

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0013293
(43) 공개일자 2025년01월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) **A61K 47/12** (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) **A61K 47/34** (2017.01)
A61K 9/10 (2006.01) **A61P 25/18** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7000920(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년03월30일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2023-7040260
원출원일자(국제) 2016년03월30일
심사청구일자 2023년11월22일
(85) 번역문제출일자 2025년01월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/024841
(87) 국제공개번호 WO 2016/164218
국제공개일자 2016년10월13일
(30) 우선권주장
62/144,054 2015년04월07일 미국(US)
62/162,596 2015년05월15일 미국(US)
- (71) 출원인
잔센파마슈티카엔.브이.
벨기에왕국비-2340-비어스투른호우트세베그30
- (72) 발명자
고팔 스리하리
미국 08560 뉴저지주 타이터스빌 트랜턴-하버턴
로드 1125
라벤스티즌 파울린 게라르다 마리아
벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한성

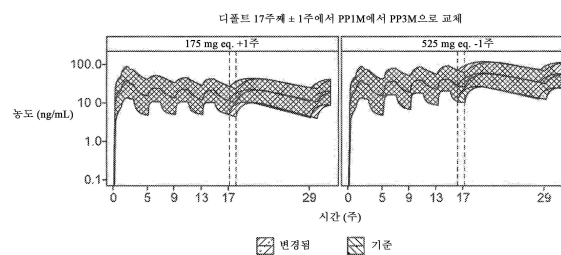
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 장기간 작용형 주사용 팔리페리돈 에스테르에 대한 누락된 용량에 대한 투여 계획

(57) 요약

본 출원은 정신과 치료를 필요로 하는 환자가 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 제형으로 치료 중이고 상기 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 제형의 다음 스케줄 용량을 취하지 못한 경우, 상기 환자를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/34 (2013.01)
A61K 9/0024 (2013.01)
A61K 9/10 (2013.01)
A61P 25/18 (2018.01)

(72) 발명자

루스수 알베르토

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30

삼타니 마헤시 나레인

미국 08869 뉴저지주 라리탄 루트 202 920

명세서

청구범위

청구항 1

3개월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포(depot)로 치료되어 온 정신과 치료를 필요로 하는 환자가 9개월 또는 더 긴 기간 동안 상기의 3개월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 다음 스케줄의 유지 용량을 누락한 경우, 상기 환자에게 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포를 투여하기 위한 투여 계획(dosing regimen)으로서,

- (1) 매월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 150 mg eq.의 제1 재개시 부하 용량을 상기 환자의 삼각근(deltoid muscle)에 근육내 투여하는 단계;
- (2) 상기 제1 재개시 부하 용량의 투여 후 약 4일째 내지 약 12일째에 매월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 100 mg eq.의 제2 재개시 부하 용량을 상기 환자의 삼각근에 근육내 투여하는 단계;
- (3) 상기 제2 재개시 부하 용량의 투여 후 약 23일째 내지 약 37일째에 매월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 50 mg eq. 내지 약 150 mg eq.의 제1 재개시 유지 용량을 상기 환자의 삼각근 또는 둔근(gluteal muscle)에 근육내 투여하는 단계;
- (4) 상기 제1 유지 추가 용량의 투여 후 약 23일째 내지 약 37일째에 매월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 약 50 mg eq. 내지 약 150 mg eq.의 제2 재개시 유지 용량을 상기 환자의 삼각근 또는 둔근에 근육내 투여하는 단계;
- (5) 상기 제2 유지 용량의 투여 후 약 23일째 내지 약 37일째에 매월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 약 50 mg eq. 내지 약 150 mg eq.의 제3 재개시 유지 용량을 상기 환자의 삼각근 또는 둔근에 근육내 투여하는 단계; 및
- (6) 매월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트의 상기 제3 유지 용량의 투여 후 약 23일째 내지 약 37일째에 약 175 mg eq. 내지 약 525 mg eq.의 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 제형을 상기 환자의 삼각근 또는 둔근에 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 투여 계획.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액 제형의 치료를 누락한 환자를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 항정신병 의약은 정신분열병, 분열정동형 장애, 및 정신분열형 장애의 치료에서 중심이다. 항정신병제는 1950년대 중반에 최초로 도입되었다. 이들 전형적인 또는 1세대 약물은 통상 정신분열병의 양성 증상을 조절함에 있어서는 효과적이지만, 당해 질병과 관련된 인지 손상 또는 음성 증상을 완화시키는 데는 덜 효과적이다. 리스페리돈 및 올란자핀으로 대표되는 비전형 항정신병제 또는 2세대 약물이 1990년대에 개발되었으며, 이것은 일반적으로 정신분열병과 관련된 양성 및 음성 증상 둘 모두에 대한 유효성을 특징으로 한다.

[0003] 팔리페리돈 팔미테이트는 팔리페리돈 (9-하이드록시-리스페리돈)의 팔미테이트 에스테르이며, 2세대의, 비전형 항정신병 약물의 특징적인 도파민 D₂ 및 세로토닌 (5-하이드록시트립타민 유형 2A) 길항작용을 나타내는 모노아민성(monoaminergic) 길항제이다. 팔리페리돈 (9-OH 리스페리돈)은 리스페리돈의 주요 활성 대사물이다. 정신분열병의 치료 및 효과 유지를 위하여 정제 제형으로서, 연장-방출(extended-release) (ER) 삼투압 제어 방출 경구 전달 (OROS) 팔리페리돈이 미국 (U.S.)에서 판매된다.

[0004] 매 3개월마다 1회의 팔리페리돈 팔미테이트가 정신분열병 및 항정신병 의약으로 통상 치료되는 다른 관련 질병의 치료를 위하여 장기간 작용형, 근육내(i.m.), 주사용 수성 나노현탁액으로서 개발되고 있다. 극히 낮은 용해성으로 인해, 팔리페리돈 에스테르, 예컨대 팔리페리돈 팔미테이트는 i.m. 주사 후 서서히 용해된 후, 팔리

페리돈으로 가수분해되고 전신 순환에 이용가능하게 된다.

[0005] 정신 질환(mental illness)을 가진 많은 환자는 이용가능한 경구용 항정신병 의약으로 증상 안정성을 달성하지 만; 최대 75%가 매일의 경구 치료 계획을 준수하는 데 어려움을 겪는 것으로, 즉, 준수 문제를 갖는 것으로 추 정된다. 준수(adherence)에 관한 문제는 종종 증상의 악화, 최적에 못 미치는 치료 반응, 빈번한 재발 및 재입 원, 및 재발 및 사회심리적 요법으로부터 이득을 얻지 못하는 무능을 초래한다. 월 1회 팔리페리돈 팔미테이트 주사제가 팔리페리돈의 지속적인 혈장 농도를 제공하기 위해 개발되어 왔으며, 이것은 투여에서의 순응성을 크 게 향상시킬 수 있다. 수성 나노현탁액으로서 제형화된 팔리페리돈 팔미테이트가 미국 특허 제6,077,843호 및 제6,555,544호에 기재되어 있다. 게다가, 환자를 치료하기 위한 팔리페리돈 팔미테이트의 투여 계획(dosing regimen)이 미국 특허 출원 공개 제20090163519호에 개시되어 있다.

[0006] 팔리페리돈 팔미테이트는 주사에 의해 투여되는 비정형 항정신병 약물이다. 원래의 팔리페리돈 팔미테이트 제 형은 월 1회 항정신병제였으며, 수많은 나라에서 성인의 정신분열병 치료에 대해 승인되었다. 월 1회 팔리페리 돈 팔미테이트의 급성 및 지속 효능 및 내약성 프로파일이 총 3800명 초과와 환자에 대한 임상 연구에서 입증되 어 있다. 증상의 급성 악화에 대해 초기에 반응한 환자에서의 월 1회 팔리페리돈 팔미테이트에 의한 연속 치료 는 플라세보에 무작위 배정된 환자와 비교하여 재발 위험에 있어서 거의 4배의 감소를 가져왔다. 최근 개발된 3개월 제형은 실질적으로 더 긴 투여 간격을 제공한다: 매 3개월마다 1회 주사가 투여된다. 이러한 연장된 투 여 간격은 현재 이용가능한 장기간 작용형 주사용 제형보다 비준수에 대한 더 적은 기회 가능성을 제공하며, 이 에 따라 정신분열병을 갖는 환자에서 치료적 미만의 혈장 농도 및 그와 관련된 부정적인 귀결의 결과로서의 재 발 위험을 감소시킨다.

[0007] 매 3개월마다 또는 매 12주 (± 3주) 또는 13주 ±2마다 1회 투여되는 약물에 대한 경우에도, 시기에 있는 환자 는 그의 의약의 용량을 누락한다. 결과적으로, 규칙적으로 스케줄링된 의약 용량을 누락한 환자에 대해 투여 계획을 재개시할 필요성이 있다. 따라서, 본 발명의 목적은 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 연장-방출 주사용 현 탁액의 3개월 (± 2주) 용량을 누락한, 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 팔리페리돈 팔미테이트의 투여 계획 을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 일 실시 형태에서, 3개월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포(depot)로 치료되어 온 정신과 치료를 필요로 하는 환자가 약 4개월 내지 약 9개월 (예를 들어, 4개월 이상 그러나 9개월 이하를 포함함)의 기간 동안 상기의 3개월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 다음 스케줄의 유지 용량을 누락한 경우, 상기 환자에게 주 사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포를 투여하기 위한 투여 계획을 제공하며, 상기 투여 계획은

[0009] (1) 1일째에 매일 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 제1 재개시 부하 용량을 상기 환자의 삼각근(deltoid muscle)에 근육내 투여하는 단계;

[0010] (2) 상기 제1 재개시 부하 용량의 투여 후 약 8일째 ±4 (예를 들어, 4일째 내지 약 12일째)에 매일 주사용 팔 리페리돈 팔미테이트 데포의 제2 재개시 용량을 상기 환자의 삼각근 또는 둔근(gluteal muscle)에 근육내 투여 하는 단계; 및

누락된 PP3M 용량	PP1M 을 2 회 용량으로 투여함(삼각근 내로)	이어서, PP3M 을 투여함 (삼각근 * 또는 둔근 내로)	
	제 1 재개시 용량	제 2 재개시 용량	유지 용량
175 mg eq.	50 mg eq.	50 mg eq.	175 mg eq.
263 mg eq.	75 mg eq.	75 mg eq.	263 mg eq.
350 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg eq.	100 mg eq.	525 mg eq.

