



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0043855
(43) 공개일자 2008년05월19일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7007106</p> <p>(22) 출원일자 2008년03월24일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년03월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/034813
국제출원일자 2006년09월06일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/030589
국제공개일자 2007년03월15일</p> <p>(30) 우선권주장
60/715,417 2005년09월09일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
와이어쓰
미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우
편번호 07940-0874)</p> <p>(72) 발명자
고쉬 크리쉬넨두
미국 뉴욕주 10976 스파킬 헤이간 코트 11
나기 아르윈더 에스.
미국 뉴욕주 10984 티엘스 로커스트 드라이브 9
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김성기, 강승욱</p> |
|--|--|

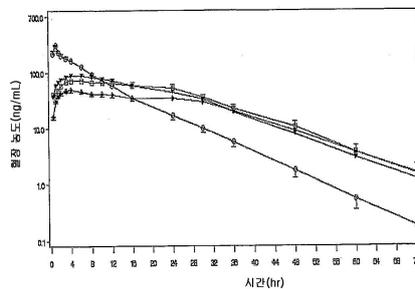
전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 레코조탄을 포함하는 약학적 제형 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 예를 들어, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 및/또는 대사물을 전달하기 위한 신규 제형물 및 방법에 관한 것 뿐만 아니라 질병을 치료하기 위한 상기 제형물 및 방법의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



○ 0.01M (R)
▲ 0.01M (R) (중속)
□ 0.01M (R) (중속)
▼ 0.01M (R) (중속)
◆ 0.01M (R) (중속)

(72) 발명자

판 지아오홍

미국 뉴욕주 10930 하이랜드 밀스 로즈론 로드 22

린 멜리사

미국 뉴욕주 07465 워너케 타운센드 로드 69

린베르그 레오니드

미국 뉴저지주 07458 엠퍼 새들 리버 레이크 스트리트 366

카이 핑

미국 뉴욕주 10956 뉴 시티 원 크리스티 드라이브

브라운 에릭 엔.씨.

캐나다 퀘벡 피에레폰즈 에드워드 히긴스 스트리트 4141

베르나데즈 미첼

캐나다 에이치1에이치 1씨6 퀘벡 몬트리얼 고원 블러버드 이스트3990

란카우 마크

캐나다 에이치9에이 1브이9 퀘벡 달라르 데 오르모 서니사이드스트리트 134

라지 샹기타

미국 펜실베이니아주 19403 오두본 발테에글 서클 2703

특허청구의 범위

청구항 1

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 5:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단회 투여의 경구용 제형을 환자에게 투여한 후에 측정하는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 경구용 제형은 약 5 mg의 레코조탄을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 환자 집단의 평균 C_{max} 가 약 100 ng/ml 이하인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 3:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단회 투여의 경구용 제형을 환자에게 투여한 후에 측정하는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 2.8:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 2.3:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 환자 집단의 평균 t_{max} 가 약 3.5시간 이상인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 환자 집단의 평균 t_{max} 가 약 5시간 이상인 방법.

청구항 11

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 2.4:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단식 집단에 있어 정상 상태(steady state)에서 측정하는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 약 10 mg의 레코조탄이 매일 환자에게 제공되는 것인 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 평균 C_{max} 가 약 350 ng/ml인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 2.3:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 2:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 1.9:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 18

제11항에 있어서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 1.5:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 19

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자 집단의 평균 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자 집단의 평균 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 평균 C_{max} /평균 C_{24} 의 비가 약 5:1 내지 약 0.5:1인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단위 투여의 경구용 제형을 환자에게 투여한 후에 측정하는 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 경구용 제형은 약 5 mg의 레코조탄을 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 평균 C_{max} /평균 C_{24} 의 비가 약 2.8:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 23

제19항에 있어서, 평균 C_{max} /평균 C_{24} 의 비가 약 2:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 24

제19항에 있어서, 평균 C_{max} /평균 C_{24} 의 비가 약 1.5:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 25

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자 집단의 평균 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자 집단의 평균 12시간 혈장 농도(C_{12})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 평균 C_{max} /평균 C_{12} 의 비가 약 3:1 내지 약 0.5:1인 방법.

청구항 26

제18항에 있어서, 평균 C_{max} /평균 C_{12} 의 비가 약 2:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 27

제18항에 있어서, 평균 C_{max} /평균 C_{12} 의 비가 약 1.5:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 28

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 5:1 내지 약 1.1:1인, 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단회 투여의 경구용 제형을 환자에게 투여한 후에 측정하는 것인 방법.

청구항 30

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 2.4:1 내지 약 1.1:1인, 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단식 집단에 있어 정상 상태에서 측정하는 것인 방법.

청구항 32

레코조탄의 투여를 통한 유해 부작용의 위험에 처한 환자를 확인하는 단계; 및
레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하며, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 5:1 내지 약 1.1:1인 단계를 포함하는, 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단회 투여의 경구용 제형을 환자에게 투여한 후에 측정하는 것인 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 유해 부작용이 두통, 어지럼증, 지각 이상, 시력 이상, 이명 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 35

제32항에 있어서, 유해 부작용의 발생이 감소되는 것인 방법.

청구항 36

레코조탄의 투여를 통한 유해 부작용의 위험에 처한 환자를 확인하는 단계; 및
레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하며, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 2.4:1 내지 약 1.1:1인 단계를 포함하는, 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단식 집단에 있어 정상 상태에서 측정하는 것인 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 유해 부작용이 두통, 어지럼증, 지각 이상, 시력 이상, 이명 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 39

제36항에 있어서, 유해 부작용의 발생이 감소되는 것인 방법.

청구항 40

레코조탄을 환자에게 투여하는 방법으로서,
 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며,
 제형은 37°C에서 USP pH 6.8 인산염 완충액 900 ml 중에서, 50 rpm의 USP II형 용해 장치에서 측정 시에 시험관 내 용해 프로파일을 나타내고, 각 제형은 싱커(sinker)를 사용하며,
 상기 장치에서 약 2시간 측정 시에는 레코조탄의 40% 이하가 방출되며;
 상기 장치에서 약 12시간 측정 시에는 레코조탄의 약 50% 내지 약 85%가 방출되는 것인 방법.

청구항 41

레코조탄을 환자에게 투여하는 방법으로서,
 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며; 그리고
 (i) 속방성(immediate release) 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 취득되는 평균 C_{max} 보다 작은 환자 집단의 평균 C_{max} 를 달성하고,
 (ii) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 취득되는 평균 t_{max} 보다 큰 환자 집단의 평균 t_{max} 를 달성하며, 그리고
 (iii) 시간 경과에 따른 레코조탄의 농도 곡선으로서, 속방성 제형으로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 취득되는 환자 집단의 곡선 아래의 면적(AUC)과 실질적으로 동일한 환자 집단의 곡선 아래의 면적을 갖는 것인 농도 곡선을 달성하는
 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 경구용 제형은 약 100 ng/ml 이하의 평균 C_{max} 를 달성하는 것인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, C_{max} 는 단회 투여의 경구용 제형을 투여한 후에 측정하는 것인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 경구용 제형은 약 5 mg의 레코조탄을 포함하는 것인 방법.

청구항 45

제41항에 있어서, 경구용 제형은 약 4시간 내지 약 8시간의 평균 t_{max} 를 달성하는 것인 방법.

청구항 46

제41항에 있어서, 경구용 제형은 약 2000 내지 약 2500 ng · h/mL의 평균 AUC를 달성하는 것인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 평균 AUC는 단회 투여의 경구용 제형을 투여한 후에 측정하는 것인 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 경구용 제형은 약 5 mg의 레코조탄을 포함하는 것인 방법.

청구항 49

제41항에 있어서, 경구용 제형은 400 ng/mL 미만의 평균 C_{max} 를 달성하는 것인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 경구용 제형은 약 350 ng/ml의 평균 C_{max} 를 달성하는 것인 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, C_{max} 는 단식 집단에 있어 정상 상태에서 측정하는 것인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 10 mg의 레코조탄이 매일 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 53

제41항에 있어서, 경구용 제형은 약 4시간 내지 약 8시간의 평균 t_{max} 를 달성하는 것인 방법.

청구항 54

제41항에 있어서, 경구용 제형은 약 5500 내지 약 6300 ng · h/mL의 평균 AUC를 달성하는 것인 방법.

청구항 55

환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화하는 방법으로서,

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며; 그리고

(i) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에 투여함으로써 취득되는 평균 C_{max} 보다 작은 환자 집단의 평균 C_{max} 를 달성하고,

(ii) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에 투여함으로써 취득되는 평균 t_{max} 보다 큰 환자 집단의 평균 t_{max} 를 달성하며, 그리고

(iii) 시간 경과에 따른 레코조탄의 농도 곡선으로서, 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에 투여함으로써 취득되는 환자 집단의 곡선 아래의 면적(AUC)과 실질적으로 동일한 환자 집단의 곡선 아래의 면적을 갖는 것인 농도 곡선을 달성하는

경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 56

레코조탄의 투여를 통한 유해 부작용의 위험에 처한 환자를 확인하는 단계; 및

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며; 그리고

(i) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에 투여함으로써 취득되는 평균 C_{max} 보다 작은 환자 집단의 평균 C_{max} 를 달성하고,

(ii) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에 투여함으로써 취득되는 평균 t_{max} 보다 큰 환자 집단의 평균 t_{max} 를 달성하며, 그리고

(iii) 시간 경과에 따른 레코조탄의 농도 곡선으로서, 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에 투여함으로써 취득되는 환자 집단의 곡선 아래의 면적(AUC)과 실질적으로 동일한 환자 집단의 곡선 아래

의 면적을 갖는 것인 농도 곡선을 달성하는

경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계

를 포함하는, 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화하는 방법.

청구항 57

레코조탄의 서방성 제형물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 알츠하이머병의 치료 방법.

청구항 58

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하고, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 5:1 내지 약 1.1:1인 경구용 제형의 형태인 의약 (medicament)의 제조에서의 레코조탄의 용도.

청구항 59

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하고, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 2.4:1 내지 약 1.1:1인 경구용 제형의 형태인 의약의 제조에서의 레코조탄의 용도.

청구항 60

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자 집단의 평균 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자 집단의 평균 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하고, 평균 C_{max} /평균 C_{24} 의 비가 약 5:1 내지 약 0.5:1인 경구용 제형의 형태인 의약의 제조에서의 레코조탄의 용도.

청구항 61

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자 집단의 평균 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자 집단의 평균 12시간 혈장 농도(C_{12})를 달성하고, 평균 C_{max} /평균 C_{12} 의 비가 약 3:1 내지 약 0.5:1인 경구용 제형의 형태인 의약의 제조에서의 레코조탄의 용도.

청구항 62

환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화하기 위한 경구용 제형의 형태인 의약의 제조에서의 레코조탄의 용도로서, 경구용 제형은 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하고, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 5:1 내지 약 1.1:1인 것인 용도.

청구항 63

환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화하기 위한 경구용 제형의 형태인 의약의 제조에서의 레코조탄의 용도로서, 경구용 제형은 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하고, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 2.4:1 내지 약 1.1:1인 것인 용도.

