마를 달성하기 위해 AChEI 허용 만 26 NG에 비해 49 ng / ml를, 평균 농도 / 도네페질의 mlwhen 최대 허용 용량이 위약 solifenacin.Peak 도네페질 수준으로 주어졌다 따라서 결합된 치료를 일부 2.6 배 증가했다. drugdose - 모두 AChEIs을 위한 플라즈마 수준의 관계 (용량 비례)은 관련 용량 범위에서 reportedlylinear 있다. 따라서 peripheralanticholinergic 및 AChEI의병용은 다시 안전하게 인체에 AChEI 농도를 순환 상당한 increase인 피크 수 있도록 표시된다. 여러 동물 및 인간 연구 안전하게 투여함으로써 AChEI 노출 알츠하이머 형 환자 자신 cognitivebenefit를 증가 할 것으로 예상 될 수 increasethe하는 능력에서 previouslycited 결과에 기초 치매.
- [1031] 표 1은 MTD 및 상기 여섯 적힌 플라즈마 도네페질 농도를 요약 대상.



표 1

Table 1

Maximum Tolerated Dose (MTD) and Plasma Concentrations of Donepezil (Donep) Given Alone (MTD-1) or with Solifenacin (Solif) 10 mg/day (MTD-2)						
Subject No.	MTD-1 Donep alone	MTD-2 Donep + Solif	Ratio MTD-2/MTD-1	Donep Plasma Concentr. (ng/ml)		Ratio of Concentr.
				MTD-1	MTD-2	
(a)	5	10	2.0	9.7	28.9	2.98
(b)	5	15	3.0	7.11	36.5	5.13
(c)	5	5	1.0	7.8	9.31	1.19
(d)	15	15	1.0	41.7	48.9	1.17
(e)	30	≥40	≥1.4	77.5	>140	>1.81
(f)	5	10	2.0	8.85	30.5	3.45

[1032]

[1033]

대상 2, (c) 및 (d)에서, 함께 또는없이 솔리페나 도네페질 MTD는 변경되지 않았고 도네페질 혈장 농도는 솔리페나하고 만 itsadministration 후 20 %만큼 증가하였다.다른 과목에있어서, 도네페질 / 솔리페나 조합 afteradministration는 thedonepezil MTD의 33-300% 증가의 투여량은 AChEI 증가 상기 경우 AChEI 혈장 농도가 현저하게 증가한다는 thusconfirming, 혈장 농도의 80 % -500 %의 증가를 유도.

실시예 9

[1034]

(a) 단위 투여 형태는 솔리페나신 숙시네이트 10 mg 및 10 mg의 돔페리돈이 함유되도록 되어 GB 1,254,580에 기재된 바와 같이 캡슐 분포 돔페리돈 제제화의 제약 캐리어 10 mg을 함유하는 약학적 캐리어와 제형 솔리페나신 숙시네이트 10 mg의 정제를 함유하는 정제 준비하였다. (b)와 동일한 방식으로, 단위 투여 형태는 약학적 캐리어 및 솔리페나신 숙시네이트 10 mg의 약학적 캐리어와 제형화되는 것을 특징으로 한 태블릿 제형화된온단세트론 염산염 이수화 5 mg이 제조되는 하나의 태블릿을 포함한 캡슐 이루어지는. (C) 유사하게, 캡슐 각각 함유 필름 코팅된 그라니세트론 염산염 1.12 mg의 약학 캐리어 및 약학적 캐리어와 제형화된솔리페나신 숙시네이트 10 mg이 제조되는 것을 특징으로하는 1 개의 정제를 제형화되는 것을 특징으로하는 정제.의 (d)로 이루어진 단위 투여 형 유사 캡슐의 메토클로프라미드 10 mg을, 염산염일 수화물로서, 솔리페나신 숙시네이트 10 mg의 약학적 캐리어로 제형화되는 약학적 캐리어와 1 개의 정제로 제형화되는 것을 특징으로 각 태블릿 이루어진 단위 투여 형태가 제조된다. (e)에 유사하게, 캡슐로 이루어진 단위 투여 형태마다 그라니세트론 하이드로 클로라이드 1.12 mg의 의 약학 캐리어 및 약학적 캐리어와 제형화된솔리페나신 숙시네이트 10 mg이 제조되는 것을 특징으로하는 1 개의 정제를 제형화되는 것을 특징 필름코팅 정제를 포함.

실시예 10

[1035]

경구 투여용 캡슐을하기 성분을 혼합하여 제조된다 : 혼합 후 weight2,0001,178Lactose USP 7,500Colloidal 이산화 실리콘 (Aerosil )에 의해 IngredientsSolifenacin succinateMetoclopramide 염산염의 monohydrateParts 을, 혼합물을 두 조각의 경질 젤라틴 andintroduced 40 메쉬 스크린을 통해 스크리닝 (일 염산염일 수화물) 10 mg을 ofmetoclopramide 및 솔리페나 succinate.Similarly 20 mg을 함유하는 캡슐 제 3 호, 솔리페나신 숙시네이트 15 mg 내지 (일 염산염일 수화물) 10 mg을 함유하는 메토클로프라미드의 캡슐을 준비한다.

실시예 11

[1036]

GB 1254580에서 기술된 바와 같이 약학적 캐리어 및 약학적 캐리어와 제형화 라니 세트론 하이드로 클로라이드 2 mg을 함유하는 정제로 제형글리코피로니움 브로마이드 2 mg을 함유하는 IR 경구 투여용 정제는 캡슐에 분포 단위 투여 형태는글리코피로니움 브로마이드 2 mg을 함유하도록 및 그라니세트론 하이드로 클로라이드 2 mg을.

실시예 12

[1037]

경구 투여용 캡슐은 하기 성분을 혼합함으로써 제조된다:

[1038]	성분	중량부
[1039]	트로스피움	2,000
[1040]	온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트	1,000
[1041]	락토세 USP	7,500
[1042]	콜로이드성 실리콘 디옥사이드	50

[1044] 위 성분을 혼합한 후, 혼합물을 40 메쉬 스크린으로 스크린하고, 온단세트론(하이드로클로라이드 디하이드레이트) 8 mg과 트로스피움 클로라이드 20mg 을 함유하는 두 조각 경질 젤라틴 캡슐에 도입된다.

### 실시예 13

[1045] 경구 투여용 캡슐이 다음 성분을 혼합하여 제조된다:

[1046]	성분	중량부
[1047]	트로스피움 클로라이드	4,000
[1048]	그라니세트론 클로라이드	112
[1049]	락토세 USP	7,500
[1050]	콜로이드성 실리콘 디옥사이드(Aerosil®)	88

[1051]

[1052] 혼합한 후, 혼합물을 40 메쉬 스크린으로 스크린하고, 트로스피움 클로라이드 40 mg과 그라니세트론 클로라이드 1mg을 함유하는 두 조각 경질 젤라틴 캡슐에 도입된다.

[1053] 모든 참고문헌, 특허 출원, 및 여기서 인용된 특허를 포함하는 모든 참고문헌들은 각 참고문헌이 각각 그리고 구체적으로 참고로 통합되는 것으로 나타나고 전체로 정해지는 한, 동일한 정도로 참고로 통합된다.

[1054] 본 발명을 설명하는 본문에서 용어 "하나" 및 "하나" 및 "상기" 및 유사한 지시어의 사용은 달리 나타내지 않는 한, 단수 및 복수를 커버하는 것으로 해석되어야 한다. "포함하는" "가지는" 및 "함유하는", "구비"라는 용어는 달리 언급하지 않는 한 (즉, 즉, "포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다") 개방적인 용어로 해석되어야 한다.