(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0165486
(43) 공개일자 2024년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/496 (2024.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/32 (2017.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 47/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7038040(분할)
(22) 출원일자(국제) 2021년04월01일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7037401
원출원일자(국제) 2021년04월01일
심사청구일자 2024년03월27일
(85) 번역문제출일자 2024년11월14일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/014192
(87) 국제공개번호 WO 2021/201238
국제공개일자 2021년10월07일
(30) 우선권주장
63/003,544 2020년04월01일 미국(US)

(71) 출원인
오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤
일본 도쿄도 지요다쿠 간다츠카사마치 2-9
(72) 발명자
하린, 매튜
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 내
왕, 샤오펑
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 이석재

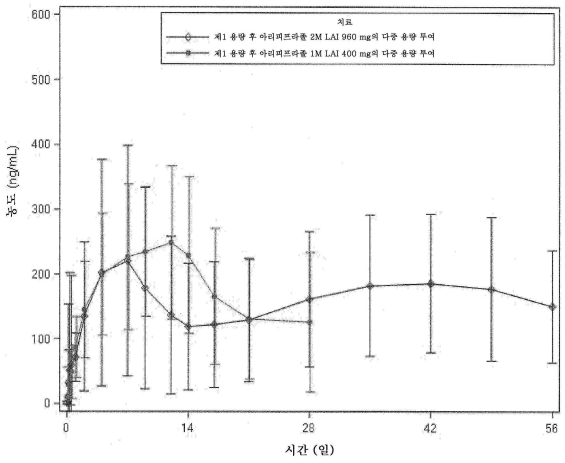
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **아리피프라졸 주사가능한 제제의 투여 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 아리피프라졸의 주사가능한 제제를 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 투여함으로써 상기 환자를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 환자는 약 2개월마다 1회 주사가능한 제제를 투여받는다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 25/18 (2018.01)
(72) 발명자
왕, 옌린
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 내
라오피니아, 아라쉬
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시키가이샤 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법이며,

방법은 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 환자에게 근육내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 약 2개월마다 1회 주사가능한 제제를 투여받는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 주사가능한 제제의 투여가 환자에게 2개월마다 약 650 mg 내지 약 1200 mg 범위의 아리피프라졸의 총량을 생성하는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 주사가능한 제제의 투여가 환자에게 2개월마다 약 960 mg의 아리피프라졸의 총량을 생성하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약 2개월마다 1회가 약 42일 내지 70일마다 1회를 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 2개월마다 1회가 54일 내지 58일마다 1회를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 정신분열증을 갖는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 제I형 양극성 장애를 갖는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 근육내로 투여하는 것이 둔부 근육에서 이루어지는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 주사가능한 제제가 물, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 약 0.5 μm 내지 약 30 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 아리피프라졸 또는 그의 염의 농도는 약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL 범위인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 주사가능한 제제가 주사용수, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 아리피프라졸 1수화물이고, 아리피프라졸 1수화물은 약 2 μm 내지 약 5 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 농도는 아리피프라졸의 무수 형태를 기준으로 계산하여 약 300 mg/mL인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 주사가능한 제제의 복수회 투여 후 제0 시점으로부터 투여후 56일까지의 아리피프라졸의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)이, 예를 들어 도 2에 나타낸 바와 같이, 약 1개월 (4주 또는 28일)마다 1회 아빌리파이 메인테나(R)와 같은 아리피프라졸 근육내 (IM) 데포 제제의 복수회 투여 후 제0 시점으로부터 투여후 28일까지의 아리피프라졸 AUC의 2배와 실질적으로 동일한 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 고체 투여 형태를 경구로 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 주사가능한 제제 및 고체 투여 형태는 환자에게 제1일에 투여되고, 고체 투여 형태는 제1일로부터 연속 5 내지 15일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 13

정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법이며,

방법은 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 둔부 근육에 투여하는 것을 포함하고,

여기서 환자는 주사가능한 제제를 약 56일마다 1회 투여받고, 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 양은 약 960 mg인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 주사가능한 제제가 물, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 약 0.5 μm 내지 약 30 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 농도는 약 300 mg/mL인 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 주사가능한 제제가 주사용수, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 아리피프라졸 1수화물이고, 아리피프라졸 1수화물은 약 2 μm 내지 약 5 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 농도는 아리피프라졸의 무수 형태를 기준으로 계산하여 약 300 mg/mL인 방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 주사가능한 제제의 복수회 투여 후 제0 시점으로부터 투여후 56일까지의 아리피프라졸의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)이, 예를 들어 도 2에 나타낸 바와 같이, 약 1개월 (4주 또는 28일)마다 1회 아빌리파이 메인테나(R)와 같은 아리피프라졸 근육내 (IM) 데포 제제의 복수회 투여 후 제0 시점으로부터 투여후 28일까지의 아리피프라졸 AUC의 2배와 실질적으로 동일한 것인 방법.

청구항 17

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 아리피프라졸을 고체 투여 형태로 경구로 투여하는 것을 추가로 포함하고, 고체 투여 형태는 연속 5 내지 15일 동안 1일에 10 mg 내지 20 mg 범위의 양으로, 주사가능한 제제의 제1 투여와 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 연속 7일 동안 1일에 아리피프라졸 10 mg 내지 20 mg을 고체 투여 형태로 경구로, 주사가능한 제제의 제1 투여와 함께 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 19

아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 투여하는 방법이며, 방법은

환자에게 제1일로부터 연속 5 내지 15일 동안 10 내지 20 mg/일의 아리피프라졸 또는 그의 염을 경구로 투여하

고;

환자에게 주사가능한 제제를 약 56일마다 (약 8주 또는 2개월마다) 1회 근육내로 투여하는 것을 포함하고,

여기서 아리피프라졸 약 650 mg 내지 1200 mg을 포함하는 주사가능한 제제는 제1일에 투여되고, 일련의 투여는 아리피프라졸의 평균 혈장 수준이 90 ng/mL 이상을 유지하도록 하는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 아리피프라졸 또는 그의 염의 추가의 경구 투여를 포함하지 않는 방법.

청구항 21

아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 사전충전된 졸-겔 형성된 주사가능한 제제를 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법이며, 방법은

총량으로서 아리피프라졸 50 내지 300 mg을 경구로 및 제1일로부터 제15일 이하까지 연속적으로 또는 동시에 투여하고;

아리피프라졸 650 내지 1200 mg을 포함하는 사전충전된 졸-겔 형성된 주사가능한 제제를 둔부 근육에서 제1일에 투여하고; 이어서

아리피프라졸 약 650 mg 내지 1200 mg을 포함하는 사전충전된 졸-겔 형성된 주사가능한 제제를 둔부 근육에서 약 56일마다 (약 8주 또는 2개월마다) 1회 투여하는 것을 포함하며,

여기서 일련의 투여는 아리피프라졸의 평균 혈장 수준이 90 ng/mL 이상을 유지하도록 하는 것인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 사전충전된 졸-겔 형성된 주사가능한 제제가 요변성 특성을 갖는 300 mg/mL의 아리피프라졸을 포함하는 주사가능한 제제인 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 주사가능한 제제가 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 현탁화제를 추가로 포함하고, 아리피프라졸 또는 그의 염이 아리피프라졸 1수화물인 방법.

청구항 24

아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 장기 작용 주사가능한 제제를 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법이며,

방법은 환자에게 아리피프라졸 650 내지 1200 mg을 포함하는 주사가능한 제제를 둔부 근육에서 약 56일마다 (약 8주 또는 2개월마다) 1회 투여하는 것을 포함하고,

여기서 환자는 아리피프라졸의 투여에 적용됨으로써 아리피프라졸의 안정한 혈장 수준을 갖지만, 아리피프라졸의 추가의 투여를 필요로 하고, 주사가능한 제제는 사전충전 졸-겔 형성된 주사의 투여 형태로 존재하고, 일련의 투여는 아리피프라졸의 평균 혈장 수준이 90 ng/mL 이상을 유지하도록 하는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

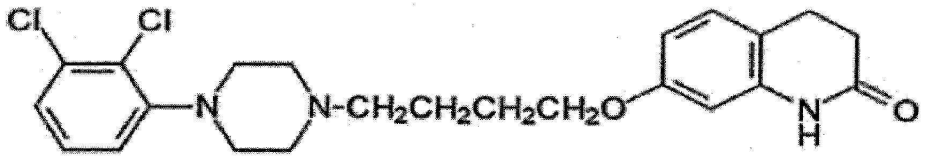
[0001] 본 출원은 2020년 4월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 63/003,544를 우선권 주장하며; 본 출원의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0002] 도파민 (D2) 및 세로토닌 5-HT1A 수용체에서의 부분 효능제, 및 세로토닌 5-HT2A 수용체에서의 길항제인 아리피프라졸은 성인에서 정신분열증 및 제I형 양극성 장애의 치료를 위한 임상 시험에서 효능이 입증된 비정형 항정신병제이다. 아리피프라졸은

7-[4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]부톡시]-3,4-디히드로카르보스티릴이다. 실험식은 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$이고, 그의 분자량은 448.38이다. 화학 구조는 하기와 같다:

[0003] [화학식 1]

[0004] 

[0005] 아리피프라졸을 포함하는 제약 조성물은 정신분열증의 치료에 유용한 항정신병제로서 공지되어 있다. 아리피프라졸의 근육내 (IM) 데포 제제인 아빌리파이 메인테나(Abilify Maintena)(R)는 주사용 지속-방출 현탁액이다. 이는 많은 국가에서 경구 아리피프라졸로 안정화된 성인 환자에서의 정신분열증 및 제I형 양극성 장애의 유지 치료에 대해 승인되었다.