[0011]

[0012] (3) 매일 주사용 팔리페리돈 팔미테이트의 상기 제2 재개시 용량의 투여 후 약 30일째 ±7 (예를 들어, 23일째 내지 약 37일째)에 약 175 mg eq. 내지 약 525 mg eq. 범위의 재개시 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 제형을 상기 환자의 삼각근 또는 둔근에 근육내 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 3개월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포로 치료되어 온 정신과 치료를 필요로 하는 환자가 9개월 초과와 기간 동안 상기의 3개월 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 다음 스케줄의 유지 용량을 누락한 경우, 상기 환자에게 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포를 투여하기 위한 투여 계획을

제공하며, 상기 투여 계획은

- [0014] (1) 매일 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 150 mg eq.의 제1 재개시 부하 용량을 상기 환자의 삼각근에 근육내 투여하는 단계;
- [0015] (2) 상기 제1 재개시 부하 용량의 투여 후 약 4일째 내지 약 12일째에 매일 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 100 mg eq.의 제2 재개시 부하 용량을 상기 환자의 삼각근에 근육내 투여하는 단계;
- [0016] (3) 상기 제2 재개시 부하 용량의 투여 후 약 23일째 내지 약 37일째에 매일 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 50 mg eq. 내지 약 150 mg eq.의 제1 재개시 유지 용량을 상기 환자의 삼각근 또는 둔근에 근육내 투여하는 단계;
- [0017] (4) 상기 제1 유지 추가 용량의 투여 후 약 23일째 내지 약 37일째에 매일 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 약 50 mg eq. 내지 약 150 mg eq.의 제2 재개시 유지 용량을 상기 환자의 삼각근 또는 둔근에 근육내 투여하는 단계;
- [0018] (5) 상기 제2 유지 용량의 투여 후 약 23일째 내지 약 37일째에 매일 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 데포의 약 50 mg eq. 내지 약 150 mg eq.의 제3 재개시 유지 용량을 상기 환자의 삼각근 또는 둔근에 근육내 투여하는 단계; 및
- [0019] (6) 매일 주사용 팔리페리돈 팔미테이트의 상기 제3 유지 용량의 투여 후 약 23일째 내지 약 37일째에 약 175 mg eq. 내지 약 525 mg eq.의 상기 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 제형을 상기 환자의 삼각근 또는 둔근에 근육내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0020] 추가의 유지 용량이 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 제형의 재투여 전에 투여될 수 있다 (예를 들어, 제4 유지 용량, 제5 유지 용량).
- [0021] 본 발명의 이러한 목적 및 기타 목적과 이점은 본 출원의 검토로부터 이해될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 디폴트 17주째 $\pm$ 1주에서 PP1M에서 PP3M으로의 교체를 예시한다.
 도 2a 및 도 2b는 규칙적으로 스케줄링된 12주 투여 간격 주위의 투여 창(dosing window)을 예시한다. (a) 525 mg eq. PP3M, (b) 175 mg eq. PP3M의 규칙적으로 스케줄링된 주사 전의 투여의 모델링된 결과의 그래프.
 도 3은 PP1M 및 PP3M 투여 계획에 대한 투여 창을 예시한다.
 도 4a 내지 도 4c는 PP3M (525 mg eq.)의 예측된 혈장 농도를 예시한다. (a) 4개월 미만, (b) 4 내지 9개월, (c) 9개월 초과 동안 누락된 용량의 모델링된 결과의 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 활성 성분 팔리페리돈의 에스테르인 항정신병 의약이다. 팔리페리돈은 정신병의 치료에 효과적이며, 정신분열병 및 분열정동형 장애를 치료하는 데 사용되어 왔다. 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 정신분열병 및/또는 분열정동형 장애를 포함하지만 이로 한정되지 않는 정신병적 장애의 치료에 적합하다. 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액 (예를 들어, INVEGA SUSTENNA[®])으로 수개월 동안 적절하게 치료된 환자에게 투여될 것이 권장되고, 그것은 적어도 4개월 동안이 권장된다.
- [0024] 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 바람직하게는, 환자에게 3개월 투여 간격에 걸쳐 팔리페리돈의 지속된 치료적 농도를 제공하기 위하여, 일반적으로 약 250 mg 내지 약 900 mg 범위의 팔리페리돈 팔미테이트의 적절한 용량의 팔리페리돈 팔미테이트로 제공될 것이다. 바람직하게는, 근육내 주사용 수성 연장-방출 현탁액은 약 273 mg, 410 mg, 546 mg, 및 819 mg의 팔리페리돈 팔미테이트의 용량 강도로 제공된다. 이러한 약물 생성물은 활성 모이어티(active moiety), 팔리페리돈으로 가수분해되어, 각각 175 mg eq., 263 mg eq., 350 mg eq., 및 525 mg eq의 팔리페리돈의 용량 강도가 된다. 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 바람직하게는 175 mg eq. (0.875 mL), 263 mg eq. (1.315 mL), 350 mg eq. (1.75 mL), 또는 525 mg eq. (2.625 mL)의 팔리페리돈 (273 mg, 410 mg, 546 mg, 또는 819 mg의 팔리페리돈 팔미테이트로서) 현탁액으로 미리 충전되고, 플런저 스톱퍼 및 팁 캡 (브로모부틸 고무), 백스톱, 및 2가지 유형의 구매가능한 바늘 -

벽이 얇은 22G, 1½-인치 안전 바늘 및 벽이 얇은 22G, 1-인치 안전 바늘 - 을 구비한 사전충전형 주사기 (환형-올레핀-공중합체) 내에 제공된다.

[0025] 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 단지 근육내 사용으로만 의도된다. 임의의 다른 경로로 투여되지 않을 것이 권장되지 않는다. 혈관 내로의 부주의한 주사를 피하도록 조심해야 한다. 용량은 단회 주사로 투여되어야 하며; 분할 주사로 투여되어서는 안 되는데, 이것은 방출 프로파일을 변화시킬 것이고 임상 시험에서 연구되어 있지 않기 때문이다. 주사는 삼각근 또는 둔근 내로 깊숙이, 서서히 투여되는 것이 바람직하다. 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 폐색(blockage) 위험을 감소시키기 위하여 단지 얇은 벽 바늘만을 사용하여 투여되는 것이 바람직하다.

[0026] 삼각근 주사

[0027] 현재, 삼각근 내로의 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액의 투여에 대해 권장된 바늘 크기는 환자의 체중에 의해 결정된다:

[0028] • 체중이 90 kg 미만인 환자의 경우, 1-인치, 22 게이지 얇은 벽 바늘이 권장된다.

[0029] • 체중이 90 kg 이상인 환자의 경우, 1½-인치, 22 게이지 얇은 벽 바늘이 권장된다.

[0030] 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 삼각근의 중앙 내로 투여되는 것이 현재 바람직하다. 또한, 삼각근 주사는 두 삼각근 사이에서 교대로 실시되어야 하는 것이 바람직하다.

[0031] 둔근 주사

[0032] 현재, 둔근 내로의 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액의 투여에 대해 바람직한 바늘 크기는 환자 체중 관계 없이 1½-인치, 22 게이지 얇은 벽 바늘이다. 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 둔근의 상외측 사분면 내로 투여되는 것이 바람직하다. 또한, 둔근 주사는 두 둔근 사이에서 교대로 실시되어야 하는 것이 바람직하다.

[0033] 불완전한 투여

[0034] 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액의 불완전한 투여를 피하기 위하여, 용량이 완전히 투여되는 것을 보장하도록, 주사기를 격렬하게 진탕하고/하거나 기계적 교반하여 현탁액의 균일한 분산물을 얻으며, 바람직하게는 현탁액을 투여 전 5분 이내에 적어도 15초 동안 격렬하게 진탕하여 균질한 현탁액을 보장하고 주사 동안 바늘이 막히지 않도록 보장할 것이 권장된다.

[0035] 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은, 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액 (예를 들어, INVEGA SUSTENNA[®])이 적어도 4개월 동안 적절한 치료로서 확립된 후에만 사용되는 것이 바람직하다. 일관된 유지 용량을 확립하기 위하여, 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액을 시작하기 전의 적어도 마지막 2회 용량의 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 투여 강도가 동일한 것이 바람직하다.

[0036] 환자에게 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액의 투여를 개시하기에 바람직한 시기는 다음 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 용량이 표 1에 나타난 바와 같이 이전 1개월 주사 용량에 기초하여 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액 용량으로 스케줄링되었을 때이다. 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 다음 스케줄의 팔리페리돈 팔미테이트 1개월 용량의 매월 시점의 최대 약 7일 전이나 후에 투여될 수 있다.

[0037] [표 1]

승수(Multiplier)로서 3.5를 사용하여 마지막 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액 (INVEGA SUSTENNA®) 용량의 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액 (INVEGA TRINZA™) 용량으로의 전환

마지막 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액 용량이 대략 아래의 용량인 경우:		대략 아래의 용량으로 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액을 개시한다:
50 mg eq.	→	175 mg eq.
75 mg eq.	→	263 mg eq.
100 mg eq.	→	350 mg eq.
150 mg eq.	→	525 mg eq.

39 mg의 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액으로부터의 전환은 연구하지 않았다.

[0038]

[0039] 초기 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액에 후속하여, 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액은 매 3개월마다 투여되어야 한다. 필요하다면, 개별 환자 내약성 및/또는 효능에 기초하여 273 mg 내지 819 mg 범위 내의 증분으로 매 3개월마다 용량 조정이 이루어질 수 있다. 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액의 장기간 작용 성질로 인해, 조정된 용량에 대한 환자의 반응은 수개월 동안 뚜렷하지 않을 수 있다.

[0040] **누락된 용량**

[0041] 투여 창

[0042] 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액의 용량이 누락되는 것을 피해야 한다. 그러나, 예외적인 경우로, 3개월 시점의 최대 약 2주 전이나 후에 환자에게 주사가 제공될 수 있다.

[0043] 마지막 주사 이후로 3½개월 초과 및 4개월 미만으로 누락된 용량

[0044] 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액의 마지막 주사 이후로 3½개월 초과(그러나 최대 4개월 미만)로 경과하였다면, 이전에 투여된 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액 용량이 가능한 한 곧바로 투여되고, 이어서 이 용량에 후속하여 3개월 주사를 계속 진행해야 한다.

[0045] 마지막 주사 이후로 4개월 이상 내지 최대 9개월의 누락된 용량

[0046] 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액의 마지막 주사 이후로 4 내지 9개월이 경과되었다면, 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액의 다음 용량을 투여하지 않는다. 대신에, 표 2에 나타난 재개시 계획을 사용한다.