청구항 64

레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 경구용 제형의 형태인 의약의 제조에서의 레코조탄의 용도로서,

제형은 37°C의 USP pH 6.8 인산염 완충액 900 ml 중에서, 50 rpm의 USP II형 용해 장치에서 측정 시에 시험관내 용해 프로파일을 나타내고, 각 제형은 싱커를 사용하며,

상기 장치에서 약 2시간 측정 시에는 레코조탄의 40% 이하가 방출되며;

상기 장치에서 약 12시간 측정 시에는 레코조탄의 약 50% 내지 약 85%가 방출되는 것인 용도.

청구항 65

환자에 대해 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며; 그리고

(i) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 획득되는 평균 C_{max} 보다 작은 환자 집단의 평균 C_{max} 를 달성하고,

(ii) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 획득되는 평균 t_{max} 보다 큰 환자 집단의 평균 t_{max} 를 달성하며, 그리고

(iii) 시간 경과에 따른 레코조탄의 농도 곡선으로서, 속방성 제형으로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 획득되는 환자 집단의 곡선 아래의 면적(AUC)과 실질적으로 동일한 환자 집단의 곡선 아래의 면적을 갖는 것인 농도 곡선을 달성하는

경구형 제형의 형태인 의약의 제조에서의 레코조탄의 용도.

청구항 66

환자에 대해 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며; 그리고

(i) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 획득되는 평균 C_{max} 보다 작은 환자 집단의 평균 C_{max} 를 달성하고,

(ii) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 획득되는 평균 t_{max} 보다 큰 환자 집단의 평균 t_{max} 를 달성하며, 그리고

(iii) 시간 경과에 따른 레코조탄의 농도 곡선으로서, 속방성 제형으로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 획득되는 환자 집단의 곡선 아래의 면적(AUC)과 실질적으로 동일한 환자 집단의 곡선 아래의 면적(AUC)을 갖는 농도 곡선을 달성하는

경구형 제형의 형태인 의약의 제조에서의 레코조탄의 용도.

청구항 67

레코조탄의 투여를 통한 유해 부작용의 위험에 처한 환자를 확인하는 것; 및

환자에 대해 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며; 그리고

(i) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 획득되는 평균 C_{max} 보다 작은 환자 집단의 평균 C_{max} 를 달성하고,

(ii) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 획득되는 평균 t_{max} 보다 큰 환자 집단의 평균 t_{max} 를 달성하며, 그리고

(iii) 시간 경과에 따른 레코조탄의 농도 곡선으로서, 속방성 제형으로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 획득되는 환자 집단의 곡선 아래의 면적(AUC)과 실질적으로 동일한 환자 집단의 곡선 아래의 면적을 갖는 농도 곡선을 달성하는

경구용 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용의 최소화를 위한 경구형 제형의 형태인 의약의 제조에서의 레코조탄의 용도.

청구항 68

제57항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 의약은 환자의 알츠하이머병을 치료하기 위한 것인 용도.

명세서

기술분야

<1> 관련 출원에 관한 상호 참조

<2> 본원은 미국 출원 제60/715,417호(2005년 9월 9일 출원)에 대해 우선권을 주장하고, 그 출원의 전 개시내용은 본원에 참조 인용된다.

<3> 기술분야

<4> 본 발명은 예를 들어, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 및/또는 대사물의 전달을 위한 신규 제형물 및 방법에 관한 것 뿐만 아니라 질병을 치료하기 위한 상기 제형물 및 방법의 용도에 관한 것이다.

배경기술

<5> 최근 데이터는 5-HT_{1A} 수용체가 인지(cognitive) 프로세싱과 관련됨을 제시하였다. 예를 들어, 문헌 [Schechter, L. E. 등, "Lecozotan (SRA-333): A Selective Serotonin 1A Receptor Antagonist That Enhances the Stimulated Release of Glutamate and Acetylcholine in the Hippocampus and Possesses Cognitive-Enhancing Properties", *JPET* 314:1274-1289, 2005]을 참조한다. 5-HT_{1A} 수용체 길항제인 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)피페라진-1-일]프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염(레코조탄)은 인지 기능 장애를 치료하기 위한 약물로서 다중 시험관내 및 생체내 약리학적 검정에서 확인되었다. 시험관내 결합 및 고유 활성의 결정은, 레코조탄이 강력하고 선택적인 5-HT_{1A} 수용체 길항제임을 입증하였다. 생체내 미세 투석(microdialysis)을 이용하여, 레코조탄(0.3 mg/kg sc)은 8 OH-DPAT에 의한 챌린지 용량(0.3 mg/kg sc)에 의해 유도되는 해마 세포외 5-HT의 감소에 대해 길항 작용하였고, 10배 더 큰 용량에서 단독으로 효과를 가지지 못했다. 레코조탄은 해마의 치아 이랑에서 글루타메이트 및 아세틸콜린의 염화칼륨-자극 방출을 상당히 증강시켰다. 레코조탄의 만성 투여는 5-HT_{1A} 수용체 기능을 표시하는 거동 모델에서 5-HT_{1A} 수용체 내인성 또는 탈감작화를 유도하지 않았다. "약물" 식별 연구에서, 레코조탄(0.01-1 mg/kg im)은 8-OH-DPAT를 치환하지 않았고, 5-HT_{1A} 작용자 식별 자극 단서의 용량-관련 봉쇄를 발생시켰다. 고령의 붉은털 원숭이(rhesus monkey)에서, 레코조탄은 최적의 용량(1 mg/kg po)으로 수행 성능 효율의 상당한 효과를 발생시켰다. 글루타메이트성 길항제 MK-801(지각적으로 복잡하고 시각적인 공간 식별에 의해 평가됨)에 의해, 또한 해마의 특이적 콜린성 병변(시각적 공간 식별에 의해 평가됨)에 의해 유도되는 학습 결핍은 명주 원숭이(marmoset)에서 레코조탄(2 mg/kg im)에 의해 역전되었다. 레코조탄 효과의 이형시냅스형(heterosynaptic) 성질은 이 화합물에 대해 알츠하이머병에서의 인지 손실의 기저 요인인 생화학 병리에서 지정되는 신규 작용 기전을 부여한다.

<6> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드(레코조탄) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 대사물, 및 이들의 조합이 알츠하이머병의 치료에 있어 중요하기 때문에, 최적의 생체유용성 및 효능을 제공하는 상기 활성 성분의 제형물을 제공하는 것이 중요하다. 본 발명은 이러한 필요뿐만 아니라, 기타 중요한 필요에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<7> 발명의 개요

<8> 본 발명은 특히 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드(레코조탄으로도 칭해짐), 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 대사물, 및 이들의 조합을 포함하는 제형물을 제공한다.

<9> 본 발명에 의해 제공되는 화합물에는 하기 것들이 포함된다:

<10> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태(예를 들어, 4-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염) 및 구조적으로 관련된 화합물 및 대사물로서, 이에 는 하기 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다:

<11> {(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-아민 또는 이의 약학

적으로 허용가능한 염;

- <12> 4-시아노-N-((2S)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <13> 4-시아노-N-(2-피페라진-1-일-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <14> N-(5-클로로-피리딘-2-일)-4-시아노-N-[2-(4-히드록시-피페라진-1-일)-프로필]-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <15> N-(5-클로로-피리딘-2-일)-4-시아노-N-{2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <16> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-히드록시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <17> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(3-히드록시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <18> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2-히드록시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <19> 4-시아노-N-(2R-2-피페라진-1-일-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <20> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-시아노벤조일)(피리딘-2-일)아미노]-1-메틸에틸}피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일]-2-메틸프로필}-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)피페라진-1-일]프로필)-N-피리딘-2-일벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <21> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-시아노벤조일)(피리딘-2-일)아미노]-1-메틸에틸}피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일]부틸}-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)피페라진-1-일]프로필)-N-피리딘-2-일벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <22> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-시아노벤조일)(피리딘-2-일)아미노]-1-메틸에틸}피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일]헥실}-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)피페라진-1-일]프로필)-N-피리딘-2-일벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <23> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-{[8-(4-{(1S)-2-[(4-시아노벤조일)(피리딘-2-일)아미노]-1-메틸에틸}피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일]메틸}-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)피페라진-1-일]프로필)-N-피리딘-2-일벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- <24> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-시아노벤조일)(피리딘-2-일)아미노]-1-메틸에틸}피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일]에틸}-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)프로필)-N-피리딘-2-일벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및
- <25> 4-시아노-N-[2(R)-(4-시아노-벤즈아미도)-프로필]-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- <26> 한 실시양태에서, 화합물은 입자의 형태이다. 한 측면에서, 입자는 약 20 마이크로 이하의 평균 직경을 가진다. 또 다른 측면에서, 입자는 약 0.75 내지 약 10 마이크의 평균 직경을 가진다. 또 다른 측면에서, 입자는 약 2 내지 약 8 마이크로 이하의 평균 직경을 가진다.
- <27> 본 발명의 조성물은, 본원에 기재된 바와 같은, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태(예를 들어, 4-((2R)-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염), 및 이의 구조적으로 관련된 화합물 또는 대사물을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 본 발명의 조성물은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태 및 하나 이상의 구조적으로 관련된 화합물 및/또는 대사물을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태 및 이의 구조적으로 관련된 화합물 및/또는 대사물이 조성물 내에 입자의 형태로 존재한다. 한 측면에서, 입자는 약 20 마이크로 이하의 평균 직경을 가진다.

또 다른 측면에서, 입자는 약 0.75 내지 약 10 마이크론의 평균 직경을 가진다. 또 다른 측면에서, 입자는 약 2 내지 약 8 마이크론의 평균 직경을 가진다. 일부 실시양태들에서, 구조적으로 관련된 화합물 및/또는 대사물은, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태(예를 들어, 4-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염)과 함께 조성물 내에 제공될 때, 각기 약 0.1 중량% 미만의 양으로 있다. 일부 실시양태들에서, 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.

<28> 일부 실시양태들에서, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태를 포함하는 본 발명의 조성물 및 제형은, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드의 하나 이상의 이량체가 실질적으로 없다. 본 문맥에서 사용되는 "실질적으로 없는"이란, 이량체가 조성물 내에 조성물의 총량을 기준으로 하여, 각기 약 0.5 중량% 미만의 양, 바람직하게는 각기 약 0.3 중량% 미만의 양, 더욱 바람직하게는 각기 약 0.2 중량% 미만의 양, 더욱 더 바람직하게는 각기 약 0.1 중량% 미만의 양으로 존재할 것이며, 제형 내에서는 제형 내 활성 성분의 중량을 기준으로 하여, 각기 약 0.5 중량% 미만의 양, 바람직하게는 각기 약 0.3 중량% 미만의 양, 더욱 바람직하게는 각기 약 0.2 중량% 미만의 양, 더욱 더 바람직하게는 각기 약 0.1 중량% 미만의 양으로 존재할 것이다. 따라서, 본 발명은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 및/또는 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드의 기타 구조적으로 관련된 화합물의 이량체가 실질적으로 없는, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태를 포함하는 제형물을 제공한다. 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드의 대표적 이량체들이 화학식 7 및 8로 표시된다.