[0006] 미국 연방 의약품국(US Federal Drug Administration)에 의해 현재 승인된 근육내 주사를 위한 아빌리파이 메인테나(R)는 아리피프라졸 또는 그의 염의 160 mg, 200 mg, 300 mg 및 400 mg의 투여량으로의 매월 투여를 위한 연장-방출 현탁액을 포괄한다. 이들 조성물 및 방법은 미국 특허 번호 7,807,680, 8,030,313, 8,338,427, 8,338,428, 8,399,469, 8,722,679, 8,759,351, 8,993,761, 9,089,567, 및 10,525,057에 기재되어 있으며; 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0007] 아리피프라졸의 장기-작용 조성물의 다른 제제는 아리피프라졸 또는 그의 염, 아리피프라졸 또는 그의 염의 결정질 형태, 특정 현탁화제 (현탁화제 (A)), 및 분산 매질을 포함하는 주사가능한 제제의 사용을 포괄한다. 이들 주사가능한 제제는 아리피프라졸의 즉시 사용가능한 (RTU) 제제로서 공지되어 있고; 이들은 적어도 미국 특허 번호 10,517,951 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 아리피프라졸의 RTU 주사가능한 제제는 매일 경구 정제 투여에 의존하지 않으면서, 처방준수-관련 재발 또는 최적이 아닌 치료 결과에 대한 잠재적 위험이 있는 것으로 간주되는 환자 집단에서의 투여 및 치료 혈장 농도의 달성을 허용한다. 즉, 본 개시내용은 재발, 최적이 아닌 치료 결과 중 하나 이상을 최소화하고/거나 치료적 혈장 농도를 달성하기 위한 아리피프라졸의 RTU 주사가능한 제제의 용도에 관한 것이다. 예를 들어, 본 개시내용은 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 근육내로 투여함으로써 상기 환자를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 환자는 약 2개월마다 1회 주사가능한 제제를 투여받는다. 약 2개월마다 1회 주사가능한 제제의 투여는 투약 순응도를 개선시킬 수 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 일부 측면에서, 본 개시내용은 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 근육내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 약 2개월마다 1회 주사가능한 제제를 투여받는 것인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 방법에서, 주사가능한 제제는 약 650 mg 내지 약 1200 mg 범위의 양의 아리피프라졸을 포함한다. 추가로, 본원에 개시된 방법에 의해, 환자에게 근육내로 투여하는 것은 삼각근 근육, 둔부 근육, 및 그의 조합으로부터 선택된 부위에서, 예를 들어 둔부 근육에서 일어난다.

[0010] 추가 측면에서, 본원에 제공된 방법에서 주사가능한 제제는 물, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 약 0.5 μm 내지 약 30 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 아리피프라졸 또는 그의 염의 농도는 약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL 범위이다. 추가로, 예를 들어 본원에 개시된 방법에 의해 1종 이상의 주사가능한 제제가 투여된다.

[0011] 본 개시내용의 측면에서, 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 둔부 근육에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 주사가능한 제제를 약 56일 (8

주 또는 2개월)마다 1회 투여받고, 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 양은 약 650 mg 내지 약 1200 mg의 범위인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0012] 일부 추가 측면에서, 본 개시내용은 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 둔부 근육에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 주사가능한 제제를 약 56일마다 1회 투여받고, 여기서 주사가능한 제제는 물, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 농도는 300 mg/mL인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0013] 일부 추가 측면에서, 본 개시내용은 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애의 치료에 사용하기 위한 아리피프라졸 또는 그의 염에 관한 것이며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 본원에 개시된 방법에 의해 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 추가로, 본 개시내용은 또한 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 아리피프라졸 또는 그의 염의 용도를 제공하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염이 본원에 개시된 방법에 의해 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0014] [도 1] 도 1은 아리피프라졸 2개월 (2M) RTU ("Ari 2M 군"으로 지칭됨) 960 mg (N=41) (56일 동안 1회 주사)의 임상시험용 의약품의 제1 용량 및 Ari 2M RTU의 제1 투여의 제1일로부터 연속 7일 동안 아리피프라졸의 경구 투여 후의 평균 (SD) 약동학적 농도에 관한 것이고, 참조 성분은 아리피프라졸 근육내 데포 ("Ari IM 데포" 또는 "IM 데포"로 지칭됨) 400 mg (N=42) (28일 동안 1회 주사), 아빌리파이 메인테나(R), 및 Ari IM 데포의 제1 투여의 제1일로부터 연속 14일 동안 아리피프라졸의 경구 투여였다.

[도 2] 도 2는 아리피프라졸 400 mg (N=93)에서의 IM 데포 (28-일 간격) 제7 및 제8 용량 후와 비교하여 아리피프라졸 960 mg (N=102)에서의 Ari 2M의 제4 용량 (56-일 간격) 후의 평균 (SD) 약동학적 농도에 관한 것이다.

[도 3] 도 3은 정신분열증을 갖는 대상체의 둔부 근육에 즉시 사용가능한 780 mg (N=18) 또는 1200 mg (N=13) 아리피프라졸 2M RTU 장기 작용 주사의 단일 용량의 투여 후의 평균 (SD) 아리피프라졸 혈장 농도 시간 프로파일을 다이어그램으로 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] [실시양태의 기재]

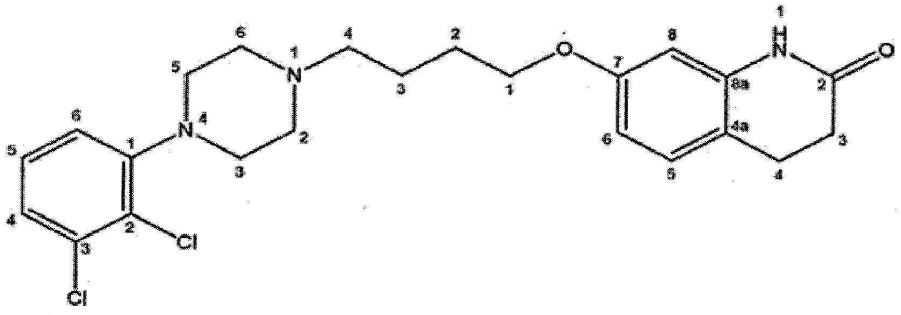
[0016] 본원에 사용된 단수형 실체는 그 실체 중 하나 이상을 지칭하며, 예를 들어 "화합물"은 달리 언급되지 않는 한 1종 이상의 화합물 또는 적어도 1종의 화합물을 지칭한다. 이에 따라, 단수 용어 "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0017] 본원에 사용된 용어 "약"은 대략적인 값, 그 정도의 값, 대체적인 값, 또는 그 주변의 값인 것을 의미한다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되면, 이는 설정된 수치 범위 초과 및 미만으로 경계를 확장함으로써 범위를 변경한다. 일반적으로, 용어 "약"은 수치 값을 5% 분산으로 언급된 값 초과 및 미만으로 변경하도록 본원에 사용된다.

[0018] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 장애 또는 상태와 관련하여 사용되는 경우에, 장애 또는 상태의 개선을 유도하는 임의의 효과, 예를 들어 경감, 감소, 조정, 개선 또는 제거를 포함한다. 장애 또는 상태의 임의의 증상에서의 개선 또는 그의 중증도 감소는 관련 기술분야에 공지된 표준 방법 및 기술에 따라 용이하게 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 정신분열증 및 제I형 양극성 장애를 치료하는 데 유지 단독요법으로서 사용될 수 있다. 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 정신분열증의 치료, 제I형 양극성 장애, 주요 우울 장애 (MDD), 자폐 장애에 의한 과민성 및 투렛 장애와 연관된 조증 및 혼합 에피소드의 급성 치료에 사용될 수 있다.

[0019] 본원에 사용된 "아리피프라졸"에 대한 언급은 아리피프라졸 또는 그의 염, 아리피프라졸의 결정질 형태 또는 그의 염이다. 아리피프라졸 또는 그의 염은 1수화물 형태 (아리피프라졸 수화물 A) 또는 무수 결정 B, 무수 결정 C, 무수 결정 D, 무수 결정 E, 무수 결정 F 및 무수 결정 G의 형태로 존재하는 것으로 공지된 다양한 무수 형태일 수 있다. 이들 결정질 형태 모두는 본 개시내용의 주사가능한 제제에서 아리피프라졸 또는 그의 염으로서 사용될 수 있고, 추가로 예를 들어, 아리피프라졸은 1수화물 형태이다. 본원에 사용된 용어 "아리피프라졸" 또는 그의 염은 하기 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:

[0020] [화학식 2]



[0021]

[0022] 본 개시내용은 아리피프라졸의 주사가능한 제제를 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 근육내로 투여함으로써 상기 환자를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 환자는 약 2개월마다 1회 주사가능한 제제를 투여받는다.

[0023] 실시양태:

[0024] 제한 없이, 본 개시내용의 일부 실시양태는 다음을 포함한다:

[0025] 1. 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 근육내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 약 2개월마다 1회 주사가능한 제제를 투여받는 것인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0026] 2. 실시양태 1에 있어서, 주사가능한 제제의 투여가 환자에게 2개월마다 약 650 mg 내지 약 1200 mg 범위의 아리피프라졸의 총량을 생성하는 것인 방법.

[0027] 3. 실시양태 2에 있어서, 주사가능한 제제의 투여가 환자에게 2개월마다 약 960 mg의 아리피프라졸의 총량을 생성하는 것인 방법.

[0028] 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 약 2개월마다 1회가 약 42일 내지 70일마다 1회를 포함하는 것인 방법.

[0029] 5. 실시양태 4에 있어서, 2개월마다 1회가 약 56일마다 1회 (예를 들어, 54일 내지 58일마다 1회)를 포함하는 것인 방법.

[0030] 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 환자가 정신분열증을 갖는 것인 방법.

[0031] 7. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 환자가 제I형 양극성 장애를 갖는 것인 방법.

[0032] 8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 근육내로 투여하는 것이 삼각근 근육, 둔부 근육 및 그의 조합으로부터 선택된 부위에서 일어나는 것인 방법.

[0033] 9. 실시양태 8에 있어서, 부위가 둔부 근육인 방법.

[0034] 10. 실시양태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 주사가능한 제제가 물, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 약 0.5 μm 내지 약 30 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 아리피프라졸 또는 그의 염의 농도는 약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL 범위인 방법.

[0035] 11. 실시양태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 주사가능한 제제가 주사용수, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 아리피프라졸 1수화물이고, 아리피프라졸 1수화물은 약 2 μm 내지 약 5 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 농도는 아리피프라졸의 무수 형태를 기준으로 계산하여 약 300 mg/mL인 방법.

[0036] 12. 실시양태 1 내지 실시양태 11 중 어느 하나에 있어서, 주사가능한 제제의 복수회 투여 후 제0 시점으로부터 투여후 56일까지의 아리피프라졸의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)이, 예를 들어 도 2에 나타낸 바와 같이, 약 1개월 (4주 또는 28일)마다 1회 아빌리파이 메인테나(R)와 같은 아리피프라졸 근육내 (IM) 데포 제제의 복수회 투여 후 제0 시점으로부터 투여후 28일까지의 아리피프라졸 AUC의 2배와 실질적으로 동일한 것인 방법.

[0037] 13. 실시양태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 고체 투여 형태를 경구로 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 주사가능한 제제 및 고체 투여 형태는 환자에게 제1일에 투여되고, 고체 투여 형태는 제1일로부터 연속 5 내지 15일 동안 투여되는 것인 방법.