[0047] [표 2]

3개월 연장-방출 주사용 현탁액 용량을 4개월 이상 내지 최대 9개월 누락한 후의 재개시 계획				
마지막 3개월 연장-방출 주사용 현탁액 용량	PPIM을 2회 용량으로 1주간격을 두고 투여함(삼각근 내로)		이어서, 3개월 연장-방출 주사용 현탁액 용량을 투여함(삼각근 ^a 또는 둔근 내로)	
	1일째	8일째	8일째 후 1개월	
175 mg eq.	50 mg eq.	→ 50 mg eq.	→	175 mg eq.
263 mg eq.	75 mg eq.	→ 75 mg eq.	→	263 mg eq.
350 mg eq.	100 mg eq.	→ 100 mg eq.	→	350 mg eq.
525 mg eq.	100 mg eq.	→ 100 mg eq.	→	525 mg eq.

^a 체중에 기초한 삼각근 주사 바늘 선택에 대한 사용에 관해서는 설명서를 참조한다.

[0048]

[0049] 마지막 주사 이후로 9개월 초과로 누락된 용량

[0050] 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액의 마지막 주사 이후로 9개월 초과로 경과되었다면, 제품에 대한 처방 정보에 기재된 바와 같이 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액에 의한 치료를 재개시한다. 이어서, 환자가 적어도 4개월 동안 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액으로 적절하게 치료된 후에, 3개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액이 재개될 수 있다.

[0051] **1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액 투여**

- [0052] INVEGA SUSTENNA[®] 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액에 대해 공개된 US 약물 라벨은 다양한 용량으로의 그러한 제품에 대한 적절한 투여 설명서를 제공한다. 이러한 투여 계획은 또한 1개월 지속 방출 제형으로 팔리페리돈 팔미테이트 에스테르로서 팔리페리돈을 사용하여 정신과 환자를 치료하기 위한 미국 특허 출원 공개 제20090163519호에 대체로 기재되어 있다. 팔리페리돈의 치료적 혈장 수준을 달성하기 위하여, 치료 1일째에 팔리페리돈 팔미테이트의 제1 용량을 제공하고, 그 후에 치료 4일째 내지 12일째 (그리고 바람직하게는, 약 6일째 내지 10일째)에 제2 용량을 제공하고, 이어서 치료를 시작한 지 29일째 내지 약 43일째 (그리고 바람직하게는 약 33일째 내지 약 39일째)에 제3 용량을 제공하도록 환자에게 투여된다. 환자에게 1일째에 제1 용량이, 제1 용량 후 8일째에 제2 용량이, 그리고 제1 용량 후 36일째에 제3 용량이 투여되는 것이 바람직하다. 처음 2회 용량은 삼각근에 주사되어야 한다. 이후에, 팔리페리돈 팔미테이트는 대략 월 1회 (예를 들어, 매 4주마다 1회) 주사에 의해 투여될 수 있다. 팔리페리돈의 잠재적인 치료적 혈장 수준이 달성됨을 확실히 하기 위하여, 팔리페리돈 팔미테이트 에스테르로서 팔리페리돈 약 150 mg-eq.의 적어도 제1 부하 용량이 치료 1일째에 투여될 수 있다. 팔리페리돈의 잠재적인 치료적 혈장 수준이 환자에 의해 달성됨을 추가로 확실히 하기 위하여, 팔리페리돈 팔미테이트 에스테르로서 팔리페리돈 약 100 mg-eq. 내지 약 150 mg-eq. 범위의 제1 부하 용량 및 제2 부하 용량이 투여될 수 있다. 혈장 중 치료적 수준을 유지하기 위하여, 이후의 후속 용량 또는 개월당 약 25 mg-eq. 내지 150 mg-eq. 범위의 유지 용량이 투여될 수 있다. 유지 용량은 삼각근 또는 둔근 내로 근육내 투여될 수 있으며, 둔근이 바람직하다. 당업자는 유지 용량이 환자 상태, 예컨대 의약에 대한 반응 및 신장 기능을 고려하여 상향 또는 하향 조절될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0053] 모델은 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액에 대한 유지 투여 계획의 유지 용량 및 제2 부하 용량의 지속기간에 유연성이 있을 수 있음을 나타내었다. 예를 들어, 제2 부하 용량은 제1 부하 용량의 투여 후 약 8일째 ± 4일 (또는 약 1주 ± 4일)의 지속기간 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 제2 부하 용량은 초기 투여의 제1 부하 용량 후 약 4일째 내지 약 12일째에 투여될 수 있다. 유사하게, 유지 용량은 제1 부하 용량의 투여 후 약 30일째 ± 7일의 지속기간 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 유지 용량은 초기 투여의 제2 부하 용량의 투여 후 약 23일째 내지 약 37일째에 투여될 수 있다. 유연성 있는 투여 시기(administration timing)는 치료 유효성에 영향을 주지 않고서 스케줄링된 치료의, 짧은 창 이내에서의, 그의 용량을 누락하였거나 초기 투여를 필요로 할 수 있는 환자에 대한 추가의 치료 이득을 제공한다.
- [0054] 모델 또는 시뮬레이션은 또한 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액이 삼각근 또는 둔근 내로 근육내 주사에 의해 투여될 수 있음을 나타낸다. 개시 계획의 제1 및 제2 부하 용량은 삼각근에 투여될 수 있고, 유지 계획의 유지 용량은 삼각근 또는 둔근에 투여될 수 있다. 삼각근 내로의 주사는 환자의 체중에 기초하여 1-인치 23-게이지 (G) 또는 1.5-인치 22-G 바늘에 의해 전달될 수 있다. 체중이 약 90 kg 또는 200 lb 미만인 환자의 경우에는, 1-인치 23-G 바늘이 투여에 사용될 수 있고, 체중이 약 90 kg 또는 200 lb 이상인 환자의 경우에는, 1.5-인치 22-G 바늘이 투여에 사용될 수 있다. 둔근 내로의 주사는 모든 체중에 대하여 1.5-인치 22-G 바늘에 의해 전달될 수 있다.
- [0055] 예로서, 환자에 대해 다른 주사용 항정신병 약물에서 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액으로 교체하도록 투여 계획이 제공되는데, 상기 투여 계획은 팔리페리돈 팔미테이트의 약 234 mg의 제1 부하 용량을 삼각근 내로 투여하는 단계를 포함하는 초기 투여 계획 및 제1 부하 용량의 투여 후 약 23일째 내지 약 37일째에 팔리페리돈 팔미테이트의 약 39 내지 약 234 mg의 매달 유지 용량을 삼각근 또는 둔근 내로 투여하는 단계를 포함하는 유지 계획을 포함한다.
- [0056] 경구 항정신병 약물을 이전에 제공받은 환자의 경우, 1개월 팔리페리돈 팔미테이트 연장-방출 주사용 현탁액으로의 교체 치료는 초기 투여 계획 및 매달 투여 계획을 포함할 수 있다. 초기 투여 계획은 1개월 팔리페리돈 팔미테이트의 제1 부하 용량을 투여하는 단계 및 1개월 팔리페리돈 팔미테이트의 제2 부하 용량을 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 유지 투여 계획은 1개월 팔리페리돈 팔미테이트의 유지 용량을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이전의 경구 항정신병제는 교체 치료의 개시 시점 또는 1개월 팔리페리돈 팔미테이트의 제1 부하 용량의 투여 시점에서 중단될 수 있다.
- [0057] 매달 유지 용량은 환자 상태 및/또는 질병 중증도에 기초하여 결정될 수 있다. 바람직한 제1 부하 용량은 약 156 mg 내지 약 234 mg 범위, 그리고 더 바람직하게는 약 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트일 수 있다. 바람직한 제2 부하 용량은 약 78 mg 내지 약 156 mg의 범위, 그리고 더 바람직하게는 약 156 mg일 수 있다. 바람직한 매달 유지 용량은 약 39 내지 약 234 mg 범위, 그리고 더 바람직하게는 약 117 mg일 수 있다. 후속으로, 환자 내약성 및/또는 약물 효능에 기초하여, 유지 용량은 최적의 치료 유효성을 달성하도록 매달 추가로 조정될 수

있다. 팔리페리돈 팔미테이트의 연장-방출 특성으로 인한 용량 조정의 완전한 효과를 보장하기 위하여, 환자는 수개월 동안 모니터링될 수 있다.

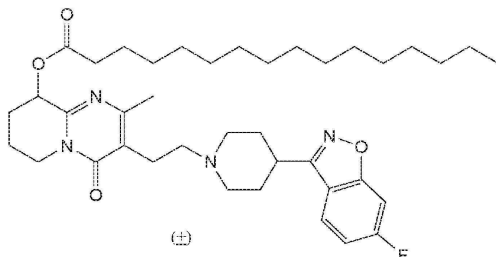
[0058] 약동학적 시뮬레이션에 기초하여, 경구 정제의 팔리페리돈에 대해 이전에 안정화된 환자는 팔리페리돈 팔미테이트의 매달의 근육내 주사에 의한 유지 치료 동안 유사한 팔리페리돈 안정-상태 노출을 달성할 수 있다. 예를 들어, 약 3 mg의 경구 팔리페리돈에 대해 안정화된 환자는 약 39 mg 내지 약 78 mg의 팔리페리돈 팔미테이트의 근육내 주사에 대해 유사한 팔리페리돈 안정-상태 노출을 달성할 수 있다. 유사하게, 약 6 mg 및 약 12 mg의 경구 팔리페리돈에 대해 안정화된 환자는 각각 약 117 mg 및 약 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트의 근육내 주사에 대해 유사한 팔리페리돈 안정-상태 노출을 달성할 수 있다. 따라서, 유지 계획 동안, 경구 정제의 팔리페리돈에 대해 이전에 안정화된 환자에게 경구 팔리페리돈의 안정화된 용량에 상응하는 주사용 제형 내의 적절한 용량의 팔리페리돈 팔미테이트가 투여될 수 있다.

[0059] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "안정화된 용량"은 확립된 투여 계획에 따라 투여되는 용량을 지칭한다. 바람직하게는, 안정화된 용량은 누락된 용량 전의 매달 유지 투여 계획의 유지 용량일 수 있다.

[0060] 또한, 본 명세서에 사용되는 용어 "재개시 계획의 제1 부하 용량", "재개시 계획의 제1 용량", "제1 재개시 용량" 또는 이들의 변형은 환자가 치료에 복귀될 때 1일째에 투여되는 용량을 지칭한다. 유사하게, 용어 "재개시 계획의 제2 부하 용량", "재개시 계획의 제2 용량", "제2 재개시 용량" 또는 이들의 변형은 치료 1일째 후 1주 후에 투여되는 용량을 지칭하며; 용어 "재개시 계획의 유지 용량", "재개시 유지 용량" 또는 이들의 변형은 치료 8일째 후에 매달 투여되는 용량을 지칭한다.