<29> 본 발명의 제형은 본원에 기재된 바와 같은, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태(예를 들어, 4-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염), 구조적으로 관련된 화합물 또는 대사물을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 본 발명의 제형은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태 및 하나 이상의 구조적으로 관련된 화합물 및/또는 대사물을 포함할 것이다. 일부 실시양태들에서, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태 및 하나 이상의 구조적으로 관련된 화합물 및/또는 대사물은 제형 내에 입자의 형태로 존재한다. 한 측면에서, 입자는 약 20 마이크론 이하의 평균 직경을 가진다. 또 다른 측면에서, 입자는 약 0.75 내지 약 10 마이크론의 평균 직경을 가진다. 또 다른 측면에서, 입자는 약 2 내지 약 8 마이크론의 평균 직경을 가진다. 일부 실시양태들에서, 구조적으로 관련된 화합물 및/또는 대사물은, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태(예를 들어, 4-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염)와 함께 제형 내에 제공될 때, 제형의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1 중량% 미만의 양으로 있다.

<30> 활성 성분이란 용어는 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태(예를 들어, 4-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염), 구조적으로 관련된 화합물 또는 대사물(본원에 기재된 바와 같음) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 지칭한다.

<31> 일부 실시양태들에서, 약학적 조성물 및/또는 제형은, 활성 성분(예를 들어, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태)에 부가하여, 하나 이상의 속도 조절 중합체 및 하나 이상의 유기산을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 유기산은 시트르산 무수물, 시트르산 일수화물, 아스코르브산, 아스파르트산, 글루탐산, 푸마르산, 말산 또는 타르타르산이다. 일부 실시양태들에서, 유기산은 시트르산 또는 다관능성 유기산이다. 일부 실시양태들에서, 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체는 메틸셀룰로스는이다. 일부 실시양태들에서, 중합체는 히드록시프로필 메틸셀룰로스는, 히드록시프로필 셀룰로스는, 히드록시에틸 셀룰로스는 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스는 프탈레이트이다. 일부 실시양태들에서, 히드록시프로필 메틸셀룰로스는 히프로멜로스(hypromellose) 2208 또는

2910(예를 들어, 메토셀(Methocel)TM K4M, 메토셀TM K15M, 메토셀TM K100M, 메토셀TM E10M, 메토셀TM E4M, 메토셀TM K100LV, 메토셀TM E50LV, 메토셀TM E5, 메토셀TM E6, 또는 메토셀TM E15LV이다. 일부 실시양태들에서, 유기산은 시트르산이고, 속도 조절 중합체는 히프로멜로스 2208(예를 들어, 메토셀TM K4M 프리미엄(Premium) CR 및/또는 메토셀TM K100M 프리미엄 CR)이다.

- <32> 일부 실시양태들에서, 약학적 조성물 및/또는 제형은 하나 이상의 충전제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태들에서, 충전제는 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 말토덱스트린, 텍스트로스, 프룩토스, 말토스, 만니톨, 전분 또는 수크로스이다. 일부 실시양태들에서, 미세결정성 셀룰로스는 규화 미세결정성 셀룰로스이고, 락토스는 락토스 일수화물이다. 일부 실시양태들에서, 약학적 조성물 및/또는 제형은 하나 이상의 윤활제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태들에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 탈크, 스테아르산 또는 콜로이드성 이산화규소이다. 따라서 일부 실시양태들에서, 본 발명의 약학적 조성물 및/또는 제형은, 활성 성분 또는 성분들에 부가하여, 하나 이상의 속도 조절 중합체, 하나 이상의 유기산, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 윤활제를 포함한다.
- <33> 일부 실시양태들에서, 본 발명의 약학적 조성물 및/또는 제형은 활성 성분의 부당, 약 2부 내지 약 45부 또는 46부의 방출 속도 조절 중합체 및 약 1부 내지 약 5부의 유기산을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 약학적 조성물 및/또는 제형은 약 0.4 mg 내지 약 10 mg의 활성 성분을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 본 발명의 약학적 조성물 및/또는 제형은 약 50 mg 내지 약 150 mg의 속도 조절 중합체(들), 약 5 mg 내지 약 50 mg의 유기산(들), 약 85 mg 내지 약 179 mg의 충전제(들), 및 약 1 mg의 윤활제를 포함한다. 일부 실시양태들에서, 약 2 내지 약 50 mg의 유기산(들)이 있다.
- <34> 일부 실시양태들에서, 본 발명의 약학적 조성물 및/또는 제형은, 활성 성분(예를 들어, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태)에 부가하여, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 윤활제를 포함한다. 일부 실시양태들에서, 충전제는 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 말토덱스트린, 텍스트로스, 프룩토스, 말토스, 만니톨, 전분, 수크로스 또는 이들의 배합물을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 충전제는 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 또는 이들의 배합물이다. 일부 실시양태들에서, 약학적 조성물 및/또는 제형은 하나 이상의 윤활제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태들에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 탈크, 스테아르산 또는 콜로이드성 이산화규소이다. 일부 실시양태들에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.
- <35> 일부 실시양태들에서, 약학적 조성물 및/또는 제형은 활성 성분의 부당, 약 15부 내지 약 300부의 충전제, 및 약 0.1부 내지 약 3부의 윤활제를 포함한다. 일부 실시양태들에서, 약학적 조성물 및/또는 제형은 약 0.1 mg 내지 약 5 mg의 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 형태를 포함한다. 일부 실시양태들에서, 약학적 조성물 및/또는 제형은 약 80 mg 내지 약 150 mg의 하나 이상의 충전제(들), 및 약 0.75 mg 이상의 하나 이상의 윤활제(들)를 포함한다.
- <36> 일부 실시양태들에서, 본 발명의 제형은 정제의 형태이다. 한 측면에서, 정제는 필름 코팅되어 있다.
- <37> 일부 실시양태들에서, 본 발명의 조성물 또는 제형은 건조 배합물의 형태이다.
- <38> 본 발명은 본 발명의 조성물 및 제형을 제공하는 공정을 제공한다. 일부 실시양태들에서, 조성물은 이의 정제를 형성하기에 유효한 시간 및 조건 하에 압착된다. 일부 실시양태들에서, 정제는 추가로 필름 코팅된다.
- <39> 본 발명은 또한 활성 성분, 하나 이상의 속도 조절 중합체 및 하나 이상의 유기산을 혼합하고, 이로써 이들의 배합물을 제공하는 단계를 포함하는 공정을 제공한다. 일부 실시양태들에서, 공정은 그 배합물을 이의 정제를 형성하기에 유효한 시간 및 조건 하에 압착하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태들에서, 정제는 추가로 필름 코팅된다.
- <40> 본 발명은 또한 활성 성분, 하나 이상의 충전제 및 적어도 윤활제를 혼합하고, 이로써 이들의 배합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정을 제공한다. 일부 실시양태들에서, 공정은 그 배합물을 이의 정제를 형성하기에 유효한 시간 및 조건 하에 압착하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태들에서, 정제는 추가로 필름 코팅된다.
- <41> 일부 실시양태들에서, 본 발명의 제형에는 염기가 없다.
- <42> 일부 실시양태들에서, 본 발명은 본 발명의 제형, 화합물 또는 조성물을 포유동물, 예를 들어 인간에게 투여하

는 방법 및 공정을 제공한다. 일부 실시양태들에서, 제형, 화합물 또는 조성물은 경구 투여된다. 한 측면에서, 그것은 매 12시간 또는 24시간 1회 경구 투여된다. 또 다른 측면에서, 그것은 매 48시간 1회 경구 투여된다. 일부 특히 바람직한 실시양태들에서, 제형, 화합물 또는 조성물은 알츠하이머병을 치료하기 위해 투여된다.

<43> 일부 측면들에서, 본 발명은 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태들에서, 방법은 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 5:1 내지 약 1.1:1이다. 특정 실시양태들에서, C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 3:1 내지 약 1.1:1, 약 2.8:1 내지 약 1.1:1, 또는 약 2.3:1 내지 약 1.1:1이다. 특정 측면들에서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단위 투여량의 경구용 제형을 환자에게 투여한 후에 측정된다. 일부 실시양태들에서, 경구용 제형은 약 5 mg의 레코조탄을 포함한다. 특정 측면들에서, 환자 집단의 평균 t_{max} 는 약 3.5시간 이상 또는 약 5시간 이상이다. 특정 측면들에서, 환자 집단의 평균 C_{max} 는 약 100 ng/ml 이하이다. 일부 실시양태들에서, 이 제형의 투여는 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화한다. 일부 실시양태들에서, 이 방법은 레코조탄의 투여를 통한 유해 부작용의 위험에 처한 환자를 확인하는 단계; 및 후속하여 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 측면들에서, 유해 부작용은 두통, 어지럼증, 지각 이상, 시력 이상, 이명 또는 이들의 조합이다.

<44> 일부 실시양태들에서, 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 투여하는 방법은 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자의 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 2.4:1 내지 약 1.1:1이다. 특정 실시양태들에서, C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 2.3:1 내지 약 1.1:1, 약 2:1 내지 약 1.1:1, 약 1.9:1 내지 약 1.1:1, 또는 약 1.5:1 내지 약 1.1:1이다. 특정 측면들에서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단식(fasting) 집단에 있어 정상 상태(steady state)에서 측정된다. 일부 실시양태들에서, 약 10 mg의 레코조탄이 매일 환자에게 제공된다. 특정 측면들에서, 환자 집단의 평균 C_{max} 는 약 350 ng/ml이다. 일부 실시양태들에서, 이 제형의 투여는 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화한다. 일부 실시양태들에서, 이 방법은 레코조탄의 투여를 통한 부작용의 위험에 처한 환자를 확인하는 단계; 및 후속하여 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 측면들에서, 유해 부작용은 두통, 어지럼증, 지각 이상, 시력 이상, 이명 또는 이들의 조합이다.

<45> 본 발명은 또한 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하고, 환자 집단의 평균 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자 집단의 평균 24시간 혈장 농도(C_{24})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 평균 $C_{max}/$ 평균 C_{24} 의 비는 약 5:1 내지 약 0.5:1인 방법을 제공한다. 특정 측면들에서, 평균 $C_{max}/$ 평균 C_{24} 의 비는 약 2.8:1 내지 약 1.1:1, 약 2:1 내지 약 1.1:1, 또는 약 1.5:1 내지 약 1.1:1이다. 특정 측면들에서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단위 투여량의 경구용 제형을 환자에게 투여한 후에 측정된다. 다른 측면들에서, C_{max} 및 C_{24} 값은 단식 집단에 있어 정상 상태에서 측정된다. 일부 실시양태들에서, 경구용 제형은 약 5 mg의 레코조탄을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 이 제형의 투여는 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화한다. 일부 실시양태들에서, 이 방법은 레코조탄의 투여를 통한 부작용의 위험에 처한 환자를 확인하는 단계; 및 후속하여 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 측면들에서, 유해 부작용은 두통, 어지럼증, 지각 이상, 시력 이상, 이명 또는 이들의 조합이다.

<46> 본 발명은 또한 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며 그리고 환자 집단의 평균 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 환자 집단의 평균 12시간 혈장 농도(C_{12})를 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 평균 $C_{max}/$ 평균 C_{12} 의 비는 약 3:1 내지 약 0.5:1인 방법을 제공한다. 특정 실시양태들에서, 평균 $C_{max}/$ 평균 C_{12} 의 비는 약 2:1 내지 약 1.1:1, 또는 약 1.5:1 내지 약 1.1:1이다. 일부 실시양태들에서, 이 제형의 투여는 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화한다. 일부 실시양태들에서, 이 방법은 레코조탄의 투여를 통한 부작용의 위험에 처한 환자를 확인하는 단계; 및 후속하여 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 측면들에서, 유해 부작용은 두통, 어지럼증, 지각 이상, 시력 이상, 이명 또는 이들의 조합이다.