[0038] 14. 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 근육내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 약 2개월마다 1회 주사가능한 제제를 투여받고, 환자에게 근육내로 투여하는 것은 삼각근 근육, 둔부 근육 및 그의 조합으로부터 선택된 부위에서 이루어지는 것인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0039] 15. 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 근육내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 주사가능한 제제를 약 2개월마다 1회 투여받고, 여기서 환자에게 근육내로 투여하는 것은 삼각근 근육, 둔부 근육 및 그의 조합으로부터 선택된 부위에서 이루어지고, 여기서 약 2개월마다 1회는 약 42일 내지 70일마다 1회를 포함하는 것인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0040] 16. 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 근육내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 주사가능한 제제를 약 2개월마다 1회 투여받고, 환자에게 근육내로 투여하는 것은 삼각근 근육, 둔부 근육 및 그의 조합으로부터 선택된 부위에서 이루어지고, 여기서 약 2개월마다 1회는 약 42일 내지 70일마다 1회를 포함하고, 주사가능한 제제의 투여는 환자에게 2개월마다 약 650 mg 내지 약 1200 mg 범위의 아리피프라졸의 총량을 생성하는 것인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0041] 17. 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 근육내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 약 2개월마다 1회 주사가능한 제제를 투여받고, 여기서 환자에게 근육내로 투여하는 것은 삼각근 근육, 둔부 근육 및 그의 조합으로부터 선택된 부위에서 이루어지고, 여기서 약 2개월마다 1회는 약 42일 내지 70일마다 1회를 포함하며, 여기서 주사가능한 제제의 투여는 환자에게 2개월마다 약 650 mg 내지 약 1200 mg 범위의 아리피프라졸의 총량을 생성하고, 여기서 주사가능한 제제는 물, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 약 0.5 μm 내지 약 30 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 아리피프라졸 또는 그의 염의 농도는 약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL 범위의 것인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0042] 18. 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 둔부 근육에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 주사가능한 제제를 약 56일 (8주 또는 2개월)마다 1회 투여받고, 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 양은 약 650 mg 내지 약 1200 mg의 범위의 것인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0043] 19. 실시양태 18에 있어서, 주사가능한 제제가 물, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 약 0.5 μm 내지 약 30 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 농도는 약 300 mg/mL인 방법.

[0044] 20. 실시양태 18 또는 19에 있어서, 주사가능한 제제가 주사용수, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 아리피프라졸 1수화물이고, 아리피프라졸 1수화물은 약 2 μm 내지 약 5 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 농도는 아리피프라졸의 무수 형태를 기준으로 계산하여 약 300 mg/mL인 방법.

[0045] 21. 실시양태 18 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 주사가능한 제제의 복수회 투여 후 제0 시점으로부터 투여후 56일까지의 아리피프라졸의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)이, 예를 들어 도 2에 나타낸 바와 같이, 약 1개월 (4주 또는 28일)마다 1회 아빌리파이 메인테나(R)와 같은 아리피프라졸 근육내 (IM) 데포 제제의 복수회 투여 후 제0 시점으로부터 투여후 28일까지의 아리피프라졸 AUC의 2배와 실질적으로 동일한 것인 방법.

[0046] 22. 실시양태 18 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 아리피프라졸을 고체 투여 형태로 경구로 투여하는 것을 추가로 포함하고, 고체 투여 형태가 연속 5 내지 15일 동안 1일에 10 mg 내지 20 mg 범위의 양으로, 주사가능한 제제의 제1 투여와 함께 투여되는 것인 방법.

[0047] 23. 실시양태 18 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 연속 7일 동안 1일에 아리피프라졸 10 mg 내지 20 mg을 고체 투여 형태로 경구로, 주사가능한 제제의 제1 투여와 함께 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0048] 24. 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 둔부 근육에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 주사가능한 제제를 약 56일 (8주 또는 2개월)마다 1회 투여받고, 주사가능한 제제는 약 650 mg 내지 약 1200 mg 범위의 아리피프라졸 양으로 환자에게 투여되고, 주사가능한 제제는 물, 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 현탁화제를 추가로 포함하고, 아리피프라졸 또는 그의 염은 약 0.5 μm 내지 약 30 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖는 것인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0049] 25. 실시양태 24에 있어서, 아리피프라졸을 고체 투여 형태로 경구로 투여하는 것을 추가로 포함하고, 고체 투여 형태는 연속 5 내지 15일 동안 1일에 10 mg 내지 20 mg 범위의 양으로, 주사가능한 제제의 제1 투여와 함께 투여되는 것인 방법.

[0050] 26. 실시양태 24에 있어서, 연속 7일 동안 1일에 아리피프라졸 10 내지 20 mg을 고체 투여 형태로 경구로, 주사가능한 제제의 제1 투여와 함께 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0051] 27. 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 투여하는 방법이며, 방법은

[0052] 환자에게 제1일로부터 연속 5 내지 15일 동안 10 내지 20 mg/일의 아리피프라졸 또는 그의 염을 경구로 투여하고;

[0053] 환자에게 주사가능한 제제를 약 56일마다 (약 8주 또는 2개월마다) 1회 근육내로 투여하는 것을 포함하며,

[0054] 여기서 아리피프라졸 약 650 mg 내지 1200 mg을 포함하는 주사가능한 제제는 제1일에 투여되고, 일련의 투여는 아리피프라졸의 평균 혈장 수준이 90 ng/mL 이상을, 예를 들어 적어도 약 56일 동안 유지하도록 하는 것인 방법.

[0055] 28. 실시양태 27에 있어서, 아리피프라졸 또는 그의 염의 추가의 경구 투여를 포함하지 않는 방법.

[0056] 29. 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 사전충전된 졸-겔 형성된 주사가능한 제제를 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법이며, 방법은

[0057] 총량으로서 아리피프라졸 50 내지 300 mg을 제1일로부터 제15일 이하까지 연속적으로 또는 동시에 투여하고;

[0058] 아리피프라졸 650 내지 1200 mg을 포함하는 사전충전된 졸-겔 형성된 주사가능한 제제를 둔부 근육에서 제1일에 투여하고; 이어서

[0059] 아리피프라졸 약 650 mg 내지 1200 mg을 포함하는 사전충전된 졸-겔 형성된 주사가능한 제제를 둔부 근육에서 약 56일마다 (약 8주 또는 2개월마다) 1회 투여하는 것을 포함하고,

[0060] 여기서 일련의 투여는 아리피프라졸의 평균 혈장 수준이 90 ng/mL 이상을 유지하도록 하는 것인 방법.

[0061] 30. 실시양태 29에 있어서, 사전충전된 졸-겔 형성된 주사가능한 제제가 요변성 특성을 갖는 300 mg/mL의 아리피프라졸을 포함하는 주사가능한 제제인 방법.

[0062] 31. 실시양태 29 또는 30에 있어서, 주사가능한 제제가 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염, 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 현탁화제를 추가로 포함하는 것인 방법.

[0063] 32. 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 장기 작용 주사가능한 제제를 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법이며, 방법은

[0064] 환자에게 아리피프라졸 650 내지 1200 mg을 포함하는 주사가능한 제제를 둔부 근육에서 약 56일마다 (약 8주 또는 2개월마다) 1회 투여하는 것을 포함하고,

[0065] 여기서 환자는 아리피프라졸의 투여에 적용됨으로써 아리피프라졸의 안정한 혈장 수준을 갖지만, 아리피프라졸의 추가의 투여를 필요로 하고, 주사가능한 제제는 사전충전 졸-겔 형성된 주사의 투여 형태로 존재하고, 일련의 투여는 아리피프라졸의 평균 혈장 수준이 90 ng/mL 이상을 유지하도록 하는 것인 방법.

[0066] 33. 실시양태 32에 있어서, 아리피프라졸의 안정한 혈장 수준이 90 ng/mL 이상인 방법.

[0067] 34. 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 약 2개월 (8주 또는 56일)마다 1회 근육내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 주사가능한 제제의 복수회 투여 후 제0 시점으로부터 투여후 56일까지의 아리피프라졸의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)은, 예를 들어 도 2에 나타낸 바와 같이, 약 1개월 (4주 또는 28일)마다 1회 아빌리파이 메인테나(R)와 같은 아리피프라졸 근육내 (IM) 데포 제제의 복수회 투여 후 제0 시점으로부터 투여후 28일까지의 아리피프라졸 AUC의 2배와 실질적으로 동일한 것인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0068] 35. 실시양태 34에 있어서, 아리피프라졸 또는 그의 염이 아리피프라졸 1수화물인 방법.

[0069] 36. 실시양태 34 또는 35에 있어서, 주사가능한 제제의 복수회 투여가 제4 이상의 투여이고, 아리피프라졸 근육내 (IM) 데포 제제의 복수회 투여가 제7 이상의 투여인 방법.

[0070] 37. 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 약 2개월 (8주 또는 56일)마다 1회 근육내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 주사가능한 제제의 복수회 투여 후 투여후 56일에서의 아리피프라졸의 혈장 농도는, 예를 들어 도 2에 나타낸 바와 같이, 약 1개월 (4주 또는 28일)마다 1회 아빌리파이 메인테나(R)와 같은 아리피프라졸 근육내 (IM) 데포 제제의 복수회 투여 후 28일에서의 아리피프라졸의 혈장 농도와 실질적으로 동일한 것인 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0071] 38. 실시양태 37에 있어서, 아리피프라졸 또는 그의 염이 아리피프라졸 1수화물인 방법.

[0072] 39. 실시양태 37 또는 38에 있어서, 주사가능한 제제의 복수회 투여가 제4 이상의 투여이고, 아리피프라졸 근육내 (IM) 데포 제제의 복수회 투여가 제7 이상의 투여인 방법.

[0073] 주사가능한 제제

[0074] 본 개시내용의 주사가능한 제제 (예를 들어, 2개월 즉시 사용가능한 (RTU) 주사가능한 제제)는 아리피프라졸, 특정 현탁화제 (현탁화제 (A)) 및 분산 매질을 포함하는 조성물을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 주사가능한 제제는 분산 매질로서 적어도 물을 포함한다. 물, 또는 물을 포함하는 수성 용매 및 유기 용매는 적어도 물을 포함하는 분산 매질로서 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 분산 매질은 물, 및 추가로 예를 들어 멸균 주사용수이다.

[0075] 본 개시내용의 주사가능한 제제에 함유된 특정 현탁화제 (현탁화제 A)는 (i) 및 (ii): (i) 폴리비닐피롤리돈, 및 (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로스 또는 그의 염으로부터 선택된 적어도 1종의 현탁화제를 포함한다.