[0061] 연장-방출 주사용 현탁액 제형

[0062] 팔리페리돈 에스테르는 벤즈아이소옥사졸 유도체의 화학적 부류에 속하는 정신병 약제이며, 이것은 (+)- 및 (-)- 팔리페리돈의 라세미 혼합물을 함유하며, 이는 미국 특허 제5,254,556호 (참고로 본 명세서에 포함됨)에 기재되어 있다. 팔리페리돈 팔미테이트의 화학명은 (±)-3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈아이소옥사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라하이드로-2-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9-일 헥사테카노에이트이다. 구조식은 하기와 같다:



[0063]

[0064] 팔리페리돈 에스테르는, 둘 모두가 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제5,254,556호 및 제6,077,843호에 기재된 바와 같이 주사용 투여 형태로 약제학적 부형제와 함께 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 수성 담체에서 제형화될 수 있다.

[0065] 적합한 수성 데포 제형은, 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제6,077,843호에 기재되어 있다. 3개월 제형은 평균 크기가 약 20 μm 미만 내지 약 3 μm 일 것이다. 바람직하게는, 입자들은 평균 입자 크기 (d50)가 약 10 μm 내지 약 3 μm ; 바람직하게는 약 9 μm 내지 약 4 μm 일 것이다.

[0066] 1개월 수성 제형은 바람직하게는 나노 입자 현탁액일 것이며, 여기서 나노 입자는 평균 크기가 약 2,000 nm 미만 내지 약 100 nm일 것이다. 바람직하게는 나노 입자는 약 1,600 nm 내지 약 400 nm 그리고 가장 바람직하게는 약 1,400 nm 내지 약 900 nm의 평균 입자 크기 (d50)를 가질 것이다. 바람직하게는 d90은 약 5,000 nm 미만일 것이며 더욱 바람직하게는 약 4,400 nm 미만일 것이다.

[0067] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 약 2,000 nm 미만의 유효 평균 입자 크기 (d50)는 입자의 적어도 50%가 침강장 유동 분획화(sedimentation field flow fractionation), 광자 상관 분광법 또는 디스크 원심분리와 같은 공지의 종래 기술에 의해 측정될 때 약 2,000 nm 미만의 직경을 가짐을 의미한다. 유효 평균 입자 크기를 언급한 경우, 적어도 약 90%, 예를 들어 약 5,000 nm인 것이 바람직하다. 가장 바람직하게는, 입자의 약 90%는 약 4,400 nm 미만의 크기를 갖는다.

[0068] 적합한 수성 나노입자 데포 1개월 제형은, 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제6,555,544호에 기재되어 있

다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 제형은 나노입자, 계면활성제, 현탁화제, 및 선택적으로 방부제, 완충제 및 등장화제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 성분을 포함할 것이다.

[0069] 팔리페리돈 팔미테이트 제형의 유용한 표면 개질제는 활성제의 표면에 물리적으로 접촉하지만 그에 화학적으로 결합하지는 않는 것들을 포함하는 것으로 여겨진다. 적합한 표면 개질제는 바람직하게는 공지의 유기 및 무기 약제학적 부형제로부터 선택될 수 있다. 그러한 부형제는 다양한 중합체, 저분자량 올리고머, 천연 생성물 및 계면활성제를 포함한다. 바람직한 표면 개질제는 비이온성 및 음이온성 계면활성제를 포함한다. 부형제의 대표적인 예에는 젤라틴, 카제인, 레시틴 (포스파티드), 검 아카시아, 콜레스테롤, 트래거캔스, 스테아르산, 벤즈 알코늄 클로라이드, 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로골 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예를 들어 마크로골 에테르, 예를 들어 세토마크로골 1000, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 구매가능한 TWEEN™, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 인산염, 소듐 도데실설페이트, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 비결정질 셀룰로스, 규산알루미늄산마그네슘, 트라이에탄올아민, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴록사머, 틸록사폴 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이 포함된다. 이들 부형제의 대부분은 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, published jointly by the American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, the Pharmaceutical Press, 1986]에 상세히 기재되어 있다. 표면 개질제는 구매가능하고/하거나 당업계에 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 둘 이상의 표면 개질제가 조합되어 사용될 수 있다.

[0070] 특히 바람직한 표면 개질제는 폴리비닐피롤리돈; 틸록사폴; 폴록사머, 예컨대 BASF로부터 입수가 가능한 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체인 PLURONIC™ F68, F108 및 F127; 폴록사민, 예를 들어 BASF로부터 입수가 가능한 에틸렌다이아민에 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드를 순차적으로 첨가하여 유도된 사각용성 블록 공중합체인 TETRONIC™ 908 (T908); 텍스트란; 레시틴; Cytec Industries로부터 입수가 가능한 소듐 설포석 신산의 다이옥틸 에스테르인 에어로졸 OT™ (AOT); DuPont으로부터 입수가 가능한 소듐 라우릴 설페이트인 DUPONOL™ P; Rohm and Haas로부터 입수가 가능한 알킬 아릴 폴리에테르 설포네이트인 TRITON™ X-200; ICI Speciality Chemicals로부터 입수가 가능한 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르인 TWEEN™ 20, 40, 60 및 80; 지방산의 소르비탄 에스테르인 SPAN™ 20, 40, 60 및 80; Hercules, Inc.로부터 입수가 가능한 지방산의 소르비탄 에스테르인 ARLACEL™ 20, 40, 60 및 80; Union Carbide로부터 입수가 가능한 폴리에틸렌 글리콜인 CARBOWAX™ 3550 및 934; Croda Inc.로부터 입수가 가능한 수크로스 스테아레이트 및 수크로스 다이스테아레이트의 혼합물인 CRODESTA™ F110; Croda, Inc.로부터 입수가 가능한 CRODESTA™ SL-40; 헥실테일 트라이메틸 암모늄 클로라이드 (CTAC); 소혈청 알부민 및 SA90HCO - 이는 $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ 임 - 를 포함한다. 특히 유용한 것으로 밝혀진 표면 개질제는 틸록사폴 및 폴록사머, 바람직하게는 Pluronic™ F108 및 Pluronic™ F68을 포함한다.

[0071] Pluronic™ F108은 폴록사머 338에 상응하고, 화학식 $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$ (여기서, x, y 및 z의 평균값은 각각 128, 54 및 128임)에 대체로 따르는 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체이다. 폴록사머 338의 다른 시판명은 Hodag으로부터 입수가 가능한 Hodag NONIONIC™ 1108-F, 및 ICI Americas로부터 입수가 가능한 SYNPERONIC™ PE/F108이다.

[0072] 팔리페리돈 팔미테이트 및 표면 개질제의 적절한 상대량은 다양한 파라미터에 좌우된다. 표면 개질제의 적절한 양은, 예를 들어 선택된 특정 표면 개질제, 표면 개질제가 미셀을 형성한다면 표면 개질제의 임계 미셀 농도, 항정신병제의 표면적 등에 좌우될 수 있다. 특정 표면 개질제는 바람직하게는 표면적 제곱미터당 약 0.1 내지 약 1 mg의 팔리페리돈 팔미테이트의 양으로 존재한다. 팔리페리돈 팔미테이트 (9-하이드록시리스페리돈 팔미테이트)의 경우에는 표면 개질제로서 PLURONIC™ F108을 사용하는 것이 바람직하며, 두 성분의 상대량 (w/w)은 대략 6:1이 바람직하다.

[0073] 본 발명의 입자는, 액체 분산 매체에 팔리페리돈 팔미테이트를 분산시키는 단계 및 그라인딩 매체의 존재 하에서 기계적 수단을 적용하여 항정신병제의 입자 크기를 유효 평균 입자 크기로 감소시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 입자는 표면 개질제의 존재 하에서 크기가 감소될 수 있다. 대안적으로, 입자는 마쇄 후 표면 개질제와 접촉될 수 있다.

[0074] 본 명세서에 기재된 1개월 제형을 위한 입자들을 제조하기 위한 일반적 절차는 (a) 미분화된(micronized) 형태의 팔리페리돈 팔미테이트를 얻는 단계; (b) 상기 미분화된 팔리페리돈 팔미테이트를 액체 매체에 첨가하여 프리믹스를 형성하는 단계; 및 (c) 상기 프리믹스를 그라인딩 매체의 존재 하에서 기계적 수단에 적용하여 유효

평균 입자 크기를 감소시키는 단계를 포함한다.