<47> 일부 실시양태들에서, 본 발명은 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 레코조탄을 환자에게 투여하는 방법으로서, 제형이 37°C에서 USP pH 6.8 인산염 완충액 900 ml 중에서, 50 rpm의 USP II형 용해 장치에서 측정 시에 시험관내 용해 프로파일을 나타내고, 각 제형에 대해 싱커(sinker)를 사용하며, 상기 장치에서 약 2시간 측정 시에 레코조탄의 40% 이하가 방출되며; 상기 장치에서 약 12시간 측정 시에 레코조탄의 약 50% 내지 약 85%가 방출되는 방법을 제공한다.

<48> 일부 실시양태들에서, 본 발명은, 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하고, (i) 속방성(immediate release) 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 취득되는 평균 C_{max} 보다 작은 환자 집단의 평균 C_{max} 를 달성하고; (ii) 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 취득되는 t_{max} 보다 큰 환자 집단의 평균 t_{max} 를 달성하며; (iii) 환자 집단의 곡선 아래의 면적(AUC)이 속방성 제형물로부터의 동등 용량의 레코조탄을 환자 집단에게 투여함으로써 취득되는 AUC와 실질적으로 동일한, 시간 경과에 따른 레코조탄의 농도 곡선을 달성하는 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 레코조탄을 환자에게 투여하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태들에서, 경구용 제형은 약 100 ng/ml 이하의 평균 C_{max} 및/또는 약 4시간 내지 약 8시간의 평균 t_{max} 및/또는 약 2000 내지 약 2500 ng·h/mL인 평균 AUC를 달성한다. 한 측면에서, 이 측정값들은 단회 투여량의 경구용 제형, 예를 들어 단회 투여의 5 mg의 레코조탄을 투여한 후에 측정된다. 특정 실시양태들에서, 경구용 제형은 400 ng/mL 미만의 평균 C_{max} , 예를 들어 약 350 ng/mL의 평균 C_{max} , 및/또는 약 4시간 내지 약 8시간의 평균 t_{max} 및/또는 약 5500 내지 약 6300 ng·h/mL인 평균 AUC를 달성한다. 특정 측면들에서, 이 측정값들은 단식 집단에서 정상 상태에서 측정된다. 특정 측면들에서, 10 mg의 레코조탄이 환자에게 매일 투여된다. 일부 실시양태들에서, 이 제형의 투여는 환자에 대한 레코조탄의 투여와 관련된 유해 부작용을 최소화한다. 일부 실시양태들에서, 이 방법은 레코조탄의 투여를 통한 부작용의 위험에 처한 환자를 확인하는 단계; 및 후속하여 경구용 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 측면들에서, 유해 부작용은 두통, 어지럼증, 지각 이상, 시력 이상, 이명 또는 이들의 조합이다.

<49> **도면의 간단한 설명**

<50> 도 1은 단회 투여의 5 mg의 레코조탄 투여 후, 3개의 서방성 제형물 및 1개의 속방성 제형물에 대한 시간 경과에 따른 평균 레코조탄 농도를 보여주는 그래프를 제시한다.

<51> 도 2는 다회 경구 투여의 속방성 제형물(일일 2회, 5 mg) 및 서방성 제형물(일일 1회, 10 mg)을 주입한 알츠하이머병 환자에 있어 평균 레코조탄 혈장 농도 대 시간 프로파일을 보여주는 그래프를 제시한다.

<52> 도 3은 단회 및 다회 경구 투여(QD)의, 실시예 8의 파트 2에 기재된 바와 같은 10 mg 레코조탄 서방성 제형물을 주입한 알츠하이머병 환자에 있어 레코조탄 혈장 농도 대 시간 프로파일을 보여주는 그래프를 제시한다. 제1일에 대한 데이터는 0 내지 24시간을 보여준다. 제28일에 대한 데이터는 0 내지 72시간을 보여준다.

<53> 도 4는 다회 경구 투여의 IR(5 mg) 및 SR(10 mg QD) 제형물을 주입한 알츠하이머병 환자에 있어 레코조탄 평균 혈장 농도 대 시간 프로파일의 비교를 보여주는 그래프를 제시한다.

<54> **발명의 상세한 설명**

<55> 본 발명은 특히 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 및/또는 대사물을 포함하는 제형물을 제공한다. 본원에 사용되는 "제형물(formulation)"이란 용어는, 화합물, 조성물, 및 예를 들어 속방성 및 서방성 제형과 같은 제형(dosage form)을 지칭한다.

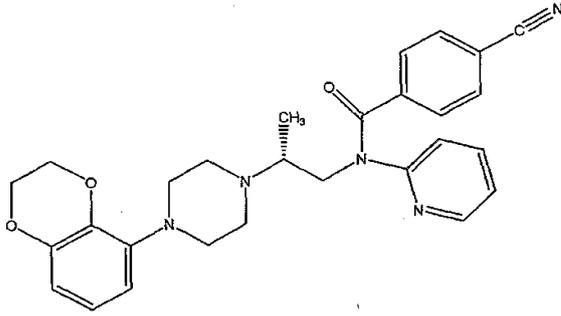
<56> 본 발명은 또한 제형물의 제조 공정, 및 상기 제형물을 포유동물에게 투여하는 방법을 제공한다.

<57> 본 발명에 사용하기에 바람직한 제형물은, 세로토닌제(serotonergic agent)로서 작용하고 5-HT_{1A} 결합 활성을 가지는 것이다. 특히, 바람직한 화합물은 5-HT_{1A} 길항제로서 작용한다. 예를 들어, US-B-6,784,294, US-B-6,713,626, US-B-6,469,007, US-B-6,586,436, US-A-5,710,149 및 US-A-6,127,357, 및 WO 97/03982를 참조하고, 이들 문헌의 개시내용은 모든 목적을 위해 전체적으로 본원에 참조 인용된다. 본 발명의 화합물뿐만 아니라, 하나 초과본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 용이하게 입수가 가능한 시약 및 출발 물질을 이용하는 공지 방법을 이용하여 유기 합성의 당업계의 숙련가에 의해 제조될 수 있고, 이에 대해 예를 들어 EP-B-0512755, WO 97/03982, US-B-6,127,357, US-B-6,469,007, US-B-6,713,626 및 US-B-6,784,294, 및 US-A-

20030208075 A1을 참조하고, 이들 문헌의 개시내용은 모든 목적을 위해 전체적으로 본원에 참조 인용된다.

- <58> 그러한 방법은 1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)피페라진 염산염을 술팜산염 4,5-디히드로-5S-메틸-3-(2-피리딘일)-3H[1.2.3]옥사티아졸-2,2-디옥시드로 알킬화하여 술팜산 중간체를 수득하고, 이를 {(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}피리딘-2-일-아민으로 가수분해한 후, {(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}피리딘-2-일-아민을 4-시아노벤조일 염화물로 처리하여, 4-시아노-N-{(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염기를 수득하는 단계를 포함한다. 4-시아노-N-{(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염기를 염산염으로 처리하여, 이의 염산염을 수득한다.
- <59> 본 발명의 일부 실시양태들에서, 4-시아노-N-{(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제제가 추가로 가공되고 정제된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 제조된 4-시아노-N-{(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}-N-피리딘-2-일-벤즈아미드를 포함하는 제제를 유기 용매에 용해시키고, 실리카 겔로 처리하며, 여과하여, 구조적으로 관련된 화합물, 예를 들어 화학식 7 및 8로 표시되는 이량체를 제거한다. 이어서, 나머지 생성물을 농축하고 재결정화하여, 예를 들어 4-시아노-N-{(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염을 제공할 수 있다.
- <60> 본 발명의 바람직한 제형물을 사용하여, 5-HT_{1A} 수용체 활성을 조절, 예를 들어 길항 또는 작용 조절할 수 있고, 정신분열증, (및 기타 정신 장애, 예컨대 편집증 및 조울병), 파킨슨병 및 기타 운동 장애, 불안증(예를 들어, 범불안 장애, 공황 발작, 및 강박 장애), 우울증(예컨대, 세로토닌 재흡수 억제제 및 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제의 증강에 의한 우울증), 알츠하이머병, 뚜렛 증후군, 편두통, 자폐, 주의력 결핍 장애 및 과잉행동 장애를 포함하나 이에 한정되지 않는, CNS 장애와 같은 질병의 치료에 유용하다. 바람직한 제형물은 수면 장애, 사회 공포증, 통증, 체온 조절 장애, 내분비계 장애, 요실금, 혈관연축, 뇌졸중, 예를 들어 비만, 거식증 및 다식증과 같은 식사 장애, 성 기능 장애의 치료, 및 알코올, 약물 및 니코틴 금단의 치료에 유용하다.
- <61> 본 발명의 바람직한 제형물은 또한 경증 인지 장애(MCI), 알츠하이머병, 및 루이소체 치매, 혈관 치매 및 뇌졸중 후 치매를 비롯한 기타 치매 관련 인지 기능 장애들을 포함하나 이에 한정되지 않는 인지 기능 장애의 치료에 유용하다. 수술 절차, 두뇌 외상의 손상 또는 뇌졸중 관련 인지 기능 장애도 또한 본 발명에 따라 치료될 수 있다. 또한, 바람직한 제형물은, 인지 기능 장애가 예를 들어 파킨슨병, 자폐증 및 주의력 결핍 장애와 같은 중복이환(co-morbidity)인 질병의 치료에 유용하다.
- <62> 4-시아노-N-{(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 및 이의 염은, 높은 수중 용해도(25°C에서 약 51 mg/ml)를 가짐에도 불구하고, 바람직하게 미세화(micronized) 형태로 제공된다. 이에 따라, 본 발명은 미세화 형태 및 비미세화 형태의 4-시아노-N-{(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 또는 대사물을 포함하는 제형물을 제공한다. 본 발명의 목적을 위해, 미세화 형태의 화합물은 평균 직경이 약 20 마이크론 이하인 입자의 형태이다. 본 발명의 화합물은 평균 직경이 약 20 마이크론 초과인 입자의 형태, 예를 들어 평균 직경이 약 20 마이크론 내지 약 300 또는 약 500 마이크론 일 수 있는 것으로 이해된다. 바람직하게, 입자는 약 10 마이크론의 평균 직경, 더욱 바람직하게는 약 0.75 내지 약 10 마이크론의 평균 직경, 더욱 더 바람직하게는 약 2 내지 약 8 마이크론의 평균 직경을 가진다. 미세화 또는 입자 크기 감소의 방법은 공지되어 있어, 본원에 상세히 기술하지 않는다.
- <63> 인식되는 바와 같이, 4-시아노-N-{(2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필}-N-피리딘-2-일-벤즈아미드는 하기 화학식으로 표시된다:

화학식 1



<64>

<65> 본 발명의 범주 내에서, 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 제조될 수 있다. 본원에 사용되는, "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 무기 염 및 유기 염을 비롯한, 약학적으로 허용가능한 비독성 산으로부터 제조되는 염을 지칭한다. 적당한 비유기 염에는 예를 들어, 무기산 및 유기산, 예컨대 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말산, 말레산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 등이 포함된다. 특히 바람직한 것은, 염산, 브롬화수소산, 인산 및 황산이고, 가장 바람직한 것은 염산염이다.