[0076] 일부 측면에서, 본 개시내용의 주사가능한 제제는 아리피프라졸 또는 그의 염, 물, 및 군 (i) 및 (ii): (i) 폴리비닐피롤리돈, 및 (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염으로부터 선택된 적어도 1종의 현탁화제를 포함하며, 여기서 아리피프라졸 또는 그의 염은 약 0.5 μm 내지 약 30 μm 범위의 평균 1차 입자 직경을 갖고, 아리피프라졸 또는 그의 염의 농도는 약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL 범위이다. 본원에 개시된 2개월 즉시 사용가능한 (RTU) 주사가능한 제제는 미국 특허 번호 10,517,951 (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0077] 예를 들어, 본 개시내용의 주사가능한 제제가 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 경우 (이하 "본 개시내용의 아리피프라졸 주사가능한 제제"로 지칭될 수 있음), 아리피프라졸 또는 그의 염의 농도는 약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL 범위이다. (α) 아리피프라졸의 RTU 주사가능한 제제는 정치 시 겔이 되며, 아리피프라졸의 입자의 침전 및 케이킹이 억제될 수 있고, 그에 의해 탁월한 저장 안정성을 제공한다. 추가로, (β) 주사가능한 제제는 심지어 겔의 형태인 경우에도 약한 충격을 받을 때 유동성을 용이하게 얻을 수 있기 때문에, 제제는 사용 시에 (주사 시에) 용이하게 주사될 수 있다. 추가로, 겔화된 주사가능한 제제 (겔 조성물)는 단순히 시린지의 플런저를 누르고 제제를 시린지 바늘을 통해 배출시킴으로써 유동성을 얻기 때문에 (졸 상태를 형성함), 제제는 그대로 바늘을 통해 원활하게 배출될 수 있다. 따라서, 제제는 요변성 특성을 가질 수 있고, 주사 시에 비교적 적은 국부 장애 및 통증으로 근육내로 또는 피하로 잘 분산될 수 있다.

[0078] 즉, 그의 농도가 100 mg/mL 이하인 경우, 현탁화제 A가 사용된다 하더라도 (또는 숙성 처리가 추가로 수행된다 하더라도) 겔을 형성할 수 있는 주사가능한 제제가 제조되지 않을 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 주사가능한 제제는 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하고, 특정 현탁화제 (현탁화제 A) 및 특정 농도의 아리피프라졸 또는

그의 염 (약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL, 예컨대 약 250 mg/mL 내지 약 450 mg/mL, 및 약 300 mg/mL 내지 약 400 mg/mL)의 사용의 조합이 사용된다. 본 개시내용의 주사가능한 제제가 아리피프라졸의 염을 포함하는 경우에, 상기 기재된 농도는 아리피프라졸로서 계산된다.

[0079] 일부 측면에서, RTU 주사가능한 제제는 아리피프라졸을 약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL, 예컨대 약 200 mg/mL 내지 약 500 mg/mL, 예를 들어 약 250 mg/mL 내지 약 450 mg/mL, 추가로 예를 들어 약 300 mg/mL 내지 약 400 mg/mL, 추가로 예를 들어 약 300 mg/mL의 농도로 포함한다.

[0080] 일부 측면에서, 본 개시내용의 아리피프라졸 주사가능한 제제에서, (i) 폴리비닐피롤리돈이 현탁화제 A로서 함유되는 경우에, 폴리비닐피롤리돈의 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 예컨대 약 1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 추가로 예를 들어 약 2 mg/mL 내지 약 20 mg/mL 범위이다.

[0081] 일부 측면에서, 본 개시내용의 아리피프라졸 주사가능한 제제가 (i) 현탁화제 A로서 폴리비닐피롤리돈을 포함하고, 1종 이상의 다른 현탁화제를 추가로 포함하는 경우에, 적어도 1종의 구성원은 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염으로부터 선택되고 1종 이상의 다른 현탁화제로서 함유된다. 예를 들어, 본 개시내용의 이들 주사가능한 제제는 (i) 현탁화제 A로서 폴리비닐피롤리돈을 포함하고, 이들이 1종 이상의 다른 현탁화제를 추가로 포함하는 경우에, 이들은 하기 제시된 (i-1) 내지 (i-3)의 임의의 조합의 현탁화제를 포함한다.

[0082] (i-1) 폴리비닐피롤리돈 및 폴리에틸렌 글리콜

[0083] (i-2) 폴리비닐피롤리돈 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염, 및

[0084] (i-3) 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염.

[0085] (i-1) 내지 (i-3)의 어떠한 조합인지에 관계없이, 본 개시내용의 이들 주사가능한 제제는, 폴리비닐피롤리돈의 농도를 상기 기재된 바와 같은 약 0.1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 예컨대 약 1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 추가로 예를 들어 약 2 mg/mL 내지 약 20 mg/mL로 포함한다. (i-1) 또는 (i-3)에서, 폴리에틸렌 글리콜의 농도는 약 0.05 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 예를 들어 약 0.1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL이다. (i-2) 또는 (i-3)에서, 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 예컨대 약 1 mg/mL 내지 약 30 mg/mL, 추가로 예를 들어 약 2 mg/mL 내지 약 20 mg/mL이다.

[0086] 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 함유함으로써, 제조 동안 점도의 증가가 억제될 수 있다. 이는 아리피프라졸 또는 그의 염이 효율적인 방식으로 바람직한 입자 크기로 분쇄되도록 한다. 일부 실시양태에서, 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염의 분자량은 49,000 내지 300,000의 범위이다. 또한, 폴리에틸렌 글리콜을 함유함으로써, 생성된 주사가능한 제제가 장기간 동안 저장되는 경우에도 시네레시스가 방지될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리에틸렌 글리콜의 분자량은 400 내지 4,000 범위이다. 일부 실시양태에서, (i-3)은 주사가능한 제제 중에 존재한다.

[0087] 일부 측면에서, 본 개시내용의 아리피프라졸 주사가능한 제제가 (ii) 현탁화제 A로서 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하는 경우, 폴리에틸렌 글리콜의 농도는 약 0.05 mg/mL 내지 약 2 mg/mL, 추가로 예를 들어 약 0.1 mg/mL 내지 약 1 mg/mL이다. 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 예컨대 약 1 mg/mL 내지 약 30 mg/mL, 예컨대 약 2 mg/mL 내지 약 20 mg/mL이다.

[0088] 일부 측면에서, 본 개시내용의 아리피프라졸 주사가능한 제제가 (ii) 현탁화제 A로서 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하고, 1종 이상의 다른 현탁화제를 추가로 포함하는 경우에, 폴리비닐피롤리돈이 1종 이상의 다른 현탁화제로서 함유될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 주사가능한 제제는 현탁화제 A로서, (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염을 포함하고, 이것이 1종 이상의 다른 현탁화제를 추가로 포함하는 경우에, (i-3)의 현탁화제가 함유된다. 이 경우에, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염, 및 폴리비닐피롤리돈의 농도는 상기 (i-3)에 기재된 바와 동일하다.

[0089] 일부 측면에서, 본 개시내용의 아리피프라졸 주사가능한 제제에서, (i-3)의 현탁화제가 사용되는 경우에, 조성물은 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 폴리비닐피롤리돈, 약 0.1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 폴리에틸렌 글리콜, 약 0.5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염, 및 약 250 mg/mL 내지 약 450 mg/mL (예컨대 약 300 mg/mL 내지 약 400 mg/mL)의 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함한다. 이 경우에, 폴리에틸렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 400 또는 폴리에틸렌 글리콜 4000일 수 있다. 일부 측면에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 12 내지 약 20의 K 값을 갖는다. 추가 측면에서, 아리피프라졸 또는 그의 염은 약 1 μm 내지 10 μ

m의 평균 1차 입자 직경을 갖는다.

[0090] 아리피프라졸 또는 그의 염의 과도하게 큰 평균 1차 입자 직경은 침전을 유발할 수 있기 때문에, 평균 1차 입자 직경은 약 0.5 μm 내지 약 30 μm, 예를 들어 약 1 μm 내지 약 20 μm 범위이다. 본 개시내용의 주사가능한 제제가 2개월마다 1회 투여되는 투여 형태인 경우에, 아리피프라졸 또는 그의 염은 약 1 μm 내지 약 50 μm, 예컨대 약 1 μm 내지 약 10 μm, 추가로 예를 들어 약 2 μm 내지 약 5 μm의 평균 1차 입자 직경을 갖는다. 평균 2차 입자 직경은 최대 3배 이하, 또한 예를 들어 평균 1차 입자 직경의 최대 2배 이하이다.

[0091] 일부 측면에서, 본 개시내용의 주사가능한 제제는 2개월마다 1회 투여될 수 있는 투여 형태로 적합하게 제제화된다. 예를 들어, 2개월마다 1회 투여되는 본 개시내용의 주사가능한 제제 중 아리피프라졸 또는 그의 염의 농도는, 아리피프라졸로서 계산 시, 약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL, 예컨대 약 250 mg/mL 내지 약 500 mg/mL, 추가로 예를 들어, 약 300 mg/mL 내지 400 mg/mL, 추가로 예를 들어, 약 300 mg/mL이다. 주사가능한 제제가 2개월마다 1회 투여되는 경우에, 투여 부피는 약 2 mL 내지 약 4 mL, 예컨대 약 2.2 mL 내지 약 3.5 mL, 추가로 예를 들어 약 2.3 mL 내지 약 3.4 mL, 추가로 예를 들어 약 3.2 mL이다.

[0092] 일부 측면에서, 본 개시내용의 아리피프라졸 주사가능한 제제는 상기 기재된 효과 (α) 및 (β)를 달성한다. 이들은 겔 형태일 수 있거나 유동성을 가질 수 있다 (즉, 졸 형태일 수 있음). 상기 기재된 바와 같이, 효과 (α) 및 (β)의 효과의 달성은 회전 레오미터의 사용에 의해 객관적으로 확인될 수 있다. 주사가능한 제제는 사전충전된 졸-겔 형성된 주사의 투여 형태로 제제화될 수 있다 (본원에서 "사전충전된 졸-겔 형성된 주사가능한 제제"로도 지칭됨). 이러한 주사가능한 제제는 요변성 특성을 나타낸다. 또한, 제제는 정치 시 겔 형태일 수 있고, 충격을 받을 때 졸로 변할 수 있다.

[0093] 일부 측면에서, 아리피프라졸 주사가능한 제제를 제조하는 방법은 출발 물질의 액체 혼합물을 제조하고, 액체 혼합물에 함유된 아리피프라졸 또는 그의 염을 목적하는 평균 1차 입자 직경으로 분쇄하고, 임의로 이어서 숙성시키는 것을 포함한다.

[0094] 일부 측면에서, 본 발명에 따른 겔 아리피프라졸 주사가능한 제제를 제조하는 방법은 액체 혼합물을 5 내지 70℃에서 5분 이상 동안 정치시키는 것을 포함하며, 액체 혼합물은 약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL의 농도의 약 0.5 μm 내지 약 30 μm의 평균 1차 입자 직경을 갖는 아리피프라졸 또는 그의 염, 물, 및 (i) 및 (ii): (i) 폴리비닐피롤리돈 및 (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로스 또는 그의 염으로부터 선택된 적어도 1종의 현탁화제를 포함한다.