- [0075] 마이크로미터 크기 형태의 팔리페리돈 팔미테이트는 당업계에 공지된 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 마이크로미터 크기의 팔리페리돈 팔미테이트의 입자 크기는 체 분석에 의해 결정될 때 약 100 μm 미만인 것이 바람직하다. 마이크로미터 크기의 팔리페리돈 팔미테이트의 입자 크기가 약 100 μm 보다 크면, 팔리페리돈 팔미테이트의 입자는 100 μm 미만의 크기로 감소되는 것이 바람직하다.
- [0076] 이어서, 마이크로미터 크기의 팔리페리돈 팔미테이트는 본질적으로 불용성인 액체 매체에 첨가되어 프리믹스를 형성할 수 있다. 액체 매체 내의 팔리페리돈 팔미테이트의 농도 (중량 기준 중량 백분율)는 폭넓게 변동할 수 있으며, 선택된 항정신병제, 선택된 표면 개질제 및 다른 인자에 좌우된다. 조성물 중의 팔리페리돈 팔미테이트의 적합한 농도는 약 0.1% 내지 약 60%로 변동하며, 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 30%이며, 더 바람직하게는 대략 7% (w/v)이다. 약 100 mg eq의 팔리페리돈/ml 또는 약 156 mg의 팔리페리돈 팔미테이트/ml의 농도를 사용하는 것이 현재 바람직하다.
- [0077] 더 바람직한 절차는 유효 평균 입자 크기를 감소시키기 위하여 기계적 수단에 처하기 전에 프리믹스에 표면 개질제를 첨가하는 것을 포함한다. 표면 개질제의 농도 (중량 기준 중량 백분율)는 약 0.1% 내지 약 90%로 변동할 수 있으며, 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 80%로 변동할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 대략 7% (w/v)이다.
- [0078] 프리믹스는, 그것을 기계적 수단에 적용시켜 분산물 내의 유효 평균 입자 크기를 약 2,000 nm 미만으로 감소시킴으로써 직접 사용될 수 있다. 프리믹스는 볼 밀이 마쇄를 위해 사용될 경우 직접 사용되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 항정신병제 및, 선택적으로 표면 개질제는 적합한 교반, 예를 들어, 롤러 밀, 또는 카울스형 (Cowles type) 믹서를 이용하여, 균질한 분산물이 얻어질 때까지 액체 매체에서 분산될 수 있다.
- [0079] 항정신병제의 유효 평균 입자 크기를 감소시키기 위하여 인가되는 기계적 수단은 편리하게는 분산 밀 형태를 취할 수 있다. 적합한 분산 밀은 볼 밀, 마쇄 밀, 진동 밀, 유성 밀, 매체 밀, 예컨대 샌드 밀 및 비드 밀을 포함한다. 매체 밀은 입자 크기의 원하는 감소를 제공하기 위해 필요한 상대적으로 짧은 밀링 시간으로 인해 바람직하다. 매체 밀링의 경우, 프리믹스의 겔보기 점도는 바람직하게는 약 0.1 Pa·s 내지 약 1 Pa·s의 어느 것이다. 볼 밀링의 경우, 프리믹스의 겔보기 점도는 바람직하게는 약 1 mPa·s 내지 약 100 mPa·s의 어느 것이다.
- [0080] 입자 크기 감소 단계를 위한 그라인딩 매체는 강성 매체, 바람직하게는, 평균 크기가 약 3 mm 미만, 그리고 더 바람직하게는 약 1 mm 미만인 구형 또는 미립자 형태의 것으로부터 선택될 수 있다. 그러한 매체는 바람직하게도 더 짧은 가공 시간으로 본 발명의 입자들을 제공하고 밀링 장비에 더 적은 마모를 부여할 수 있다. 그라인딩 매체를 위한 재료의 선택은 중요하지 않은 것으로 생각된다. 그러나, 마그네시아로 안정화된 약 95% ZrO₂, 규산지르코늄, 및 유리 그라인딩 매체는 약체학적 조성물의 제조에 있어서 허용가능한 입자들을 제공한다. 추가로, 다른 매체, 예를 들어 중합체 비드, 스테인레스 강, 티타니아, 알루미늄 및 이트륨으로 안정화된 약 95% ZrO₂가 유용하다. 바람직한 그라인딩 매체는 약 2.5 g/cm³ 초과 밀도를 가지며, 마그네시아로 안정화된 약 95% ZrO₂ 및 중합체 비드를 포함한다.
- [0081] 마쇄 시간은 폭넓게 변동할 수 있으며, 구체적인 기계적 수단 및 선택된 가공 조건에 주로 좌우된다. 롤링 밀의 경우, 더 작은 크기의 입자들을 위하여 최대 2일 또는 그 이상의 가공 시간이 필요할 수 있다.
- [0082] 입자는 항정신병제를 유의하게 열화시키지 않는 온도에서 크기가 감소되어야 한다. 약 30°C 내지 약 40°C 미만의 가공 온도가 통상 바람직하다. 원한다면, 가공 장비는 종래의 냉각 장비로 냉각될 수 있다. 본 방법은 주위 온도의 조건 하에서 그리고 밀링 공정을 위해 안전하고 효과적인 가공 압력에서 편리하게 실시된다.
- [0083] 프리믹스에 존재하지 않으면, 표면 개질제는 상기 프리믹스를 위해 기재된 바와 같은 양으로 마쇄 후 분산물에 첨가되어야 한다. 그 후, 분산물은 예를 들어, 격렬하게 진탕시켜 혼합될 수 있다. 선택적으로, 분산물은, 예를 들어 초음파 전원 장치를 사용하여 초음파처리 단계에 적용될 수 있다.
- [0084] 본 발명에 따른 수성 조성물은 편리하게는 추가로 현탁화제 및 완충제, 그리고 선택적으로 방부제 및 등장화제 중 하나 이상을 포함한다. 특정 성분은 이들 작용제 중 둘 이상으로서 동시에 기능할 수 있으며, 예를 들어, 방부제와 완충제처럼 거동하거나, 또는 완충제와 등장화제처럼 거동할 수 있다.
- [0085] 본 발명에 따라 수성 현탁액에 사용하기에 적합한 현탁화제는 셀룰로스 유도체, 예를 들어 메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 키토산, 텍스트란, 젤라틴, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌- 및 폴리옥시-프로필렌 에테르이다. 바람직하게는, 소듐 카르복시

메틸 셀룰로스는 약 0.5 내지 약 2%, 가장 바람직하게는 약 1% (w/v)의 농도로 사용된다.

- [0086] 본 발명에 따른 수성 현탁액에 사용하기 위하여 열거된 계면활성제로부터 바람직한 적합한 습윤제는 소르비탄 에스테르의 폴리옥시에틸렌 유도체, 예를 들어, 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80, 레시틴, 폴리옥시에틸렌- 및 폴리옥시프로필렌 에테르, 소듐 데옥시콜레이트이다. 바람직하게는, 폴리소르베이트 20은 약 0.5% 내지 약 3%, 더 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 2%, 가장 바람직하게는 약 1.1% (w/v)의 농도로 사용된다.
- [0087] 적합한 완충제는 약산의 염이고, 분산물이 중성 내지 매우 약한 염기성 (최대 pH 값 약 8.5), 바람직하게는 약 7 내지 약 7.5의 pH 범위가 되게 하기에 충분한 양으로 사용되어야 한다. 인산수소이소나트륨 (무수물) (전형적으로 약 0.9% (w/v)) 및 인산이소나트륨 1수화물 (전형적으로 약 0.6% (w/v))의 혼합물의 사용이 특히 바람직하다. 이 완충제는 또한 분산물을 등장성으로 만들며, 그리고 또한 그 중에 현탁된 에스테르의 응집이 덜 일어나게 한다.
- [0088] 방부제는 항미생물제 및 산화방지제이며, 이들은 벤조산, 벤질 알코올, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 클로르부톨, 갈레이트, 하이드록시벤조에이트, EDTA, 페놀, 클로로크레졸, 메타크레졸, 벤즈에토늄 클로라이드, 미리스틸-감마-피콜리늄 클로라이드, 페닐제2수는 아세테이트 및 티메로살로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 특히, 최대 약 2% (w/v), 바람직하게는 최대 약 1.5% (w/v)의 농도로 사용될 수 있는 벤질 알코올이다.
- [0089] 등장화제는, 예를 들어 염화나트륨, 덱스트로스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 황산나트륨이다. 현탁액은 편리하게는 약 0% 내지 약 10% (w/v) 등장화제를 포함한다. 만니톨이 약 0% 내지 약 7%의 농도로 사용될 수 있지만, 더 바람직하게는 약 1% 내지 약 3% (w/v), 특히 약 1.5% 내지 약 2% (w/v)의 하나 이상의 전해질이 현탁액을 등장성으로 만드는 데 사용되는데, 명백하게 이온은 현탁된 에스테르의 응집을 방지하는 것을 돕기 때문이다. 특히, 완충제의 전해질은 등장화제로 작용한다.
- [0090] 주사용 데포 제형에 대한 특히 바람직한 특징은 투여의 용이성에 관련된다. 구체적으로 그러한 주사는 가능한 짧은 시간 범위 내에 가능한 한 미세한 바늘을 사용하여 가능해야 한다. 이것은 점도를 약 75 mPa·s 미만, 바람직하게는 약 60 mPa·s 미만으로 유지함으로써 본 발명의 수성 현탁액에 대해 달성될 수 있다. 그러한 점도 이하의 수성 현탁액은 둘 모두 (예를 들어, 바이알로부터) 주사기에 용이하게 흡입되고, 미세 바늘 (예를 들어, 21G 1¹/₂ 인치, 22G 2 인치, 22G 1¹/₄ 인치 또는 23G 1 인치 바늘)을 통해 주사될 수 있다. 바람직한 주사용 바늘은 22G 22G 1¹/₂ 인치 표준 벽(regular wall) 및 23G 1 인치 표준 벽 바늘이다.
- [0091] 이상적으로, 본 발명에 따른 수성 현탁액은 주사되는 부피를 최소로 유지하고 가능한 한 다른 성분을 적게 하기 위하여 용인될 수 있는 한 많은 전구약물을 포함할 것이다. 특히, 3개월 제형의 경우, 조성은 하기와 같을 것이다: (a) 약 280 내지 약 350 mg/mL의 전구약물; (b) 약 8 내지 약 12 mg/mL의 습윤제; (c) 중성 내지 매우 약한 염기성 (pH 8.5)이 되게 하는, 약 16 내지 약 22 mg/mL의 하나 이상의 완충제; (d) 약 65 내지 약 85 mg/mL의 현탁화제; (e) 최대 약 2% (w/v) 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물. 가장 바람직하게는, 3개월 제형 내의 불활성 성분들은 폴리소르베이트 20 (약 10 mg/mL), 폴리에틸렌 글리콜 4000 (약 75 mg/mL), 시트르산 1수화물 (약 7.5 mg/mL), 인산이소나트륨 1수화물 (약 6 mg/mL), 수산화나트륨 (약 5.4 mg/mL) 및 주사용수일 것이다. 특히, 1개월 제형에 대한 그러한 조성물은 총 부피를 기준으로 한 중량으로 하기 조성을 포함할 것이다: (a) 약 3% 내지 20% (w/v)의 전구약물; (b) 약 0.5% 내지 2% (w/v)의 습윤제; (c) 조성물을 중성 내지 매우 약한 염기성 (pH 8.5)이 되게 하기에 충분한 하나 이상의 완충제; (d) 약 0.5% 내지 약 2% (w/v)의 현탁화제; (e) 최대 약 2% (w/v) 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물. 바람직하게는, 수성 현탁액은 살균 조건 하에서 제조될 것이며 방부제가 사용되지 않을 것이다. 무균적으로 팔리페리돈 팔미테이트를 제조하기 위한 적절한 방법은 참고로 본 명세서에 포함되는 국제특허 공개 WO 2006/114384호에 기재되어 있다.
- [0092] 바람직한 수성 투여 형태는 폴리소르베이트 20, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 시트르산 1수화물, 인산수소이소나트륨 무수물, 인산이소나트륨 1수화물, 수산화나트륨, 및 주사용 물인 불활성 성분을 함유한다.
- [0093] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용량 또는 투여량은 팔리페리돈 팔미테이트의 밀리그램 (mg)으로 표현된다. 팔리페리돈 팔미테이트 투여량은 또한 팔리페리돈의 mg 당량 (mg eq.)으로 표현될 수 있으며, 약 39, 78, 117, 156, 및 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트는 각각 약 25, 50, 75, 100 및 150 mg eq.의 팔리페리돈과 동가이다. 3개월 데포 투여량의 경우, 환자에게 약 175 mg eq. 내지 약 525 mg eq.의 팔리페리돈 또는 약 273 mg 내지 약 819 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 것이 바람직하다.