<66> 특정 실시양태들에서, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형물은 또한 공지된 방법을 이용하여 검출되고 정량화될 수 있는 하나 이상의 구조적으로 관련된 화합물을 포함할 것이다. 그러한 구조적으로 관련된 화합물의 예에는 화학식 2 내지 9로 표시되는 화합물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 포함되나 이에 한정되지 않으며, 이에 예를 들어 하기 것들이 포함된다:

<67> ((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-아민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<68> 4-시아노-N-((2S)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<69> 4-시아노-N-(2-피페라진-1-일-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<70> 4-시아노-N-((2R)-2-피페라진-1-일-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<71> N-(5-클로로-피리딘-2-일)-4-시아노-N-[2-(4-히드록시-피페라진-1-일)-프로필]-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<72> N-(5-클로로-피리딘-2-일)-4-시아노-N-((2R)-2-(4-히드록시-피페라진-1-일)-프로필)-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<73> N-(5-클로로-피리딘-2-일)-4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<74> N-(5-클로로-피리딘-2-일)-4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<75> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1S)-2-[(4-시아노벤조일)(피리딘-2-일)아미노]-1-메틸에틸} 피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일]-2-메틸프로필)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)피페라진-1-일]프로필)-N-피리딘-2-일벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<76> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1S)-2-[(4-시아노벤조일)(피리딘-2-일)아미노]-1-메틸에틸} 피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일]부틸)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)피페라진-1-일]프로필)-N-피리딘-2-일벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<77> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1S)-2-[(4-시아노벤조일)(피리딘-2-일)아미노]-1-메틸에틸} 피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일]헥실)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)피페라진-1-일]프로필)-N-

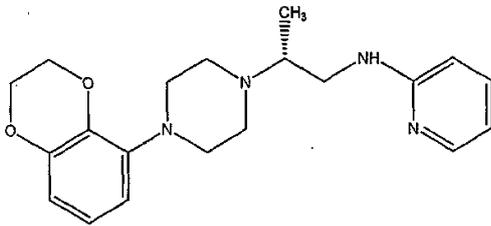
피리딘-2-일벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<78> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-{[8-(4-{(1S)-2-[(4-시아노벤조일)(피리딘-2-일)아미노]-1-메틸에틸}피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일]메틸}-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)피페라진-1-일]프로필)-N-피리딘-2-일벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

<79> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-시아노벤조일)(피리딘-2-일)아미노]-1-메틸에틸}피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일]에틸}-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)피페라진-1-일]프로필)-N-피리딘-2-일벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

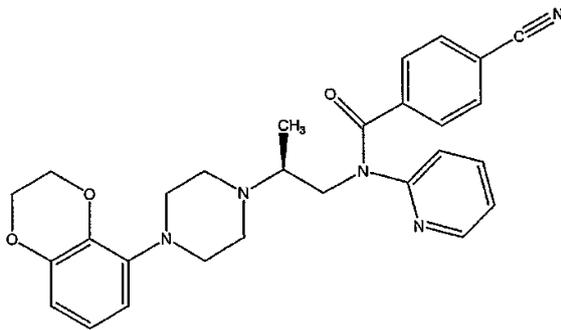
<80> 4-시아노-N-[2(R)-(4-시아노-벤즈아미도)-프로필]-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

화학식 2



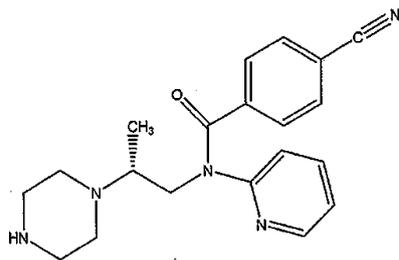
<81>

화학식 3



<82>

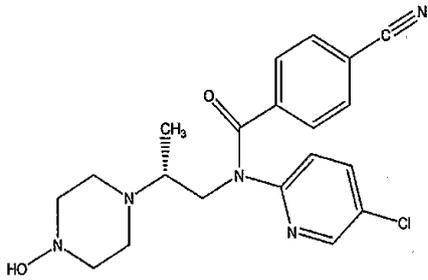
화학식 4



<83>

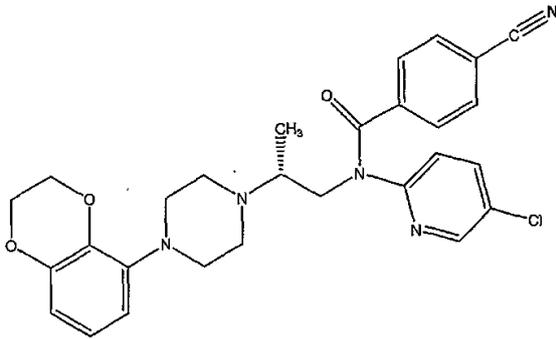
화학식 5

<84>



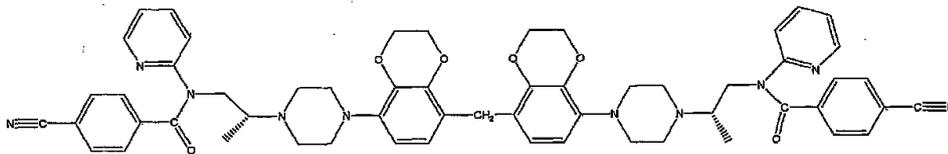
화학식 6

<85>



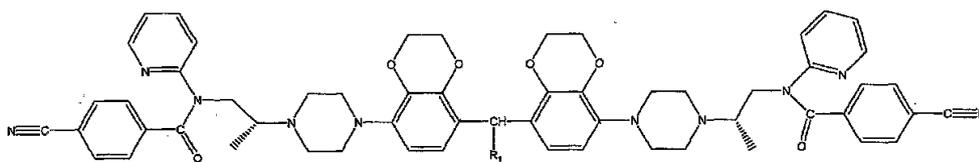
화학식 7

<86>



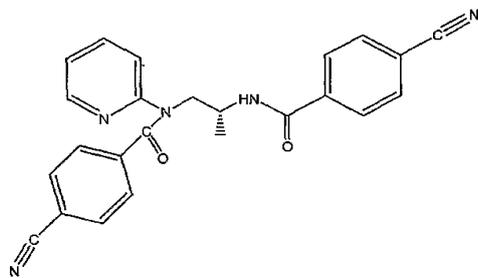
화학식 8

<87>



화학식 9

<88>



<89>

(식 중에서, R₁은 -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃ 또는 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃임)

<90>

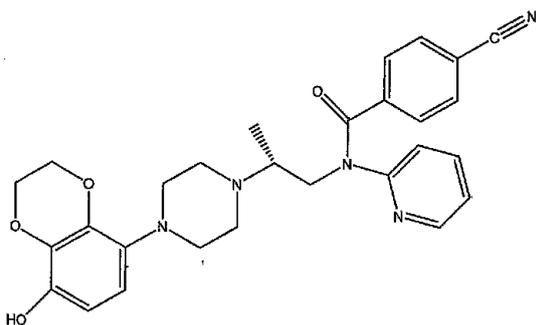
일부 실시양태들에서, 본 발명은 화학식 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9로 표시되는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형물을 제공한다. 본 발명의 일부 측면들에서, 제형물은 4-시아노-

N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화학식 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9로 표시되는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 예를 들어 본 발명의 제형물은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, ((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-아민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 4-시아노-N-((2S)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염, ((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-아민, 및 4-시아노-N-((2S)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염을 포함하는 제형물을 제공한다. 상기 구조적으로 관련된 화합물이 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 조합되어 존재할 때, 전자가 바람직하게 우세하고, 후자는 바람직하게는 약 10% 미만, 더욱 바람직하게는 약 5% 미만, 더욱 더 바람직하게는 약 1% 또는 0.1% 미만의 양, 예를 들어 약 0.08% 내지 약 0.27%의 양으로 조성물 내에 존재한다.

<91> 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드는 1개의 키랄 중심을 포함하고, R-이성질체로서 우세하게 이용된다. 본 발명의 제형물, 예를 들어 화합물, 조성물 또는 제형은 R 이성질체 및 S 이성질체 모두를 포함할 수 있고, 단일 거울이성질체 또는 특정한 거울이성질체 혼합물에 한정되지 않는다.

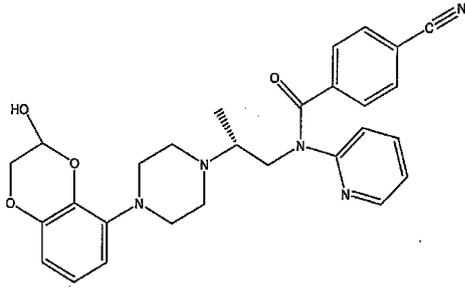
<92> 본 발명은 또한 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드를 포함하는 제형물을 제공한다. 대사물에는 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(8-히드록시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(3-히드록시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2-히드록시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2-히드록시-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 인식되어지는 바와 같이, 이 대사물은 화학식 10 내지 13으로 표시된다. 이 대사물은 약학적으로 활성인 화합물로서, 또는 그 자체, 단독 또는 다른 약학적으로 활성인 화합물과 조합된 약학적 제형 내에 포함되어 이용될 수 있음이 인식될 것이다.

화학식 10



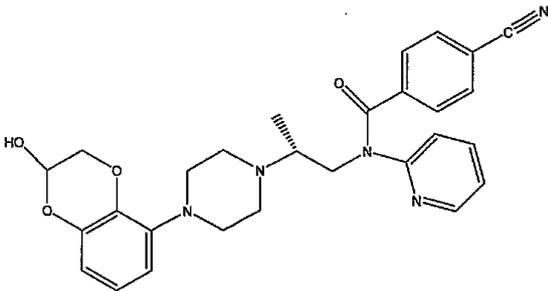
<93>

화학식 11



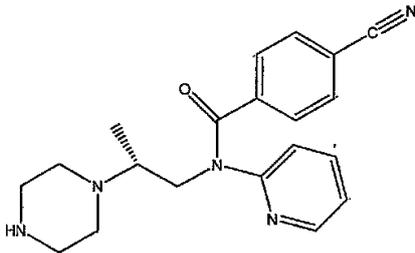
<94>

화학식 12



<95>

화학식 13



<96>

<97> 본 발명은 하나 이상의 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물 및 5-HT_{1A} 결합 활성을 가지는 이의 대사물을 포함하는 속방성 및 서방성 제형을 제공한다.

<98> 약물 "방출 속도"는 단위 시간 당, 제형으로부터 방출된 양물의 양, 예를 들어 시간(hr) 당 방출된 약물의 밀리그램(mg/hr)을 지칭한다. 약물 방출 속도는 예를 들어 당업계에 공지된 시험관내 제형 용해 시험 조건 하에서 계산될 수 있다. 본원에 사용되는, "투여 후" 특정 시간에서 수득되는 약물 방출 속도란, 적절한 용해 시험의 이행 후 특정된 시간에 수득되는 시험관내 약물 방출 속도를 지칭한다. 용해 시험 또는 방출 속도 검정을 수행하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 제형 내의 약물의 특정된 백분율이 방출된 시간을 "T_x" 값(여기에서, "x"는 방출된 약물의 백분율임)으로 설정할 수 있다. 경구용 제형으로부터의 약물 방출을 평가하기 위해 통상 사용되는 기준 측정값은, 제형 내의 약물의 70% 또는 90%가 방출된 시간이다. 이 측정값은 제형에 대한 "T₇₀" 또는 "T₉₀"으로 지칭된다.