[0095] 예를 들어, 일부 추가 측면에서, 하기 단계를 포함하는 제조 방법이 사용될 수 있다: 약 200 mg/mL 내지 약 600 mg/mL 농도의 아리피프라졸 또는 그의 염, 물, 및 (i) 및 (ii): (i) 폴리비닐피롤리돈 및 (ii) 폴리에틸렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로스 또는 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 현탁화제를 포함하는 액체 혼합물 중에서 아리피프라졸 또는 그의 염을 약 0.5 μm 내지 약 30 μm의 평균 1차 입자 직경으로 분쇄하는 단계; 및 분쇄된 액체 혼합물을 5℃ 내지 70℃에서 5분 이상 동안 정치시키는 단계.

[0096] 일부 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 투여되는 약 650 mg 내지 약 1200 mg, 예를 들어 약 690 mg 내지 약 960 mg, 추가로 예를 들어 약 750 mg 내지 약 960 mg 범위의 아리피프라졸의 총량을 생성하는 아리피프라졸 주사가능한 제제의 투여를 포함하며, 여기서 주사가능한 제제는 임의로 1회 이상의 분할 주사로 투여될 수 있다. 일부 추가 측면에서, 아리피프라졸 주사가능한 제제의 투여는 환자에게 약 960 mg의 아리피프라졸의 총량을 생성하며, 여기서 1회 이상의 주사가능한 제제가 투여된다. 예를 들어, 환자에게 투여되는 아리피프라졸의 960 mg의 총량을 얻기 위해, 300 mg/mL의 아리피프라졸을 포함하는 아리피프라졸 주사가능한 제제의 1회 주사가 투여된다. 960 mg 투여량은 임의로 짧은 간격으로 개별 주사로 투여될 수 있다. 주사 횟수 및 아리피프라졸의 농도는 상기 기재된 바와 같이, 투여될 아리피프라졸의 총량 및 각각의 주사가능한 제제에 함유된 아리피프라졸의 농도에 비추어 달라진다.

[0097] 일부 측면에서, 대상체에게 아리피프라졸 주사가능한 제제를 투여하는 것은 근육내로 주사된다. 일부 실시양태에서, 근육내 투여는 삼각근, 둔부 근육, 및 그의 조합으로부터 선택된 부위에서 이루어진다. 일부 실시양태에서, 부위는 둔부 근육이다. 예를 들어, 투여를 위한 주사 횟수에 따라, 주사 부위는 삼각근 및/또는 둔부 근육의 다양한 위치를 포함할 수 있다.

[0098] 일부 측면에서, 본원에 개시된 아리피프라졸의 주사가능한 제제를 투여하는 방법은 약 2개월마다 1회의 빈도로 일어난다. 예를 들어, 주사가능한 제제는 약 42 내지 70일마다 1회, 또는 종점 사이의 임의의 정수 (종점 포함)로, 예를 들어 49 내지 63일마다, 예를 들어 50 내지 60일마다, 즉 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58,

59 또는 60일마다 투여된다. 추가 측면에서, 주사가능한 제제는 약 56일마다 1회, 예를 들어 54일 내지 58일마다 1회 투여된다. 추가 측면에서, 주사가능한 제제는 약 8주마다 1회, 예를 들어 6주 내지 10주마다 1회 투여된다.

[0099] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 환자에게 10 내지 20 mg/일의 아리피프라졸 또는 그의 염을 투여 제1일로부터 약 연속 5 내지 15일, 예를 들어 약 연속 7 내지 14일, 추가로 예를 들어 약 연속 7일 동안 경구로 투여하고, 환자에게 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 주사가능한 제제를 약 56일마다 (8주마다 또는 2개월마다) 1회 근육내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 아리피프라졸 약 650 mg 내지 1200 mg을 포함하는 주사가능한 제제는 제1일에 투여된다. 일련의 투여는 아리피프라졸의 평균 혈장 수준이 90 ng/mL 이상을 유지하도록 한다. 예를 들어, 경구 투여는 10 내지 20 mg/일의 아리피프라졸 또는 그의 염을 포함하는 고체 투여 형태로 구현될 수 있고, 고체 투여 형태는 연속 5 내지 15일 동안, 예를 들어 연속 7일 내지 14일 동안, 추가로 예를 들어 연속 7일 동안 투여될 수 있다. 추가로, 예를 들어 고체 투여 형태는 환자에게 아리피프라졸 50 mg 내지 300 mg, 60 mg 내지 280 mg, 70 mg 내지 280 mg, 또는 70 mg 내지 140 mg의 총량으로 투여될 수 있다.

[0100] 일부 측면에서, 본 개시내용의 고체 투여 형태는 경구 (아리피프라졸) 정제이다. 일부 실시양태에서, 아리피프라졸의 경구 정제는, 예를 들어 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg 및 20 mg 농도로 이용가능하고, 10 mg 내지 20 mg으로부터 선택된 단일 경구 용량으로 이용가능하다. 일부 실시양태에서, 아리피프라졸의 경구 정제는 불활성 성분을 포함할 수 있다. 경구 정제의 불활성 성분은, 예를 들어 옥수수 전분, 히드록시프로필 셀룰로스, 락토스 1수화물, 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 착색제는, 예를 들어 산화제2철 (옐로우 또는 레드) 및 FD&C 블루 2호 알루미늄 레이크를 포함할 수 있다.

[0101] 일부 측면에서, 본 개시내용의 주사가능한 제제는 사전충전된 시린지로서 사용하기 위해 시린지 내에 그대로 충전될 수 있다. 이는 시린지의 구조를 단순화하고, 크기 및 중량을 감소시킨다. 본 개시내용의 주사가능한 제제가 시린지 내로 충전되는 경우에, 추가 실시양태에서, 졸 현탁액은 단순히 시린지의 플런저 로드를 누르고 본 개시내용의 주사가능한 제제를 시린지 바늘을 통해 배출시킴으로써 투여될 수 있다. 이는 임상적 편의성 및 작동성을 제공하는 사전충전된 시린지를 제공하고, 따라서 의학적으로 및 산업적으로 매우 유용하다. 이러한 사전충전 시린지를 제조하는 예는, 주사가능한 제제를 상기 기재된 바와 같은 방식으로 제조하고, 제제를 시린지 내에 사전충전한 다음, 상기 기재된 바와 같은 방식으로 정치시켜 주사가능한 제제를 겔화시키는 것이다. 본 개시내용은 또한 상기 기재된 사전충전 시린지가 장착된 키트를 포함한다.

[0102] [실시예]

[0103] 임상 약리학 시험

[0104] 실시예 1

[0105] 이는 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 성인 대상체에서 둔부 근육에 투여된 아리피프라졸 근육내 데포의 1b상, 개방-표지, 다중 용량, 무작위, 평행 부문, 안전성, 내약성 및 약동학적 시험이었다. 아리피프라졸 2개월 (2M) RTU ("Ari 2M 군"으로 지칭됨) 960 mg (56일 동안 1회 주사)의 임상시험용 의약품으로 32주에 걸쳐 치료하였고, 참조 성분은 아리피프라졸 근육내 데포 ("Ari IM 데포" 또는 "IM 데포"로 지칭됨), 아빌리파이 메인테나(R) 400 mg (28일 동안 1회 주사)이었다. 1차 종점은 (1) 안전성 및 내약성 (예를 들어, 유해 사건 (AE), 바이탈, ECG, 실험실, 신체 검사, 전기생리학적 연구 (EPS), VAS, 조사자 주사 평가, 및 C-SSR; 및 (2) 약동학, 예를 들어 최종 용량 후 내부 투여 마지막 날에서의 혈장 농도의 유사성 및 최종 용량 후 투여 간격에 걸친 아리피프라졸 노출 (AUC)의 유사성이었다. 2차 종점은 각각 2M RTU 960 mg 및 IM 데포 400 mg의 투여 후 PK 및 효능이었다.

[0106] 아리피프라졸 2개월 (2M) RTU

[0107] 2개월 (2M) RTU 주사가능한 제제는 오츠카 파마슈티칼스 캄파니, 리미티드(Otsuka pharmaceuticals Co., Ltd.)에 의해 아리피프라졸 IM 데포 300 mg/mL 즉시 사용가능한 단일-용량 주사로서 공급되었다. 주사가능한 제제는 아리피프라졸 1수화물, 카르복시메틸 셀룰로스 소듐 (5 mg/mL), 포비돈 K17 (4 mg/mL), 폴리에틸렌 글리콜 400 (1 mg/mL), 일염기성 인산나트륨 1수화물 (0.74 mg/mL), 염화나트륨 (6.1 mg/mL), 수산화나트륨 (pH 조정제), 및 주사용수를 포함하였다. 주사가능한 제제 중 아리피프라졸의 농도는 300 mg/mL였다. 이 농도를 아리피프라졸의 무수 형태를 기준으로 계산하였다.

[0108] 2개월 (2M) RTU 장기-작용 주사가능한 (LAI) 제제를 성인 대상체 (N=41)에게 56-일 (± 2일) 간격으로 주사가능한 제제 중 300 mg/mL의 아리피프라졸 (3.2 mL/주사)을 32주의 과정에 걸쳐 투여하였고 (총 4회 주사), 투여는

대상체의 둔부 부위에서 이루어졌다. 아리피프라졸 10 내지 20 mg을 2M RTU 주사가능한 제제의 제1 투여의 제1일로부터 연속 7일 동안 매일 정제로 경구 투여하였다.

[0109] 아리피프라졸 근육내 데포 (참조)

[0110] 아리피프라졸 근육내 (IM) 데포 제제를 단일-용량 동결건조 400 mg 농도 바이알로서 공급하였다. 표지된 농도는 무수 형태 (아리피프라졸)를 기준으로 계산하였다. 일부 실시양태에서, 400-mg 농도 생성물에 대한 (투여된 용량당) 불활성 성분은 카르복시메틸 셀룰로스 소듐 (16.64 mg), 만니톨 (83.2 mg), 일염기성 인산나트륨 1수화물 (1.48 mg) 및 수산화나트륨 (pH 조정제)을 포함한다. 400-mg 농도 바이알 내 연장-방출 주사가능한 현탁액이 투여량 조정을 하는 데 사용될 수 있으며; 즉, 느린 CYP2D6 대사자인 환자에서, 그리고 CYP3A4 억제제 또는 CYP2D6 억제제를 병용하는 환자에서 사용될 수 있다. 200 mg 및 160 mg에 대한 투여량 조정은 14일 초과 동안 CYP2D6 억제제, CYP3A4 억제제 또는 CYP3A4를 복용하는 환자에 대해 근육내 삼각근 또는 둔부 주사를 위한 400-mg 농도 바이알을 사용함으로써 수득될 수 있다.