[0094] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "항정신병제" 또는 "항정신병 약물"은 정신병적 장애를 갖는 사람에서 정신병의 증상을 감소 또는 개선하는 데 사용되는 임의의 의약을 의미한다.

[0095] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "정신과 환자"는 "정신 장애"를 위한 치료 또는 실험의 대상이었던 인간을 지칭하며, "정신 질환"은 문헌[Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV), American Psychological Association (APA)]에 제공되어 있는 것들을 지칭한다. 당업자는 팔리페리돈 에스테르 (예를 들어, 팔리페리돈 팔미테이트)가 리스페리돈의 모든 알려진 용도를 위하여 정신과 환자에게 투여될 수 있음을 이해할 것이다. 이들 정신 장애는 정신분열병; 양극성 장애 또는 정신병, 공격적 행동, 불안 또는 우울증이 나타나는 다른 질병 상태를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 정신분열병은 카테고리 295.xx와 같은 DSM-IV-TR에서의, 정신분열병, 분열정동형 장애 및 정신분열형 장애를 특징으로 하는 상태를 지칭한다. 양극성 장애는 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애를 비롯한 카테고리 296.xx와 같은 DSM-IV-TR에서의, 양극성 장애를 특징으로 하는 상태를 지칭한다. DSM-IV-TR은 미국 정신화협회의 명칭 및 통계학에 대한 대책위원회에 의해 준비되었으며, 진단 기준의 명확한 설명을 제공한다. 정신병이거나 정신병 특징과 관련될 수 있는 병리학적 심리학적 상태는 문헌[DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 3rd Ed. (1994)]에 특징규명되어 있는 하기 장애를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 당업자는 병리학적 심리학적 상태를 위한 대안적인 명명법, 질병분류학, 및 분류 시스템이 있으며 이들 시스템은 의학적 과학적 진보에 따라 발전함을 이해할 것이다. 치료될 수 있는 병리학적 심리학적 상태의 예는 경증 정신 지체 (317), 중등증 정신 지체 (318.0), 중증 정신 지체 (318.1), 최중증 정신 지체 (318.2), 정도를 세분할 수 없는 정신 지체(Mental Retardation Severity Unspecified) (319), 자폐 장애 (299.00), 레트 장애(Rett's Disorder) (299.80), 소아기 붕괴성 장애 (299.10), 아스퍼거 장애 (Asperger's Disorder) (299.80), 달리 분류되지 않는 전반적 발달 장애 (Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified) (299.80), 주의력 결핍/과잉 행동 장애 혼합형 (314.01), 주의력 결핍 우세형 주의력 결핍/과잉 행동 장애 (314.00), 과잉행동-충동 우세형 주의력 결핍/과잉 행동 장애 (314.01), 달리 분류되지 않는 주의력 결핍/과잉 행동 장애 (314.9), 품행 장애 (소아기 발병 및 청소년기 형 312.8), 적대적 반항 장애(313.81), 달리 분류되지 않는 파괴적 행동장애 (312.9), 고립성 공격형 (312.00), 감별불능형 품행 장애 (312.90), 뚜렛 장애(Tourette's Disorder) (307.23), 만성 운동 또는 음성 틱 장애 (307.22), 일시적 틱 장애 (307.21), 달리 분류되지 않는 틱 장애 (307.20), 알코올 중독 섬망 (291.0), 알코올 금단 섬망 (291.0), 알코올-유도 지속적 치매 (291.2), 망상을 동반한 알코올-유도 정신병적 장애 (291.5), 환각을 동반한 알코올-유도 정신병적 장애 (291.3), 암페타민 또는 유사 작용 교감신경흥분제 중독 (292.89), 암페타민 또는 유사 작용 교감신경흥분제 섬망 (292.81), 암페타민 또는 유사 작용 교감신경흥분제 유도된 망상 동반 정신병 (292.11), 암페타민 또는 유사 작용 교감신경흥분제 유도된 환각 동반 정신병 (292.12), 카나비스-유도 망상 동반 정신병적 장애 (292.11), 카나비스-유도 환각 동반 정신병적 장애 (292.12), 코카인 중독 (292.89), 코카인 중독 섬망 (292.81), 코카인-유도 망상 동반 정신병적 장애 (292.11), 코카인-유도 환각 동반 정신병적 장애 (292.12), 환각제 중독 (292.89), 환각제 중독 섬망 (292.81), 환각제-유도 망상 동반 정신병적 장애 (292.11), 환각제-유도 망상 동반 정신병적 장애 (292.12), 환각제-유도 기분 장애 (292.84), 환각제-유도 불안 장애 (292.89), 달리 분류되지 않는 환각제-관련 장애 (292.9), 흡입제 중독 (292.89), 흡입제 중독 섬망 (292.81), 흡입제-유도 지속적 치매 (292.82), 흡입제-유도 망상 동반 정신병적 장애 (292.11), 흡입제-유도 환각 동반 정신병 (292.12), 흡입제-유도 기분 장애 (292.89), 흡입제-유도 불안 장애 (292.89), 달리 분류되지 않는 흡입제-관련 장애 (292.9), 오피오이드 중독 섬망 (292.81), 오피오이드-유도 망상 동반 정신병적 장애 (292.11), 오피오이드 중독 섬망 (292.81), 오피오이드-유도 환각 동반 정신병적 장애 (292.12), 오피오이드-유도 기분 장애 (292.84), 펜시클리딘(PCP) 또는 유사 작용 아틸사이클로헥실아민 중독 (292.89), 펜시클리딘(PCP) 또는 유사 작용 아틸사이클로헥실아민 중독 섬망 (292.81), 펜시클리딘(PCP) 또는 유사 작용 아틸사이클로헥실아민 유도된 망상 동반 정신병적 장애 (292.11), 펜시클리딘(PCP) 또는 유사 작용 아틸사이클로헥실아민 유도된 환각 동반 정신병적 장애 (292.12), 펜시클리딘(PCP) 또는 유사 작용 아틸사이클로헥실아민 기분 장애 (292.84), 펜시클리딘(PCP) 또는 유사 작용 아틸사이클로헥실아민 유도된 불안 장애 (292.89), 달리 분류되지 않는 펜시클리딘(PCP) 또는 유사 작용 아틸사이클로헥실아민 관련 장애 (292.9), 진정제, 수면제 또는 항불안제 중독 (292.89), 진정제, 수면제 또는 항불안제 중독 섬망 (292.81), 진정제, 수면제 또는 항불안제 금단 섬망 (292.81), 진정제, 수면제 또는 항불안제 유도된 지속적 치매 (292.82), 진정제, 수면제 또는 항불안제-유도 망상 동반 정신병적 장애 (292.11), 진정제, 수면제 또는 항불안제-유도 환각 동반 정신병적 장애 (292.12), 진정제, 수면제 또는 항불안제-유도 기분 장애 (292.84), 진정제, 수면제 또는 항불안제-유도 불안 장애 (292.89), 기타 (또는 미지의) 물질 중독 (292.89), 기타 (또는 미지의) 물질-유도 섬망 (292.81), 기타 (또는 미지의) 물질-유도 지속적 치매 (292.82), 기타 (또는 미지의)

물질-유도 망상 동반 정신병적 장애 (292.11), 기타 (또는 미지의) 물질-유도 환각 동반 정신병적 장애 (292.12), 기타 (또는 미지의) 물질-유도 기분 장애 (292.84), 기타 (또는 미지의) 물질-유도 불안 장애 (292.89), 달리 분류되지 않는 기타 (또는 미지의) 물질 장애 (292.9), 강박 장애 (300.3), 외상 후 스트레스 장애 (309.81), 범불안 장애 (300.02), 달리 분류되지 않는 불안 장애 (300.00), 신체 이형 장애 (300.7), 건강염려증 (또는 건강염려성 신경증) (300.7), 신체화 장애 (300.81), 감별불능 신체형 장애 (300.81), 달리 분류되지 않는 신체형 장애 (300.81), 간헐적 폭발성 장애(312.34), 병적 도벽 (312.32), 병적 도박 (312.31), 방화벽 (312.33), 발모광 (312.39), 및 달리 분류되지 않는 충동 조절 장애 (312.30), 편집형 정신분열병 (295.30), 혼란형 정신분열병 (295.10), 긴장형 정신분열병 (295.20), 감별불능형 정신분열병 (295.90), 잔류형 정신분열병 (295.60), 정신분열형 장애 (295.40), 분열정동형 장애 (295.70), 망상 장애 (297.1), 단기 정신병적 장애 (298.8), 공유 정신병적 장애 (297.3), 망상을 동반한 일반적 의학적 상태로 인한 정신병적 장애 (293.81), 환각을 동반한 일반적 의학적 상태로 인한 정신병적 장애 (293.82), 달리 분류되지 않는 정신병적 장애 (298.9), 정신병적 특징이 없는 중증의 단일 에피소드의 주요 우울증 (296.23), 정신병적 특징이 없는 중증의 재발성 주요 우울증 (296.33), 정신병적 특징이 없는 중증의 혼합형 양극성 장애 (296.63), 정신병적 특징이 있는 중증의 혼합형 양극성 장애 (296.64), 정신병적 특징이 없는 중증의 조증성 양극성 장애 (296.43), 정신병적 특징이 있는 중증의 조증성 양극성 장애 (296.44), 정신병적 특징이 없는 중증의 우울증성 양극성 장애 (296.53), 정신병적 특징이 있는 중증의 우울증성 양극성 장애 (296.54), 양극성 장애 II형 (296.89), 달리 분류되지 않는 양극성 장애 (296.80), 편집성 인격 장애 (301.0), 분열성 인격 장애 (301.20), 분열형 인격 장애 (301.22), 반사회적 인격 장애 (301.7), 및 경계성 인격 장애 (301.83)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 괄호 안의 숫자는 DSM-IV-TR 카테고리를 지칭한다.

[0096] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 치료 중인 질병 또는 장애의 증상의 완화를 포함하는, 연구자, 의학 박사 또는 기타 임상가에 의해 추구되는 인간에서의 생물학적 또는 의약적 반응을 야기하는 활성 화합물 또는 약제학적 작용제의 양을 의미한다.