<99> 본 발명의 목적을 위해, "속방성 제형물"이란 용어는 활성 화합물이 제형물로부터 비교적 급속하고 비점진적으로 방출하도록 하는 제형물; 예를 들어, 활성 화합물, 및 제형물로부터의 활성 화합물의 방출을 지연시키지 않는 급속 용해 담체를 포함하는 제형물을 지칭한다. 그러한 속방성 제형물은 방출 속도 조절 중합체, 또는 제형물로부터의 활성 화합물의 방출을 지연시키는 기타 중을 가지지 않거나, 그러한 중합체 또는 중을, 제형물로부터의 활성 화합물의 방출을 그러한 중합체 또는 중이 결여된 다른 동일 제형물에 비해 지연되지 않도록 하기에 충분히 적은 양으로 함유한다. 그러한 속방성 제형물의 한 예는, 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허

용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 또는 대사물이 미세결정성 셀룰로스, 예컨대 FMC 코포레이션(FMC corporation)의 상표명 아비셀(Avicel)[®]에 배합되어, 0.1 N HCl 용액에서 0.25시간 미만의 경과 시에, 활성 성분의 75% 초과가 용해되도록 하는 제형물이다.

<100> 본원에 사용되는, "서방성", "서방성 제형물", "서방성 제형" 등이란 용어는, 상기와 같은 "속방성" 제형물에 비해, 예를 들어 방출 속도 조절 중합체 또는 기타 방출-지연 물질이 결합된 기타 다른 동일 제형물에 비해, 제형물로부터의 활성 화합물의 방출을 지연시키는 물질을 함유하는 제형물을 지칭한다. 따라서, "서방성"이란 용어는 임의의 수의 연장 방출 형태에 적용될 수 있고, 지연 방출성, 시간 방출성, 지연 방출성, 시간 예정 (programmed) 방출성, 경시 방출성, 시간 코팅 방출성, 서방성, 저속 작용성, 장기 작용성, 지연 작용성, 간격 (spaced) 방출성, 시간 간격 방출성, 연장 작용성, 연장 작용 등과 실질적으로 동의인 것으로 간주된다.

<101> "저속 방출성", "중속 방출성" 및 "고속 방출성"이란 용어들은 서로에 비해 낮은 속도, 중간 속도 또는 높은 속도로 활성 화합물을 방출하는, 본원에 기재된 바와 같은 서방성 제형물을 지칭하기 위한 것이다.

<102> 서방성 제형물은, 속방성 제형물에 비해 최대 치료 농도에 도달하는데 걸리는 시간을, 예를 들어 단 비제한적으로, 속방성 제형물, 예컨대 방출 속도 조절 중합체 또는 기타 방출-지연 물질이 결합된 다른 동일 제형물에 비해 50% 이상, 100% 이상, 150% 이상, 또는 200% 이상만큼 증가시키기에 유효한 속도로 제형물로부터 활성 화합물이 방출되도록 초래할 수 있음이 인지된다. 서방성 제형물은 또한 속방성 제형물에 비해 상기 화합물의 최대 치료 농도를, 예를 들어, 단 비제한적으로, 속방성 제형물에 비해 10% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 또는 50% 이상만큼 감소시키는데 유효한 속도로 제형물로부터 활성 화합물이 방출되도록 초래할 수 있다. 서방성 제형물은 또한, 속방성 제형물에 비해 활성 화합물의 약학적 유효 농도가 유지되는 시간의 양을, 예를 들어 단 비제한적으로, 속방성 제형물에 비해 활성 화합물의 약학적 유효 농도가 유지되는 시간의 양의 25% 이상, 50% 이상, 75% 이상, 100% 이상, 또는 125% 이상만큼 증가시키는데 유효한 속도로 제형물로부터 활성 화합물이 방출되도록 초래할 수 있다.

<103> 본 발명은 개시된 제형을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 활성 성분의 서방출을 위한 방법을 제공한다. 한 측면에서, 제형물로부터의 활성 화합물의 방출 속도는 0차이다. 또 다른 측면에서, 제형물로부터의 활성 성분의 방출 속도는 2차이다.

<104> 본원에 사용되는, "방출 속도 조절 중합체"란 용어는, 그러한 제형물로부터의 약물 물질의 방출을 지연시키는 약학적 제형에 적당한 임의의 중합체 물질을 나타내기 위한 것이다. 방출 속도 조절 중합체는 바람직하게 위 내 약물의 방출을 억제할 것이다. 바람직하게, 방출 속도 조절 중합체는 유체를 흡입 및/또는 흡수함으로써 위 내 약물의 방출을 방지하는 히드로겔이다. 적당한 방출 속도 조절 중합체의 예를 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990]에서 찾아볼 수 있다.

<105> 본 발명에 사용하기에 적당한 일부 바람직한 방출 속도 조절 중합체에는 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리메타크릴레이트, 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 셀룰로스 아세트산염 프탈산염, 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필에틸 셀룰로스, 폴리비닐 아세트산염-프탈산염, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리(에틸렌) 옥시드, 예를 들어 히프로멜로스 2208 및 2910 과 같은 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 및 이들 중 2종 이상의 조합이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 적당한 방출 속도 조절 중합체는, 메토셀 K4M, 메토셀 K15M, 메토셀 K100M, 메토셀 E4M, 메토셀 K100LV, 메토셀 E50LV, 메토셀 E5, 메토셀 E6, 메토셀 E15LV, 및 수릴리스(Surelease)[™](콜로콘(Colorcon)으로부터 입수가 가능함) 및 유드라깃(Eudragit)[™] RS, 유드라깃 RL(로움 게이마하 앤 컴퍼니(Rohm GmbH & Co.)로부터 입수가 가능함)과 같이, 상업적 출처로부터 입수가 가능하다. 일부 실시양태들에서, 본 발명의 제형물은 고밀도 매트릭스-형성 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 저밀도 매트릭스-형성 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 또는 이의 조합을 포함할 것이다.

<106> 본 발명의 서방성 제형물은 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체를 포함한다. 제형물 내의 방출 속도 조절 중합체의 범위는 바람직하게는 약 10 내지 약 75 중량%, 더욱 바람직하게는 약 20 내지 약 60 중량%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 250 mg 제형 내의 방출 속도 조절 중합체의 양은 약 50 내지 약 150 mg이다. 일부 실시양태들에서, 방출 속도 조절 중합체는 셀룰로스 에테르, 예컨대, 예를 들어 매트릭스-형성 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 또는 히드록시에틸 셀룰로스, 예를 들어 메토셀 K4M 프리미엄 CR 또는 메토셀

K100M 프리미엄CR이다.

- <107> 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체를 포함하는 것에 추가하여, 본 발명의 서방성 제형은 일반적으로 장내 방출 속도를 향상시키는 하나 이상의 작용제, 예를 들어 유기산을 포함한다. 본원에서 사용되는, "유기산"이란 용어는 포유동물에 의해 안전하게 소화될 수 있는 임의의 산을 포괄한다. 어떠한 특별한 이론에 의해서도 국한되고자 함은 아니나, 산은 장내 약물 생성물의 방출을 향상시키는 것으로 판단된다. 본 발명에 사용하기에 적당한 유기산의 예에는 타르타르산, 말산, 푸마르산, 아스파르트산, 글루탐산, 글리신 염산염, 아디프산, 숙신산 아스코르브산, 올레산 또는 시트르산이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 바람직한 유기산은 시트르산 또는 다관능성 유기산이다. 제형물 내의 유기산의 범위는 바람직하게는 약 1 내지 약 30 중량%, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 약 10 중량%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 250 mg 제형 내의 유기산의 양은 약 5 내지 약 50 mg, 바람직하게는 약 5 내지 약 25 mg이다. 일부 실시양태들에서, 유기산의 양은 약 2 내지 약 50 mg이다.
- <108> 바람직하게, 서방성 제형물에는 염기가 실질적으로 없다. 본원에 사용되는 염기가 실질적으로 없는 제형물, 제형 또는 조성물이란, 염기가 약 10% 미만, 바람직하게는 약 5% 미만, 더욱 바람직하게는 약 1% 또는 0.1% 미만인 제형물, 제형 또는 조성물을 지칭한다. 본원에 사용되는, "염기"란 용어는 양성자 어셉터로서 기능하는 화학적 화합물을 지칭한다.
- <109> 본 발명의 제형물은 활성 화합물 및 방출 속도 조절 중합체에 추가하여, 제형물에 이로온 성질을 부여할 수 있는 임의의 각종 부가적 물질들을 포함할 수 있다. 그러한 물질에는 예를 들어 용해도 개질제, 예를 들어 황산라우릴나트륨과 같은 계면활성제, 산성 화합물, 산화방지제, pH 개질제, 킬레이트화제, 충전제, 봉해제, 결합제, 윤활제, 안정화제, 슈거와 같은 수용성 부형제 및 예를 들어 미세결정성 셀룰로스, 콜로이드성 이산화규소, 규화 미세결정성 셀룰로스 및 전분과 같은 수분해성 부형제를 비롯한 부형제가 포함된다. 일부 실시양태들에서, 제형물은 약 6 이하의 pH, 예를 들어 약 1 내지 약 6의 pH로 제공된다.
- <110> 수용성 부형제 또는 수분해성 부형제의 비제한적 예에는 락토스, 만니톨, 수크로스 등이 포함된다. 수용성 부형제는 필요로 하는 특정 치료 대상에 따른 중량%의 범위 내에 존재할 수 있다. 본 발명에서 사용되는, 백분율 및 부는 달리 지시되지 않는 한, 중량부 또는 중량%로 표현된다. 일반적으로, 수용성 부형제의 범위는 예를 들어 약 0% 내지 약 50% 혹은 약 99%, 또는 약 2% 내지 약 25%일 수 있다. 수분산성 부형제의 예에는 미세결정성 셀룰로스, 콜로이드성 이산화규소, 규화 미세결정성 셀룰로스(프로솔브(Prosolv)TM), 전분, 크로스카르멜로스 나트륨 등이 포함된다.
- <111> 안정화제의 비제한적 예에는 산화방지제, 예컨대 BHA, BHT, 아스코르브산, 토크페롤 등이 포함된다. 적당한 금속 킬레이터의 비제한적 예에는 EDTA, 시트르산 등이 포함된다. pH 개질제의 비제한적 예에는 시트르산, 푸마르산 등이 포함된다. 결합제의 비제한적 예에는 전분, PVP(폴리비닐피롤리돈), HPMC(히드록시프로필 메틸 셀룰로스), HPC(히드록시프로필 셀룰로스) 등이 포함된다. 유동 보조제(flow aid)의 비제한적 예에는 스테아르산마그네슘 등이 포함된다. 용해도 개질제의 비제한적 예에는 계면활성제, 예컨대 황산라우릴나트륨 또는 폴리소르베이트(예를 들어, 트윈(Tween)TM 80) 등이 포함된다.
- <112> 한 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 서방성 제형물은 활성 성분, 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체, 유기산, 하나 이상의 충전제, 및 하나 이상의 윤활제를 포함한다.
- <113> 윤활제의 예에는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 베헨산글리세릴, 탈크, 미네랄 오일(PEG 내), 콜로이드성 이산화규소 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 그러나, 당업계에 공지된 임의의 윤활제가 본원에 기재된 제형물 내에 사용될 수 있음이 인지된다. 윤활제의 범위는 예를 들어 약 0.2 내지 약 5 중량% 내일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 250 mg 제형 내의 윤활제의 양은 약 1 mg이다.
- <114> 충전제의 예에는 규화 미세결정성 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 셀룰로스 아세트산염, 셀룰로스 이아세트산염, 셀룰로스 삼아세트산염, 락토스 일수화물, 락토스 무수물, 탄산칼슘, 인산칼슘(예를 들어, 이염기성 무수물), 말트덱스트린, 텍스트로스, 프룩토스, 말토스, 만니톨, 전분, 전분(예를 들어, 전호화), 수크로스 및 락토스가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 그러나, 당업계에 공지된 임의의 충전제가 본원에 기재된 제형물에 사용될 수 있음이 인지된다. 충전제의 범위는 예를 들어 약 25 내지 약 75 중량% 혹은 약 99 중량%일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서(예를 들어, 예시적 서방성 제형물의 경우), 250 mg 제형 내에 존재하는 충전제의 양은 약 85 내지 약 179 mg이다.
- <115> 본 발명의 서방성 제형은 활성 화합물을 다른 성분들 대비 임의의 편의적 백분율 및 부로 포함할 수 있다. 전형