[0111] 아리피프라졸 근육내 (IM) 데포 제제 (400-mg 농도)를 성인 대상체 (N=42)에게 28일 (± 2일) 간격으로 32주의 과정에 걸쳐 투여하였다 (총 8회 주사). 아리피프라졸 10 내지 20 mg을 IM 데포 제제의 제1 투여의 제1일로부터 연속 14일 동안 매일 정제로 경구 투여하였다.

[0112] 경향: 표 2 및 3에 언급된 바와 같이, 대상체의 기준선 특징을, 진단, 성별, 인종/민족, 연령, 및 체질량 지수 (BMI)가 유사한 치료군에 걸쳐 비교평가하였다. 중단 비율 (표 1)은 IM 데포 군 (31%)과 비교하여 아리피프라졸 2M 군 (23%)에서 더 낮았다. 두 치료군 모두에서의 중단 이유는 대상체에 의한 철회, 유해 사건, 및 추적 소실이었다.

[0113] [표 1]

표 1: 대상체 경향

	아리피프라졸 2M RTU 960 mg			아리피프라졸 IM 데포 400 mg		
	안정함(robust)	희박함(sparse)	전체	안정함	희박함	전체
무작위화됨	42 (100.0)	90 (100.0)	132 (100.0)	42 (100.0)	92 (100.0)	134 (100.0)
완료됨	36 (85.7)	66 (73.3)	102 (77.3)	34 (81.0)	58 (63.0)	92 (68.7)
중단됨	6 (14.3)	24 (26.7)	30 (22.7)	8 (19.0)	34 (37.0)	42 (31.3)
유해 사건	1 (2.4)	4 (4.4)	5 (3.8)	2 (4.8)	8 (8.7)	10 (7.5)
추적 소실	1 (2.4)	2 (2.2)	3 (2.3)	1 (2.4)	6 (6.5)	7 (5.2)
프로토콜 일탈	1 (2.4)	1 (1.1)	2 (1.5)	1 (2.4)	1 (1.1)	2 (1.5)
대상체에 의한 철회	3 (7.1)	13 (14.4)	16 (12.1)	4 (9.5)	14 (15.2)	18 (13.4)
의사의 결정	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.7)
기타: COVID-19 (비-AE)	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (2.2)
기타: COV-ID-19로 인한 것이 아님	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.7)

[0114]

[0115] [표 2]

표 2: 대상체 인구통계 특징

	아리피프라졸 2M RTU 960 mg			아리피프라졸 IM 데포 400 mg		
	정신분열증	양극성	전체	정신분열증	양극성	전체
무작위화됨	92	40	132	93	41	134
연령 (평균)	48.1	47.2	47.8	47.7	44.8	46.8
성별 (%여성)	27 (29.3)	15 (37.5)	42 (31.8)	26 (28.0)	22 (53.7)	48 (35.8)
BMI (kg/m^2)	28.2	28.1	28.2	29.1	27.2	28.6
인종 (%)						
백인	11 (12.0)	18 (45.0)	29 (22.0)	12 (12.9)	21 (51.2)	33 (24.6)
흑인 또는 아프리카계-미국인	80 (87.0)	19 (47.5)	99 (75.0)	77 (82.8)	18 (43.9)	95 (70.9)
민족 (%)						
히스패닉계 또는 라틴계	4 (4.3)	8 (20.0)	12 (9.1)	4 (4.3)	7 (17.1)	11 (8.2)
히스패닉계 또는 라틴계가 아님	87 (94.6)	32 (80.0)	119 (90.2)	88 (94.6)	34 (82.9)	122 (91.0)

[0116]

[0117] [표 3]

표 3: 대상체 기준선 질병 특징 (평균 (SD))

	아리피프라졸 2M RTU 960 mg			아리피프라졸 IM 데포 400 mg		
	정신분열증	양극성	전체	정신분열증	양극성	전체
무작위화됨	92	40	132	93	41	134
SWN-S 총 점수	94.3 (16.4)	92.1 (17.2)	93.7 (16.6)	95.6 (15.6)	88.6 (18.6)	93.6 (16.8)
PANSS 총 점수	62.0 (13.5)	n/a	n/a	61.8 (13.5)	n/a	n/a
CGI-중증도 점수	3.3 (0.9)	n/a	n/a	3.1 (0.9)	n/a	n/a
YMARS 총 점수	n/a	6.7 (7.3)	n/a	n/a	9.4 (8.2)	n/a
MADRS 총 점수	n/a	10.9 (9.4)	n/a	n/a	13.5 (9.7)	n/a
CGI-BP 중증도	n/a		n/a	n/a		n/a
조증	n/a	1.8 (1.0)	n/a	n/a	2.3 (1.2)	n/a
우울증	n/a	2.2 (1.2)	n/a	n/a	2.5 (1.1)	n/a
전반적 BP 질병	n/a	2.4 (1.1)	n/a	n/a	2.8 (1.2)	n/a

[0118]

[0119] SWN-S: 신경이완제 치료 하의 주관적 행복 단축 서식; PANNS: 양성 및 음성 증후군 척도; CGI-중증도 점수: 임상 전반적 인상-중증도 점수; YMARS: 영(Young) 조증 등급화 척도; MADRS: 몽고메리-아스버그(Montgomery-Asberg) 우울증 등급화 척도; CGI-BP: 임상 전반적 인상-양극성 버전

[0120] 안전성: 본 임상 시험에서, 가장 빈번한 유해 사건은 체중 증가였다 (20.9% Ari IM 데포와 비교하여 22.7% Ari 2M). 주사 부위 통증은 두 번째로 가장 빈번하게 보고된 유해 사건이었다 (9.0% Ari IM 데포와 비교하여 18.2% Ari 2M). 통증의 시각 상사 척도 (VAS) 지각 및 주사 부위의 조사자 평가는 연구 전반에 걸쳐 경도이고 안정한

것으로 밝혀졌으며, 이는 치료군 사이에서 비슷하였다. 심각한 치료-발현성 유해 사건 (TEAE)의 발생률은 Ari 2M 군 (4.5%) 및 IM 데포 (6.0%)에 대해 유사하였다. IM 데포 군의 대상체 (7.5%)와 비교하여 Ari 2M 군 내의 더 소수의 대상체 (3.0%)가 유해 사건으로 인해 임상시험용 의약품 (IMP)을 중단하였다. 실험실, 심전도 (ECG) 및 활력 징후에서 둘 다의 군에 대해 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았으며, 단 프리데리시아(Fridericia) 식을 사용하여 큰 비율에 대해 보정된 QT 간격 (QTc) > 450 ms의 새로운 설정의 비율이 IM 데포 군에 대한 것 (4.5%)보다 Ari 2M 군 (0.7%)에 대해 더 낮았다.

[0121] 약동학: 약동학적 데이터는 도 1 및 2에 예시되어 있다. 도 1에서, 이는 연속 7일 동안 아리피프라졸의 경구 투여와 함께 아리피프라졸 960 mg에서의 Ari 2M의 제1 투여 후의 평균 (SD) 약동학적 농도를, 연속 14일 동안 아리피프라졸의 경구 투여와 함께 아리피프라졸 400 mg에서의 IM 데포와 비교하여 도표화한다. 하기 표 4에, 제7일 및 제14일에 Ari 2M 960 mg 및 IM 데포 400 mg의 평균 (표준 편차 - SD) 혈장 농도 (ng/mL)를 요약한다.

[0122] 표 4: 제7일 및 제14일에 Ari 2M 960 mg 및 IM 데포 400 mg의 혈장 농도 (ng/mL)의 비교.

[0123] [표 4]

표 4

	N	평균 (SD) 제7일	평균 (SD) 제14일
2 M 960 mg	41	221 (178)	119 (98)
IM 400 mg	42	227 (113)	229 (121)

[0124]

[0125] 도 2에서, 이는 제7 및 제8 용량 후 아리피프라졸 400 mg에서의 IM 데포와 비교하여 아리피프라졸 960 mg에서의 Ari 2M의 제4 용량 후 평균 (SD) 약동학적 농도를 도표화한다.

[0126] 마지막으로, 하기 표 5 및 6은 각각 PK 파라미터 및 1차 PK 종점의 요약을 제공한다.

[0127] [표 5]

표 5: 약동학적 파라미터

PK 파라미터	아리피프라졸 2MLAI 960 mg	아리피프라졸 IM 데포 400 mg	아리피프라졸 IM 데포 400 mg
	제4 용량	제7 용량	제8 용량
C_{max}(ng/mL)	342 (157)[b]	339 (168)[d]	344 (212)[f]
t_{max}(일)[a]	28.0 (0.930 - 49.0)[b]	6.97 (1.05 - 28.0)[d]	4.07 (0.00 - 28.0)[f]
AUC_{0-56} (ng·일/mL)	14700 (7460)[b]	ND	ND
AUC_{0-28} (ng·일/mL)	7190 (3470)[b]	7760 (4300)[d]	7840 (5170)[f]
AUC_{29-56} (ng·일/mL)	7500 (4200)[b]	ND	ND
PTF%	63.4 (25.1)[b]	ND	48.3 (19.0)[f]
C_{28} (ng/mL)	ND	255 (137)[e]	257 (162)[g]
C_{56} (ng/mL)	250 (128)[c]	ND	ND

[0128]

[0129] [a]중앙값 (최소 - 최대).

[0130] [b]n = 34.

[0131] [c]n = 96.

[0132] [d]n = 33.

[0133] [e]n = 88.

[0134] [f]n = 32.

[0135] [g]n = 82.

[0136] [표 6]

[0137]

표 6: 약동학적 파라미터				
	PK 파라미터	GMR	90% CI	P-값
아리피프라졸 2M LAI 960 mg (T) 대 아리피프라졸 IM 데포 400 mg (R)	AUC[a]	1.006[c]	0.851 - 1.190	0.0129
	C_{56}/C_{28}[b]	1.011[d]	0.893 - 1.145	0.0011
	C_{max}[b]	1.071[c]	0.903 - 1.270	0.0029

[0138] [a]아리피프라졸 2M LAI 960 mg의 제4 투여 후의 AUC_{0-56} 또는 아리피프라졸 IM 데포 400 mg의 제7 및 제8 투여 후의 AUC_{0-28}의 합.

[0139] [b]아리피프라졸 2M LAI 960 mg의 제4 투여 또는 아리피프라졸 IM 데포 400 mg의 제8 주사 후.