[0097] 질병 치료의 당업자는 상기에 열거한 질병의 치료를 위해 투여할 팔리페리돈의 유효량을 쉽게 결정할 수 있다. 예로서, 정신 장애의 치료를 위한 팔리페리돈의 유효량은 일일 약 0.01 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 체중일 것이다. 매달 데포 투여량의 경우, 환자에게 약 25 mg eq. 내지 약 150 mg eq.의 팔리페리돈 또는 약 39 mg 내지 약 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 것이 바람직하다. 팔리페리돈 팔미테이트의 양은 팔미트산 모이어티가 에스테르로부터 제거된 후 팔리페리돈의 등가의 용량을 제공하기에 충분한 양으로 제공된다 (예를 들어, 156 mg은 팔리페리돈 100 mg에 상당한다). 3개월 데포 투여량의 경우, 환자에게 약 175 mg eq. 내지 약 525 mg eq.의 팔리페리돈 또는 약 273 mg 내지 약 819 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 것이 바람직하다.

[0098] [표 3]

PP1M 및 PP3M에 대한 mg PP와 mg eq. 팔리페리돈 사이의 전환			
PP1M 용량 (mg PP)	PP1M 용량 (mg eq. 팔리페리돈)	PP3M 용량 (mg PP)	PP3M 용량 (mg eq. 팔리페리돈)
78 mg	50 mg eq.	273 mg	175 mg eq.
117 mg	75 mg eq.	410 mg	263 mg eq.
156 mg	100 mg eq.	546 mg	350 mg eq.
234 mg	150 mg eq.	819 mg	525 mg eq.

[0099] PP, 팔리페리돈 팔미테이트; PP3M, PP 3개월 제형; PP1M, PP 1개월 제형.

[0100] 하기의 비제한적인 실시예가 본 발명을 추가로 설명하기 위하여 제공된다.

[0101] 실시예 1. 방법

[0102] 집단 약동학 모델

[0103] 정신분열병을 갖는 대상체들의 이전 연구로부터의 데이터에 기초하여 팔리페리돈 팔미테이트에 대한 종합적인 집단 약동학 (PK) 모델을 개발하였다. 간략히 말하면, 1차 조건부 추정 방법 (first-order conditional estimation method) (FOCE)을 사용하여 집단 PK 모델을 개발하여, PP3M의 단회 및 다회 용량 투여 후의 팔리페리돈의 집단 PK 파라미터를 추정하였다. I 상 (NCT01559272) 및 III 상 연구 (NCT01529515)로부터의 데이터를 사용하여 집단 PK 모델을 작성하였다. 최종 집단 PK 모델은 651명의 환자로부터 유래된 8990개의 PK 샘플에 기반하였다.

[0104] PP1M 및 PP3M 모델은 1차 제거(first-order elimination)를 갖는 1-구획 모델이었다. PP1M 흡수 하위-모델에

서는, 용량의 일부분이 0차 과정을 통해 비교적 빠르게 중심 구획(central compartment)에 진입하였다. 소정의 지체 시간(lag time) 후에, 용량의 나머지 분율이 1차 과정을 통해 전신 순환에 진입하였다. PP3M 흡수 하위-모델은 2개의 가포화(saturable) 흡수 과정으로 이루어졌다.

[0105] 모델 기반 시뮬레이션

[0106] 미리 규정된 투여 계획 시나리오를 시뮬레이션하기 위하여 집단 PK 모델을 사용하였다.

[0107] 5000명의 환자로부터의 프로파일을 사용한 최종 집단 PK 모델의 추정치에 기초하여 팔리페리돈 혈장 농도를 시뮬레이션하였다. PP1M⁴ 및 PP3M 모델의 개발을 위하여 사용된 데이터 세트에서의 환자로부터의 인구통계 데이터를 대체하여, 샘플링에 의해, 시뮬레이션을 위한 환자 집단을 구축하였다. PK 시뮬레이션을 NONMEM 버전 7.3.0에서 수행하고, NONMEM 출력의 데이터 관리/처리를 R 3.0.2 (NONMEM User Guides, Icon Development solutions, 미국 매사추세츠주 엘리코트 시티 소재)를 사용하여 수행하였다. 시뮬레이션된 혈장 농도-시간 프로파일의 집단 중위 및 90% 예측 구간을 도표로 나타내고, 그래프로 표현하여 결과를 평가하였다.

[0108] 투여 창 및 누락된 용량

[0109]  시뮬레이션을 수행하여 하기 과정 동안 투여 창을 평가하였다:

[0110] (i) 17주째에 $\pm$ 1주의 투여 창으로 PP1M (150 또는 50 mg eq.)에서 PP3M (525 또는 175 mg eq.)으로의 교체; 및

[0111] (ii) 규칙적 투여 12주째에 $\pm$ 1 내지 3주의 투여 창으로 PP3M (525 또는 175 mg eq.)으로 유지 요법.

[0112]  팔리페리돈 혈장 농도-시간 프로파일을 또한, 제3의 525 mg eq. PP3M 용량을 누락하였고 마지막 용량 이후의 지속기간에 따라 치료를 재개시하였을 때의 누락된 용량 시나리오에 대해 시뮬레이션하였다.

[0113] [표 4]

PP1M 및 PP3M에 대한 mg PP와 mg eq. 팔리페리돈 사이의 전환			
PP1M 용량 (mg PP)	PP1M 용량 (mg eq. 팔리페리돈)	PP3M 용량 (mg PP)	PP3M 용량 (mg eq. 팔리페리돈)
78 mg	50 mg eq.	273 mg	175 mg eq.
117 mg	75 mg eq.	410 mg	263 mg eq.
156 mg	100 mg eq.	546 mg	350 mg eq.
234 mg	150 mg eq.	819 mg	525 mg eq.

PP, 팔리페리돈 팔미테이트; PP3M, PP 3 개월 제형; PP1M, PP 1 개월 제형.

[0115] [표 5]

누락된 용량 시뮬레이션에 대한 투여 재개시 계획

누락된 용량의 시간 간격	재개시 치료
4 개월 미만	PP3M Q12W를 계속함
4 내지 9 개월	2 회의 PP1M 삼각근 주사를 1 주 간격을 두고 행하여 치료를 재개시한 후, PP3M의 Q12W 투여를 행함
9 개월 초과	1 일째에 150 mg eq. PP1M 삼각근 주사 및 8 일째에 100 mg eq. PP1M 삼각근 주사, 후속하여 3 회의 추가 PP1M 주사, 이후에 PP3M의 Q12W 투여를 계속함

[0117]  더욱이, 다회 PP3M 용량을 정지한 후 시간에 대한 팔리페리돈 혈장 농도를 시뮬레이션하였다.

[0118] Q12W vs. Q13W의 평가

[0119]  마지막으로, 시뮬레이션을 또한 수행하여, PP3M에 의한 안정 상태에서의 Q12W vs. Q13W 투여를 비교하고, 팔리페리돈 수준에 대한 실제 3개월 투여 (13주)의 영향을 보여주었다.

[0120] 결과:

[0121] 도 1에서, 디폴트 17주째 $\pm$ 1주에서의 PP1M에서 PP3M으로의 교체 결과:

[0122] [표 6]

창		C _{min} (ng/mL)
+1 주	기준	11.6
50 mg eq. PP1M 을 175 mg eq. PP3M 용량으로 교체함	변경됨	10.2
-1 주	기준	58.2
150 mg eq. PP1M 을 525 mg eq. PP3M 용량으로 교체함	변경됨	60.2

[0123]

[0124] 도 1에 의해 예시된 바와 같이, 17주째 대신에 18주째에서의 50 mg eq. PP1M에서 175 mg eq. PP3M으로의 교체는 11.6 ng/mL에서 10.2 ng/mL로의 C_{min}의 감소로 이어졌고, 17주째 대신에 16주째에서의 150 mg eq. PP1M에서 525 mg eq. PP3M으로의 교체는 58.2 ng/mL에서 60.2 ng/mL로의 C_{max}의 증가로 이어졌다. 혈장 농도의 이러한 변화는, ±1주 창이 PP1M에서 PP3M으로의 교체 시점에서 허용될 때에는 비교적 작다.

[0125] 도 2a 및 도 2b에서는, 12주 투여 주수를 갖는 PP3M을 모델링하였다. 도 2a에서는, 최악의 경우의 시나리오 (즉, C_{max}의 최대 %증가)를 시뮬레이션하기 위하여 525 mg eq.의 최고 PP3M 용량 강도로 -X주 시뮬레이션을 수행하였다.

[0126] [표 7]

525 mg eq. PP3M	C _{max} (ng/mL)
기준	56.4
변경됨 (-1 주)	57.1
변경됨 (-2 주)	58.0
변경됨 (-3 주)	58.8

[0127]

[0128] 도 2b에서는, 최악의 경우의 시나리오 (즉, C_{min}의 최대 %감소)를 시뮬레이션하기 위하여 175 mg eq.의 최저 PP3M 용량 강도로 +X주 시뮬레이션을 수행하였는데, 최저 용량은 최소의 겉보기 t_{1/2}을 갖기 때문이다.

[0129] [표 8]

175 mg eq. PP3M	C _{min} (ng/mL)
기준	11.0
변경됨 (+1 주)	10.3
변경됨 (+2 주)	9.7
변경됨 (+3 주)	9.0

[0130]

[0131] PP3M에 대한 안정화 후에, 175 mg eq. PP3M의 투여:

[0132] 스케줄보다 1주 후에: C_{min}이 0.7 ng/mL로 감소됨

[0133] 스케줄보다 2주 후에: C_{min}이 1.3 ng/mL로 감소됨

[0134] 스케줄보다 3주 후에: C_{min}이 2.0 ng/mL로 감소됨

[0135] PP3M에 대한 안정화 후에, 525 mg eq. PP3M의 투여,

[0136] 스케줄보다 1주 전에: C_{max}가 0.7 ng/mL로 증가됨

[0137] 스케줄보다 2주 전에: C_{max}가 1.6 ng/mL로 증가됨

[0138] 스케줄보다 3주 전에: C_{max}가 2.4 ng/mL로 증가됨

[0139] 도 2b는 +3주의 최대 가능한 창으로 12주로 행해진 시뮬레이션을 예시한다. 그러나, 3개월은 13주이며, 따라서 시뮬레이션은 3개월 + 2주 창을 예시한다. 혈장 농도의 이러한 변화는 비교적 작아서 PP3M의 Q12W 투여에 대한 ±3주 창을 정당화하며, 이는 Q13W (즉, 매 3개월) 투여에 대한 ±2주 창에 상응한다.