적으로, 제형물은 활성 성분을 약 0.3% 내지 약 25%, 바람직하게는 약 0.3% 내지 약 15%의 백분율로 포함한다. 일부 실시양태들에서, 제형물은 활성 성분을 약 1% 내지 약 25%, 바람직하게는 약 2 내지 약 15%의 백분율로 포함할 것이다.

- <116> 한 바람직한 실시양태에서, 서방성 제형물은 활성 성분의 부 당, 약 2부 내지 약 46부의 방출 속도 조절 중합체, 및 약 0.4부 내지 약 10부의 장내 방출 속도 증진제를 포함할 것이다. 더욱 바람직하게는, 활성 성분의 부 당, 약 10부 내지 약 46부의 방출 속도 조절 중합체, 및 약 1부 내지 약 5부의 장내 방출 속도 증진제를 포함할 것이다.
- <117> 예를 들어, 한 실시양태에서, 고속 서방성 제형물은 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 부 당, 약 10부의 방출 속도 조절 중합체, 및 약 5부의 유기산을 포함한다.
- <118> 또 다른 실시양태에서, 중속 서방성 제형물은 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 부 당, 약 25부의 방출 속도 조절 중합체, 및 약 5부의 유기산을 포함한다.
- <119> 또 다른 실시양태에서, 저속 서방성 제형물은 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 부 당, 약 30부의 방출 속도 조절 중합체, 및 약 1부의 유기산을 포함한다.
- <120> 또 다른 실시양태에서, 서방성 제형물은 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 부 당, 약 18부의 방출 속도 조절 중합체, 및 약 1부의 유기산을 포함한다.
- <121> 또 다른 실시양태에서, 서방성 제형물은 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 부 당, 약 46부의 방출 속도 조절 중합체, 및 약 1부의 유기산을 포함한다.
- <122> 일부 실시양태들에서, 서방성 제형물은 약 5 mg의 활성 성분, 약 50 내지 150 mg의 방출 속도 조절 중합체, 약 5 내지 약 50 mg의 유기산, 약 85 내지 약 179 mg의 충전제, 및 약 1 mg의 윤활제를 포함한다.
- <123> 일부 실시양태들에서, 서방성 제형물은 약 2 mg의 활성 성분, 약 50 내지 150 mg의 방출 속도 조절 중합체, 약 2 내지 약 50 mg의 유기산, 약 85 내지 약 179 mg의 충전제, 및 약 1 mg의 윤활제를 포함한다.
- <124> 일부 실시양태들에서, 예시적 서방성 제형물은 250 mg 정제 내에 약 5 mg의 활성 성분 및 약 50 mg의 방출 속도 조절 중합체를 포함한다. 그러한 예시적 제형물은 예를 들어 약 169 mg의 충전제, 약 25 mg의 유기산 (또는 기타 장내 방출 속도 증진제) 및 약 1 mg의 윤활제를 추가로 포함할 수 있다.
- <125> 일부 실시양태들에서, 예시적 서방성 제형물은 250 mg 정제 내에 약 5 mg의 활성 성분 및 약 125 mg의 방출 속도 조절 중합체를 포함한다. 그러한 예시적 제형물은 예를 들어 약 94 mg의 충전제, 약 25 mg의 유기산 (또는 기타 장내 방출 속도 증진제) 및 약 1 mg의 윤활제를 추가로 포함할 수 있다.
- <126> 일부 실시양태들에서, 예시적 서방성 제형물은 250 mg 정제 내에 약 5 mg의 활성 성분 및 약 150 mg의 방출 속도 조절 중합체를 포함한다. 그러한 예시적 제형물은 예를 들어 약 89 mg의 충전제, 약 5 mg의 유기산 (또는 기타 장내 방출 속도 증진제) 및 약 1 mg의 윤활제를 추가로 포함할 수 있다.
- <127> 일부 실시양태들에서, 예시적 서방성 제형물은 250 mg 정제 내에 약 5 mg의 활성 성분 및 약 92 mg의 방출 속도 조절 중합체를 포함한다. 그러한 예시적 제형물은 예를 들어 약 150 mg의 충전제, 약 5 mg의 유기산 (또는 기타 장내 방출 속도 증진제) 및 약 1 mg의 윤활제를 추가로 포함할 수 있다.
- <128> 일부 실시양태들에서, 예시적 서방성 제형물은 250 mg 정제 내에 약 2 mg의 활성 성분 및 약 92 mg의 방출 속도 조절 중합체를 포함한다. 그러한 예시적 제형물은 예를 들어 약 150 mg의 충전제, 약 2 mg의 유기산 (또는 기타 장내 방출 속도 증진제) 및 약 1 mg의 윤활제를 추가로 포함할 수 있다.
- <129> 본 발명에 의해 구상되는 서방성 제형물은 포유동물에게 투여하기에 적당한 입자의 형태일 수 있고, 본원에 제시된 예들에 한정되지 않는다.
- <130> 일부 실시양태들에서, 본 발명의 제형물은 코팅된 펠릿 또는 구의 형태이다. 그러한 제형물의 한 비제한적 예는

본원에 개시된 바와 같은 방출 속도 조절 중합체로 코팅된, 불활성 매트릭스 내의 활성 화합물의 코어를 포함하는 구이다. 적당한 방출 속도 조절 중합체의 비제한적 예는 본원에 기재된 바와 같은, pH 의존성 또는 비의존성 중합체, 예컨대 폴리메타크릴레이트, 유드라짓™ IVS, 유드라짓™ RS/RL, 셀룰로스 아세트산염 프탈산염, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 에틸 셀룰로스 등이다.

- <131> 일부 실시양태들에서, 본 발명의 제형물은 펠렛의 형태이다. 그러한 제형물의 예에는 불활성 코어 상단에 활성 화합물의 층을 포함하는 펠렛, 예를 들어 슈거 구, 및 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체를 함유하는 표면 코팅을 함유하는 것들이 포함된다. 다른 실시양태들에서, 제형물은 캡슐, 예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 및/또는 분말의 형태이다.
- <132> 일부 실시양태들에서, 본 발명의 제형물은 정제의 형태이다. 이 유형의 대표적 제형물 내의 활성 화합물의 중량 백분율은 약 0.3 내지 약 25%, 바람직하게는 약 0.3 내지 약 15%이다. 일부 실시양태들에서, 이 유형의 대표적 제형물 내의 활성 화합물의 중량 백분율은 약 1 내지 약 25%, 바람직하게는 약 2% 내지 약 15%이다. 그러한 정제의 비제한적 예에는 동시 압착된 정제, 예를 들어 "정제 내 정제(tablet-in-tablet)" 및 매트릭스 정제이다.
- <133> 동시 압착된 정제는 코어 및 외부 압착 코트를 포함할 수 있다. 코어 및 외부 압착 코트의 어느 하나 또는 양자 모두는 활성 화합물 및/또는 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체를 함유할 수 있다. 일부 실시양태들에서, 제형은, 코어 및 외부 압착 코트 모두가 활성 화합물, 및 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체(이 중 하나는 바람직하게 히드록시프로필 메틸 셀룰로스임)를 함유하는 동시 압착된 정제이다. 바람직한 매트릭스 형성 중합체에는 메토셀™ K4M, 메토셀™ K15M, 메토셀™ K100M, 메토셀™ E10M, 메토셀™ E10M, 메토셀™ K4M, 메토셀™ K100LV, 메토셀™ E50LV, 메토셀™ E5, 메토셀™ E6, 메토셀™ E15LV 또는 이들의 2종 이상의 조합으로부터 선택되는 히드록시프로필 메틸셀룰로스가 포함된다.
- <134> 일부 실시양태들에서, 정제는 매트릭스 정제이다. 매트릭스 형성 조성물은 왁스, 검, 폴리에틸렌 옥시드, 카르바폴, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 폴리메타크릴레이트, 또는 본원에 기재된 바와 같은 기타 방출 속도 조절 중합체를 함유할 수 있다. 일부 실시양태들에서, 그러한 매트릭스 정제는, 활성 화합물 및 매트릭스-형성 중합체를 함께 배합하고, 배합물을 압착함으로써 제조된다.
- <135> 일부 실시양태들에서, 정제는 왁스 매트릭스를 포함하는 매트릭스 정제이다. 그러한 정제는, 예를 들어 왁스, 예컨대 카르나우바 왁스, 세토스테아릴 알코올 또는 지방산, 또는 이의 조합을 용융하고, 충전제, 예컨대 미세 결정성 셀룰로스 및 기타 부형제, 충전제, 윤활제 등과 함께 활성 화합물을 첨가하며, 혼합물을 냉각시킴으로써 제조될 수 있다. 제조된 제형물은 하나 이상의 수용성 또는 방출 속도 조절의 제어 방출 중합체로 임의적으로 코팅되거나 함유할 수 있다. 왁스는 예를 들어 약 10 내지 약 60 중량%, 바람직하게는 약 20 내지 약 40 중량%의 총량으로 제형물 내에 존재할 수 있다. 매우 다양한 적당한 왁스를 본 발명에 적용가능하다. 그러한 왁스의 비제한적 예에는 카르나우바 왁스, 세토스테아릴 알코올, 지방산, 또는 이들의 2종 이상의 혼합물이 포함된다. 매트릭스 정제는 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체를 함유할 수 있다.
- <136> 일부 실시양태들에서, 매트릭스 정제는 폴리에틸렌 옥시드 매트릭스, 예를 들어 비제한적으로 폴리에틸렌 옥시드 수지, 예컨대 센트리 폴리옥스(SENTRY POLYOX)™(유니온 카르바이드 코퍼레이션(Union Carbide Corporation)) 또는 균등물을 포함하는 정제이다. 적당한 폴리옥스에는 폴리옥스™ WSR N-10, N-60K, WSR-1105N 또는 WSR 303이 포함된다. 폴리옥스™는 예를 들어 100,000 내지 7,000,000, 또는 900,000 내지 5,000,000의 범위 내의 분자량을 가질 수 있다. 폴리에틸렌 옥시드는 예를 들어 제형물의 약 5 또는 약 10 중량% 내지 약 40 또는 약 75 중량%, 바람직하게는 약 5 내지 약 40 중량%, 또는 약 10 내지 약 20 중량%의 총량으로 제형물 내에 존재할 수 있다. 매트릭스 정제는 또한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체를 함유할 수 있다.
- <137> 일부 실시양태들에서, 매트릭스 정제는 매트릭스 형성 중합체로서 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체를 포함하는 정제이다, 일부 실시양태들에서, 그러한 정제는 매트릭스 형성 중합체로서 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 매트릭스 형성 히드록시프로필 메틸 셀룰로스를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태들에서, 메토셀™ K4M과 같은 고점도 히드록시프로필 메틸셀룰로스를, 예를 들어 약 15 내지 약 70 중량%, 바람직하게는 약 18 내지 약 50 중량%의 양으로 사용하는 것이 유리하다. 예를 들어 메토셀™ K15M, 메토셀™ K100M, 또는 메토셀™ E4M 등과 같은 다른 고점도 중합체도 사용될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 메토셀™ E50LV, 메