[0140] [c]n = 34 아리피프라졸 2M LAI 960 mg, 32 아리피프라졸 IM 데포 400 mg.

[0141] [d]n = 96 아리피프라졸 2M LAI 960 mg, 82 아리피프라졸 IM 데포 400 mg.

[0142] 1: GMR (Ari 2M RTU 960 mg 제4 주사 후의 AUC_{0-56}/Ari IM 데포 400 mg 제7 및 제8 주사 후의 AUC_{0-28}의 합)은 고정 효과로서 치료 제제 및 질환 집단을 포함한 로그-변환 PK 파라미터에 대해 ANOVA로부터 유래된다. GMR은 기하 평균 비를 지칭한다.

[0143] 2: GMR (Ari 2M RTU 960 mg 제4 주사 후의 C_{56}/Ari IM 데포 400 mg 제8 주사 후의 C_{28})은 고정 효과로서 치료 제제, PK 샘플링 스케줄 및 질환 집단을 포함한 로그-변환 PK 파라미터에 대해 ANOVA로부터 유래된다. C_{56}은 투여 후 56일에 아리피프라졸의 혈장 농도를 지칭한다. C_{28}은 투여후 28일에 아리피프라졸의 혈장 농도를 지칭한다.

[0144] 3: ARI 2M RTU 960 mg에 대한 PK 파라미터 대 Ari IM 데포 400 mg에 대한 PK 파라미터의 비 <= 0.8의 귀무 가설을 시험하기 위한 상기 특정 ANOVA 내의 치료 제제의 단측 t-검정으로부터 유래됨.

[0145] 효능: SWN-S, PANSS, MADRS 및 YMRS 총 점수는 Ari 2M 및 IM 데포 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 추가로, SWN-S 및 PANSS는 정신분열증 대상체에 대해 Ari 2M 군에 대해 기준선 결과로부터의 변화의 수치 개선을 보여주었다. 전반적으로, 정신분열증 및 제I형 양극성 장애 대상체 둘 다에 대한 Ari 2M 군의 치료 효과는 IM 데포와 비슷하다.

[0146] 효능 결과의 요약 및 결론:

[0147] - 정신분열증을 갖는 대상체는 두 치료군 모두에서 시험 지속기간 동안 낮은 PANSS 및 CGI-S 점수에서 안정하게 유지되었고, 시험 지속기간 동안 치료군 사이에 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

[0148] - 제I형 양극성 장애를 갖는 대상체에 대한 MADRS 총 점수 또는 YMRS 총 점수에 대해 2개의 치료군 사이에 임상적으로 의미있는 차이는 입증되지 않았다.

[0149] - 전체 양극성 질병에 대한 질병 점수의 CGI-BP 중증도에 대한 기준선으로부터의 평균 변화 및 전체 양극성 질병에 대한 이전 단계 점수로부터의 평균 변화는 모든 주에서 2개의 치료군 사이에서 최소이고 유사하였다.

[0150] - CGI-I 평균 점수는 정신분열증을 갖는 대상체 및 제I형 양극성 장애를 갖는 대상체에 대해 2개의 치료군 사이에서 유사하였다.

[0151] - 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 대상체에 대한 SWN-S 총 점수에 대해 2개의 치료군 사이에 임상적으로 의미있는 차이는 입증되지 않았다.

[0152] 종합적 결론

[0153] 경향: Ari 2M 군에 대한 제32주에서의 완료율은 IM 데포보다 더 컸다. 두 치료군에 대한 상위 3가지의 중단 이유는 대상체에 의한 철회, 유해 사건 및 추적 소실이었다.

[0154] 안전성: 아리피프라졸 2M LAI 960 mg의 둔부 근육 부위로의 다중-용량 투여는 일반적으로 정신분열증 또는 제I형 양극성 장애를 갖는 대상체에서 안전하고 내약성이 우수하였으며, 어떠한 새로운 안전성 우려도 나타내지 않

았다. 아리피프라졸 IM 데포 400 mg 대비 아리피프라졸 2M LAI 960 mg의 임상적 안전성은 두 치료군 모두에서 TEAE 및 실험실 시험 이상의 전반적으로 유사한 발생률을 나타냈다. 주사 부위 통증 및 체중 증가의 가장 빈번하게 보고된 TEAE (임의의 군에서 대상체의 > 10%)는 아리피프라졸의 공지된 안전성 프로파일과 일치한다.

[0155] 약동학:

[0156] - 아리피프라졸 2M LAI 960 mg는 아리피프라졸 IM 데포 400 mg의 제7 및 제8 용량 후 AUC0-28의 합과 비교하여 제4 용량 후 유사한 아리피프라졸 AUC_{0-56}을 가졌다 (GMR [90% CI (신뢰 구간)]: 1.006 [0.851, 1.190]).

[0157] - 아리피프라졸 2M LAI 960 mg는 아리피프라졸 IM 데포 400 mg의 제8 용량 후 C_{28}과 비교하여 제4 용량 후 유사한 아리피프라졸 C_{56}을 가졌다 (GMR [90% CI]: 1.011 [0.893, 1.145]).

[0158] 효능: 아리피프라졸 2M LAI 960 mg 군의 치료 효과는 PANSS 및 CGI-S (정신분열증을 갖는 대상체의 경우); MADRS, YMRS 및 CGI-BP (제I형 양극성 장애을 갖는 대상체의 경우); 및 CGI-I 및 SWN-S (모든 대상체의 경우)에서의 기준선으로부터의 변화에 관하여 아리피프라졸 IM 데포 400 mg 군과 비슷하였다.

[0159] 실시예 2

[0160] 정신분열증을 갖는 성인 대상체에서 둔부로 투여된 아리피프라졸 2개월 근육내 데포의 약동학, 안전성 및 내약성을 결정하기 위한 1상, 개방 표지, 단일 상승 용량, 병행 부문 시험

[0161] 본 시험은 정신분열증을 갖는 성인 대상체의 둔부 근육 내의 아리피프라졸 2M RTU의 고용량 제제 780 mg (코호트 1) 및 1200 mg (코호트 2)의 단일-용량 투여의 PK, 안전성 및 내약성을 결정하기 위한 개방-표지, 단일 상승 용량, 평행-부문, 다기관 시험이었다. 이 시험으로부터의 데이터는 지지적 정보이다. 전반적으로, 아리피프라졸 2M RTU는 정신분열증을 갖는 성인 대상체에게 780 mg 및 1200 mg의 단일 용량으로서 IM 투여되는 경우에 내약성이 우수하였다. 17명의 대상체의 하위세트에서, 아리피프라졸 2M RTU의 투여는 지속적인 아리피프라졸 혈장 농도를 유도하여, 400 mg 아빌리파이 메인테나(R)의 단일 둔부 투여 후의 평균 PK 프로파일을 일관되게 초과하는 아리피프라졸 혈장 농도 시간 프로파일을 유도하였다. 이러한 대상체 하위세트로부터의 안전성 데이터를 평가하고, 아빌리파이 메인테나(R)의 공지된 안전성 프로파일과 비교하였다.

[0162] 아리피프라졸 2M RTU는 평가된 용량 수준에서 2개월마다 투여하기 위한 연장 방출 표현이었다. 아리피프라졸 2M RTU에 대한 투여 간격의 연장은 주로 다중 투여 후 아빌리파이 메인테나(R)와 대등한 최소 아리피프라졸 농도를 유지하면서 용량의 증가를 통하였다. 아리피프라졸 2M RTU는 약물 제품 중 보다 높은 아리피프라졸 농도 (300 mg/mL 대 200 mg/mL) 및 현재 시판되고/승인된 아빌리파이 메인테나(R)와 비교하여 비히클에 대한 약간의 변화를 갖도록 조작되었다. 아리피프라졸 2M RTU 제제에 대한 평균 아리피프라졸 입자 크기 분포 및 용해 프로파일은 아빌리파이 메인테나(R) 제제와 대등하였고, 제제는 승인된 아빌리파이 메인테나(R) 제제와 비교하여 유사한 연장-방출 프로파일을 가질 것으로 예상되었다. 정신분열증을 갖는 대상체에서 둔부 근육에서 780 mg 또는 1200 mg 아리피프라졸의 단일 용량을 투여한 후의 평균 (표준 편차 [SD]) 아리피프라졸 혈장 농도 시간 프로파일은 도 3에 제시된다.

[0163] 정신분열증을 갖는 대상체에서 둔부 근육에서 780 mg 또는 1200 mg 아리피프라졸의 단일 용량을 단일-용량 투여한 후의 아리피프라졸 PK 파라미터의 요약은 하기 표 7에 제시된다.

[0164] 표 7: 정신분열증을 갖는 대상체의 둔부 근육에 대한 780 mg 또는 1200 mg 아리피프라졸 2M RTU의 단일 용량의 투여 후의 평균 (SD) 아리피프라졸 약동학적 파라미터

[0165] [표 7]

표 7		
PK 파라미터	**아리피프라졸 2M RTU LAI 780 mg (N = 18)**	**아리피프라졸 2M RTU LAI 1200 mg (N = 13)**
Cmax (ng/mL)	271 (157)	391 (200)
tmax(일)[a]	25.1 (4.07 - 76.0)	41.0 (6.09 - 61.9)
AUCt (ng·일/mL)	12600 (3710)	23800 (7620)
AUC∞ (ng·일/mL)	13400 (4600)[b]	24700 (8080)[c]
t1/2 (일)	22.1 (16.5)[b]	20.0 (9.2)[c]
CL/F (mL/일/kg)	763 (299)[b]	596 (207)[c]
Cmax/용량 (ng/mL/mg)	0.347 (0.201)	0326 (0.167)
AUCt/용량 ([ng·일/mL]/mg)	16.1 (4.75)	19.8 (6.35)
AUC∞/용량([ng·일/mL]/mg)	17.2 (5.90)[b]	20.6 (6.73)[c]

[0166]

[0167] 표 7로부터, AUC∞는 제0 시점으로부터 무한대까지 계산된 농도-시간 곡선하 면적이고; AUCt는 시간 t에서 마지막 관찰가능한 농도까지 계산된 농도-시간 곡선하 면적이고; CL/F는 혈관외 투여 후 혈장으로부터의 약물의 겉보기 클리어런스이고; RTU는 즉시 사용가능한 것이고; tmax는 최대 (피크) 혈장 농도까지의 시간이고; t1/2는 제거 반감기임을 주목한다. 추가로, [a]중앙값 (최소-최대); [b]n = 14; 및 [c]n = 11이다.