[0140] 도 4a 내지 도 4c는 다양한 시간 간격에서의 PP3M (525 mg eq.)의 예측된 혈장 농도를 예시한다. 유사한 팔리페리돈 혈장 결과가 다른 투여 강도에 대해서도 관찰되었다. 누락된 용량 전과 유사한 팔리페리돈 혈장 농도가

하기의 재개시 치료에 의해 달성되었다:

[0141] - PP3M이 4개월 미만으로 누락됨, 규칙적 PP3M 주사에 의해 치료를 재개시함.

[0142] - PP3M이 4 내지 9개월로 누락됨, 2회의 PP1M 삼각근 주사를 1주 간격을 두고 행하여 치료를 재개시킨 후, 하기 표에 기재된 계획을 사용하여 PP3M을 Q12W로 투여하였다:

[0143] [표 9]

PP3M을 4개월 이상 내지 최대 9개월 누락한 후의 재개시 계획				
마지막 PP3M 용량	PP1M을 2회 용량으로 1주 간격을 두고 투여함(삼각근 내로)		이어서, PP3M을 투여함(삼각근* 또는 둔근 내로)	
	1일째	8일째	8일째 후 1개월	
175 mg eq.	50 mg eq.	→ 50 mg eq.	→ 175 mg eq.	
263 mg eq.	75 mg eq.	→ 75 mg eq.	→ 263 mg eq.	
350 mg eq.	100 mg eq.	→ 100 mg eq.	→ 350 mg eq.	
525 mg eq.	100 mg eq.	→ 100 mg eq.	→ 525 mg eq.	

[0144] - PP3M이 9개월을 초과하여 누락됨, 4개월 동안 PP1M으로 치료를 개시한 후, PP3M Q12W를 계속함

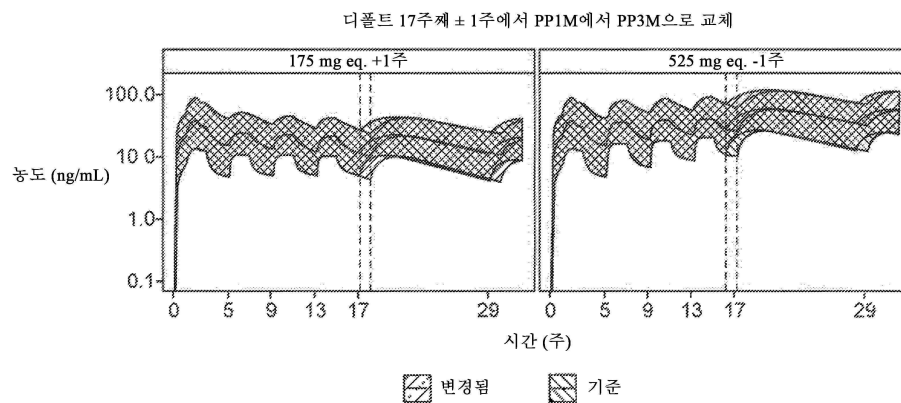
[0145] • 7.5 ng/mL 이상의 농도가 350 및 525 mg eq. PP3M의 중단 후 최대 10 내지 14개월까지 유지되었다.

[0146] - 7.5 ng/mL의 팔리페리돈 농도는 60% D₂ 수용체 점유율과 관련되고, 항정신병 효능에 필요한 것으로 여겨진다⁵. 따라서, 이들 시뮬레이션은, PP3M의 유지 용량이 9개월 초과 동안 누락된 경우, (PP3M으로 이행하기 전의) 적어도 4개월의 PP1M 치료에 의한 재개시를 지지한다.

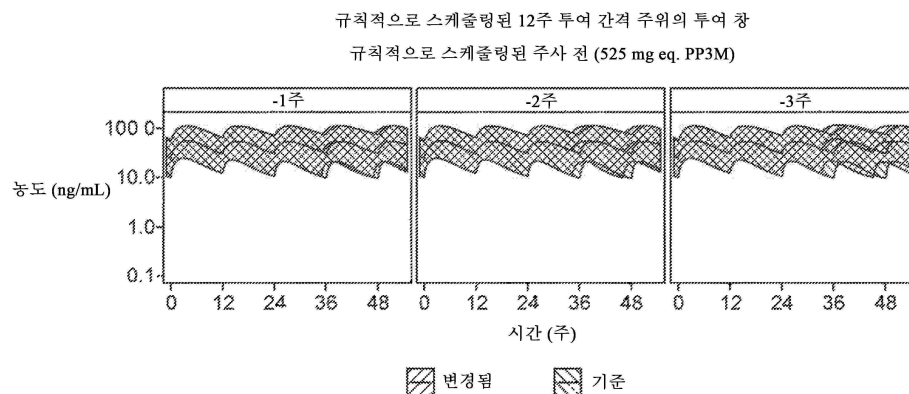
[0147] 추가의 시뮬레이션은 또한 다른 용량 강도에 대해서도 유사한 결과를 보여주었다 (데이터는 제시되지 않음).

도면

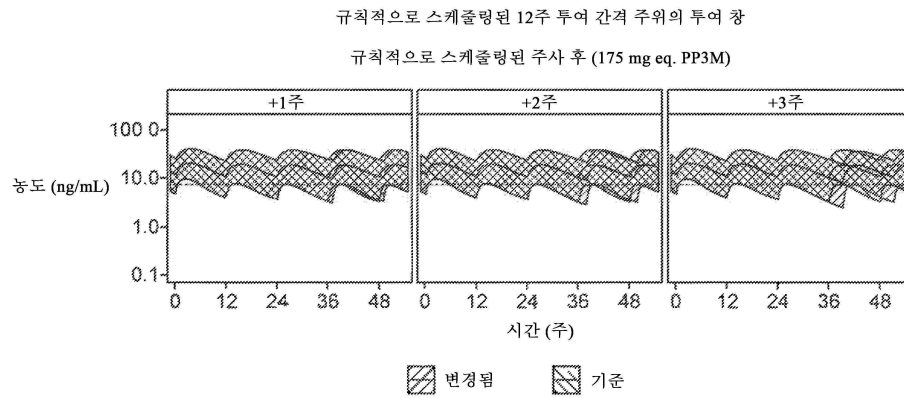
도면1



도면2a

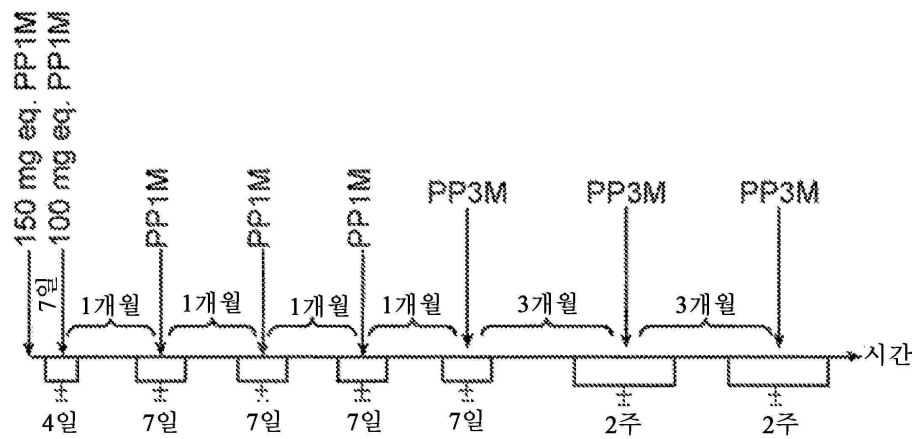


도면2b

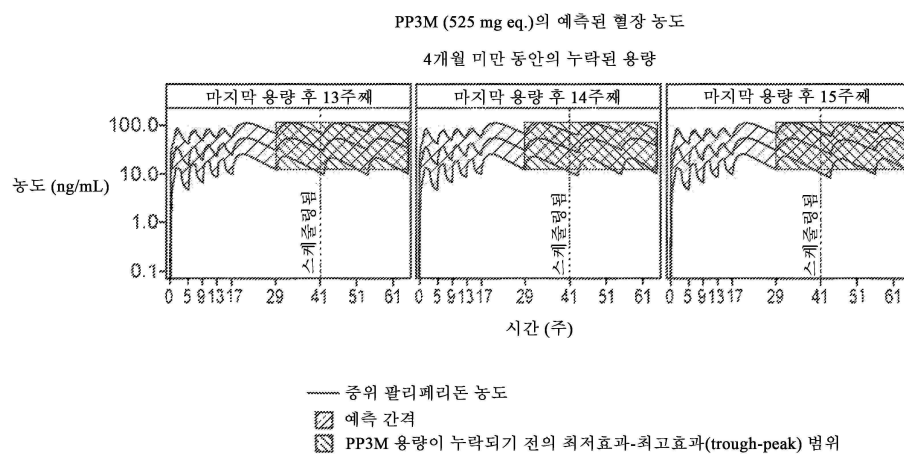


도면3

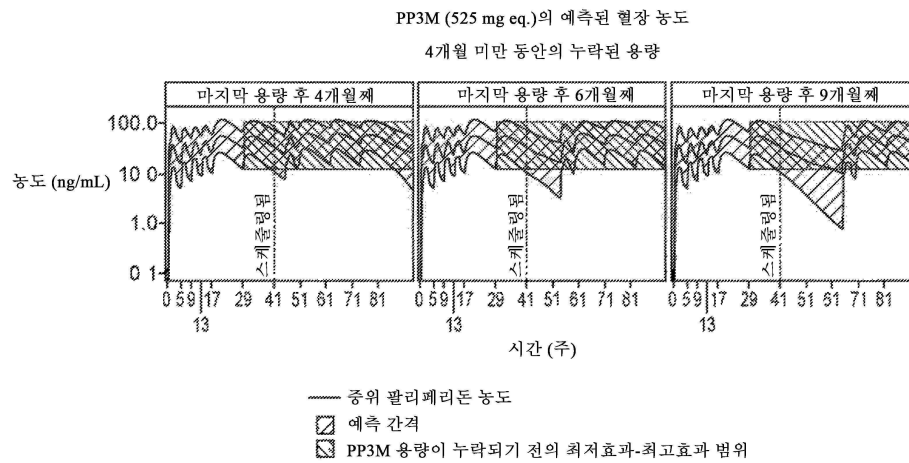
PP1M 및 PP3M 투여 계획에 대한 투여 창 의 예시



도면4a



도면4b



도면4c