[0168] 본원에서 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 표시되는 것과 같이 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

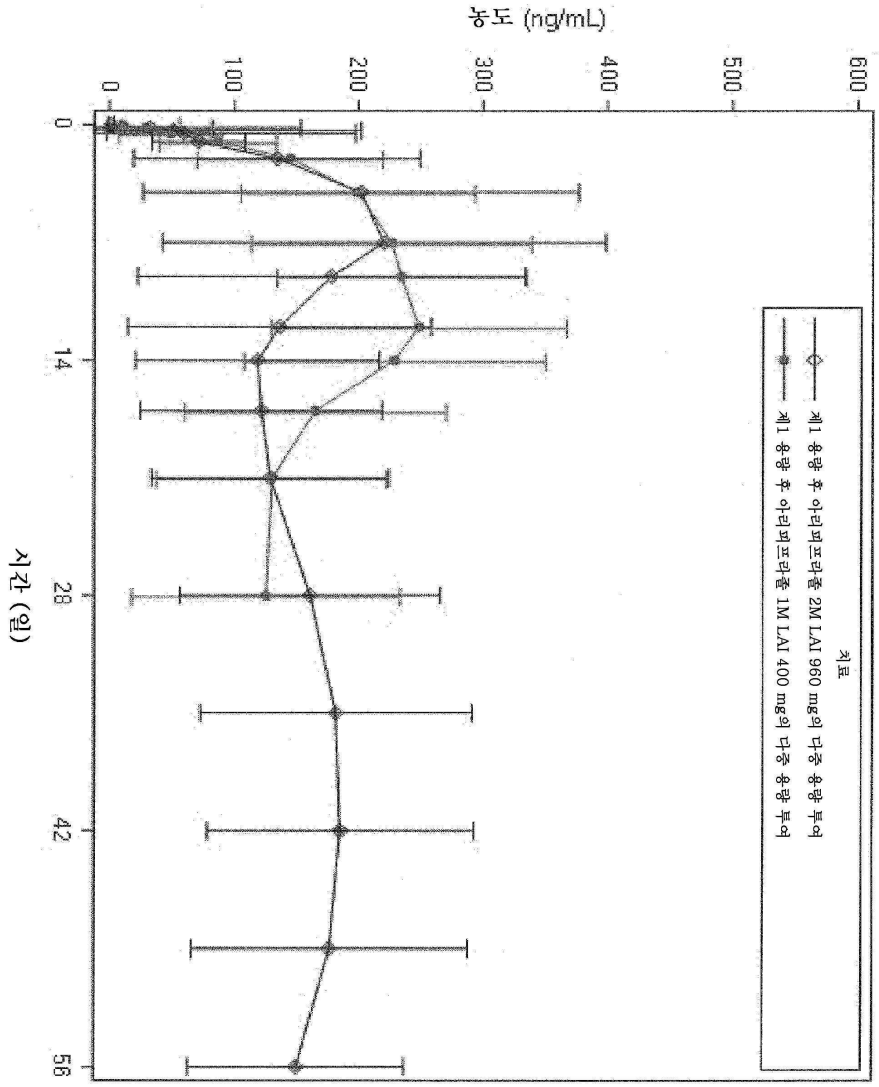
[0169] 군의 적어도 1개의 구성원 사이에 "또는" 또는 "및/또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 1개, 1개 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되는 경우에 충족된 것으로 간주된다. 본 개시내용은, 정확히 1개의 그룹 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 개시내용은, 1개 초과의, 또는 모든 군 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다.

[0170] 또한, 본 개시내용은 열거된 청구항 중 적어도 하나로부터의 적어도 하나의 제한, 요소, 절 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속하는 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속하는 임의의 다른 청구항에서 발견되는 적어도 하나의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소들이 목록으로서, 예를 들어 마쿠쉬 군 형식으로 제시되는 경우, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 개시내용 또는 개시내용의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 언급되는 경우에, 개시내용 또는 개시내용의 측면의 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어지는 것으로 이해되어야 한다. 편의상, 이들 실시양태는 본원에서 이와 같이 구체적으로 제시되지 않았다. 범위가 주어지는 경우, 종점이 포함된다. 또한, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 개시내용의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

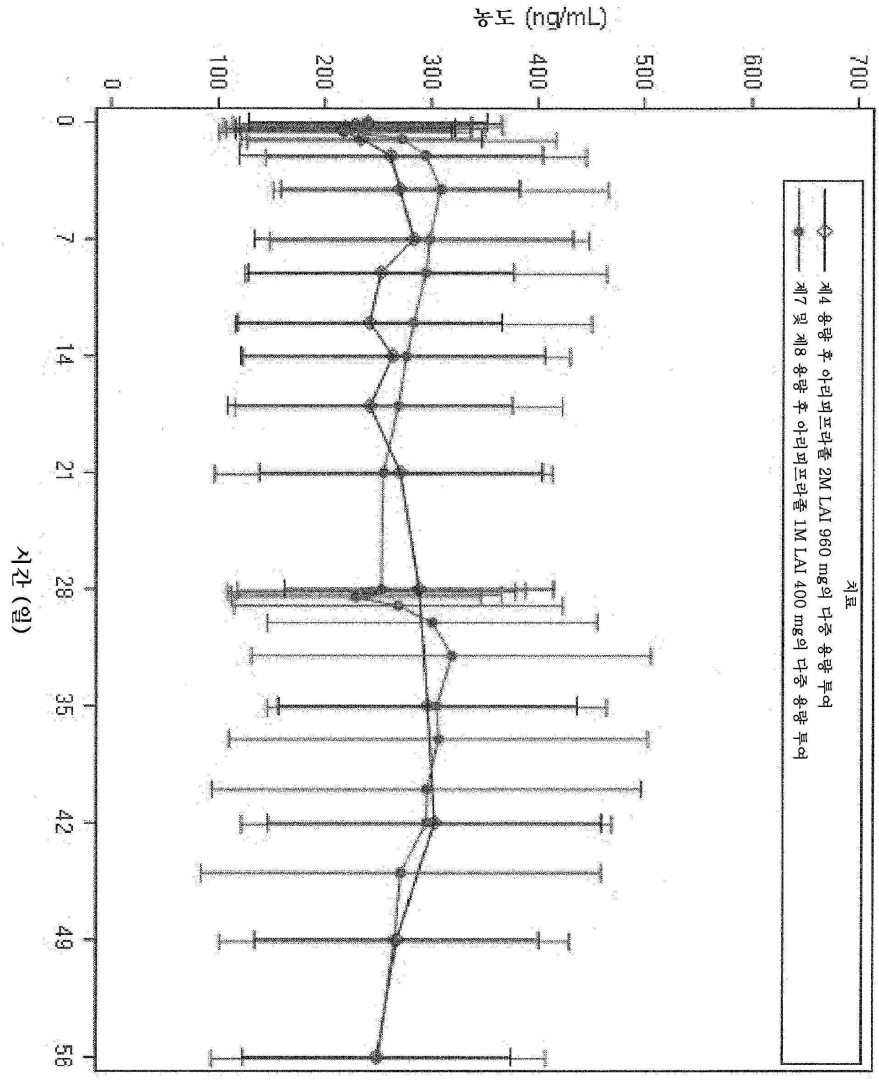
[0171] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험만을 사용하여 본원에 기재된 개시내용의 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 포함되도록 의도된다.

도면

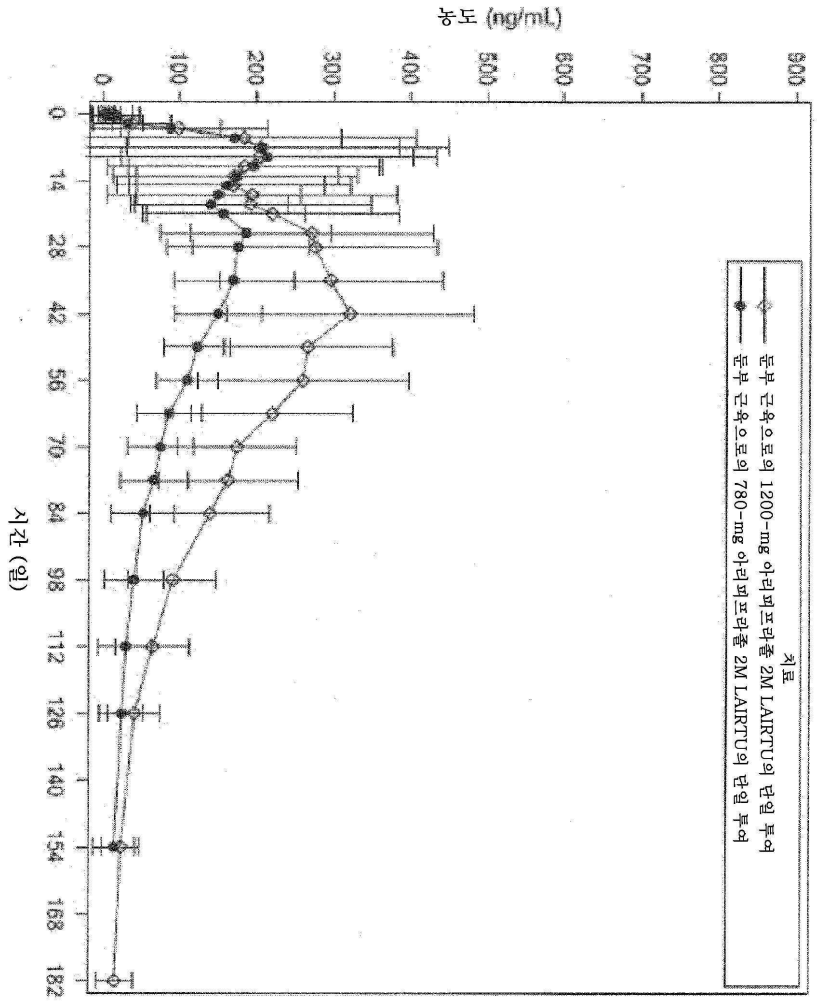
도면1


농도 (ng/mL)
0
100
200
300
400
500
600
시간 (일)
0
14
28
42
56
치료
제1 용량 후 아리피프라졸 2M LAI 960 mg의 다중 용량 투여
제1 용량 후 아리피프라졸 1M LAI 400 mg의 다중 용량 투여

도면2


농도 (ng/mL)
0
100
200
300
400
500
600
700
시간 (일)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
치료
제4 용량 후 아리피프라졸 2M LAI 960 mg의 다중 용량 투여
제7 및 제8 용량 후 아리피프라졸 1M LAI 400 mg의 다중 용량 투여

도면3


농도 (ng/mL)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
시간 (일)
0
14
28
42
56
70
84
98
112
126
140
154
168
182
치료
둔부 근육으로의 1200-mg 아리피프라졸 2M LAIRTU의 단일 투여
둔부 근육으로의 780-mg 아리피프라졸 2M LAIRTU의 단일 투여