토셀™ E5, 메토셀™ E6, 또는 메토셀™ E15LV, 또는 이들의 조합 등과 같은 저점도 히드록시프로필 메틸셀룰로스로 사용될 수 있다. 특정 실시양태들에서, 고점도 및 저점도 히드록시프로필 메틸셀룰로스 모두가 매트릭스 내에 사용될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 저밀도 히드록시프로필 메틸셀룰로스가 약 15 내지 약 70%, 바람직하게는 약 25 내지 약 50%의 범위로 존재하는 경우, 고밀도 히드록시프로필 메틸셀룰로스가 약 20 내지 약 50 중량%의 양으로 존재한다.

<138> 일반적으로, 활성 화합물 또는 성분은 본 발명의 제형의 임의의 층 내에 함유될 수 있고, 활성 화합물을 함유하는 층 내, 또는 활성 화합물을 함유하는 층을 포괄하는 임의의 층, 예를 들어 장용피(enteric coating)에 함유된 방출 속도 조절 중합체를 사용함으로써, 활성 화합물의 서방출이 달성될 수 있다. 그러한 장용피는 또한 활성 화합물을 함유하는 펠렛, 비이드 또는 구형물에 적용될 수 있거나, 활성 화합물이 장용피 자체 내에 함유될 수 있다.

<139> 본 발명의 매트릭스 정제 제형물의 일부 실시양태들에서, 활성 화합물은 약 0.02 내지 약 16 중량%, 바람직하게는 약 0.02 내지 약 4 중량%의 양으로 존재한다.

<140> 본 발명의 정제는 수용성 필름 코트(들), 착색제로 코팅되거나, pH 의존성 또는 pH 비의존성 중합체로 코팅되어, 활성 화합물의 방출 속도를 더욱 조절할 수 있다. 일부 실시양태들에서, 정제는 서브코트(subcoat), 장용피, 또는 오버코팅, 또는 이들의 조합으로 코팅된다. 일부 바람직한 실시양태들에서, 본 발명의 제형물의 정제는 필름으로 코팅된다.

<141> 본 발명은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 및/또는 대사물을 포함하는 서방성 제형물을 제조하기 위한 방법 및/또는 공정을 제공한다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 속도 조절 중합체 및 하나 이상의 유기산과 함께 활성 성분을 포함하는 조성물은, 이의 정제를 형성시키기 위해 유효한 시간 및 조건 하에 압착된다. 일부 실시양태들에서, 정제는 예를 들어 필름으로 추가 코팅된다.

<142> 또 다른 실시양태에서, 활성 성분은 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체 또는 하나 이상의 유기산과 혼합되어, 배합물을 형성한다. 배합물은 정제를 형성하기 위한 시간 및 조건 하에 추가 압착될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 정제는 예를 들어 필름으로 추가 코팅된다. 한 바람직한 실시양태에서, 배합물은 건조 배합물이다.

<143> 일부 실시양태들에서, 제형물은 롤러 압축(roller compaction)에 의해 제조된다. 예를 들어, 정제는 과립화, 및 그에 이은 분쇄(milling)에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 활성 성분, 충전제(예를 들어, 미세결정성 셀룰로스) 및 중합체(예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로스)가 과립화된 후, 분쇄된다. 이어서, 분쇄된 과립은 예를 들어 시트르산 및 스테아르산마그네슘과 같은 부가적 부형제와 혼합된다.

<144> 또한, 상기 기재된 것들뿐만 아니라, 마이크로 및 마크로캡슐화, 섬유, 중합체성(고밀도 및 저밀도) 및 비중합체성 매트릭스, 발포체, 리포솜, 미셀, 젤, 중합체성, 다공성, 약간의 다공성 또는 비다공성 매트릭스 내 물리적으로 분산된 약물, 이온 교환 수지 상의 흡착, 화학적으로 또는 생물학적으로 분해가능한 매트릭스 상의 흡착 등을 비롯한 서방성 경구용 제형물을 달성하기 위해 존재하는 수많은 기술들 중 임의의 기술이 본 발명에 따라 포함된다. 활성 화합물은 약물이 단일 최대 농도를 달성하도록 하는 식으로 제형되거나, 약물이 2개 이상의 피크에서 펄스를 가지도록 제형될 수 있다. 경구 전달은 액체 또는 고체 제형을 통해 이루어질 수 있다. 액체 제형에는 시럽, 현탁액, 유화액, 엘릭시르 등이 포함된다. 액체 담체에는 유기 또는 수성 염기를 포함할 수 있고, 가용화제, 유화제, 완충액, 보존제, 감미제, 향미제, 현탁화제, 증점제, 착색제, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투압조절제, 또는 이들의 조합과 같은 적당한 약학적 첨가제로 추가 개질될 수 있다. 수성 담체는 또한 예를 들어 중합체성 물질 또는 오일을 함유할 수 있다.

<145> 본 발명은 또한 속방성 제형을 제공한다. 본 발명의 속방성 제형은 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 또는 대사물을 포함할 수 있다. 서방성 제형물에서와 같이, 일부 실시양태들에서, 활성 성분은 미세화되어 있다. 바람직하게, 속방성 제형물에는 염기가 실질적으로 없다.

<146> 한 바람직한 실시양태에서, 속방성 제형물은 활성 성분, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 윤활제를 포함한다. 본 발명의 제형물은 부가적으로 제형물에 유익한 성질을 부여할 수 있는 각종 물질들 중 임의의 물질을 함유할 수 있다. 그러한 물질에는 예를 들어 용해도 개질제, 예를 들어 황산라우릴나트륨과 같은 계면활성제, 산성 화합물, 충전제, 윤활제, 산화방지제, pH 개질제, 킬레이트화제, 붕해제, 결합제, 안정화제, 슈거와 같은 수용성 부형제 및 미세결정성 셀룰로스, 콜로이드성 이산화규소, 규화 미세결정성 셀룰로스 및 전

분과 같은 수분산성 부형제를 포함한 부형제가 포함된다. 율활제의 범위는 전형적으로 예를 들어 약 0.2 내지 약 5 중량%이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 150 mg 제형 내의 율활제의 양은 약 0.5 내지 약 1 mg이다. 충전제의 범위는 예를 들어 약 70 내지 약 99 중량%일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 150 mg 제형 내의 충전제의 양은 약 80 내지 약 149 mg이다.

- <147> 본 발명의 속방성 제형은 다른 성분들 대비 임의의 편의적 백분율 및 부로 활성 화합물을 함유할 수 있다. 전형적으로, 제형물은 활성 성분을 약 0.05% 내지 약 10%의 백분율로 포함한다.
- <148> 예를 들어, 한 실시양태에서, 속방성 제형물은 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 부 당, 약 297부의 충전제, 및 약 1.5부의 율활제를 포함한다.
- <149> 또 다른 실시양태에서, 속방성 제형물은 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 부 당, 약 29부의 충전제, 및 약 0.15부의 율활제를 포함한다.
- <150> 또 다른 실시양태에서, 속방성 제형물은 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 부 당, 약 148부의 충전제, 및 약 0.75부의 율활제를 포함한다.
- <151> 또 다른 실시양태에서, 속방성 제형물은 활성 성분, 예를 들어 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 부 당, 약 58부의 충전제, 및 약 0.3부의 율활제를 포함한다.
- <152> 본 발명에 의해 구상되는 속방성 제형물은 포유동물에 투여하기에 적당한 임의의 형태일 수 있으며, 본원에 제시된 예들에 한정되지 않는다.
- <153> 본 발명은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 이의 대사물을 포함하는 속방성 제형물을 제조하기 위한 방법 및/또는 공정을 제공한다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 율활제와 함께 활성 성분을 포함하는 조성물은 이의 정제를 형성하기에 유효한 시간 및 조건 하에 압착된다. 일부 실시양태들에서, 정제는 예를 들어 필름으로 추가 코팅된다.
- <154> 일부 실시양태들에서, 활성 성분은 하나 이상의 충전제 및 하나 이상의 율활제와 혼합되어, 배합물을 형성한다. 배합물은 정제를 형성하기 위한 시간 및 조건 하에 추가 압착될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 정제는 예를 들어 필름으로 추가 코팅된다.
- <155> 일부 실시양태들에서, 제형물은 롤러 압축에 의해 제조된다.
- <156> 서방성 제형과 같은 속방성 제형은 예를 들어 코팅된 펠렛, 구, 캡슐, 분말 또는 정제의 형태일 수 있다.
- <157> 따라서, 본 발명에 따라, 경구용 및 비경구용 서방성 제형물을 비롯한 서방성 및 속방성 제형이 제공된다. 따라서, 본 발명은 속방성 비경구용 제형물을 위해 존재하는 각기 수많은 기술들을 포함한다. 본 발명에 따른 활성 화합물의 전달은 점막, 질, 직장, 안내, 경피, 자궁내 경로 등을 통해 이루어질 수 있다.
- <158> 그러므로, 본 발명은 특히 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 및/또는 대사물을 위한 제형, 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 및/또는 대사물을 속히 전달하기 위한 방법, 및 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 구조적으로 관련된 화합물, 및/또는 대사물을 연장 시간에 걸쳐 서서히 전달하기 위한 방법을 제공한다. 일부 실시양태들에서, 제형의 투여는 매 24시간 1회, 매 12시간 1회, 또는 매 6시간 1회이다.
- <159> 본원에 기재된 제형은 경구 투여를 비롯한 수많은 경로들을 통해 포유동물 내 활성 화합물의 속방출 또는 서방출을 용이하게 한다. 일부 바람직한 실시양태들에서, 제형은 화합물 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드, 바람직하게는 이의 염산염(통상 레코조

탄으로 칭해짐)을 포함한다.

- <160> 본 발명의 바람직한 실시양태들에서, 약물 레코조탄 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 경구용 서방성 제형이 제공된다. 한 측면에서, 본원에 기재된 것들과 같은, 레코조탄을 포함하는 서방성 제형은 속방성 제형에 비해, 향상된 약물동태학 프로파일을 가진다. 레코조탄을 포함하는 경구용 제형은, 환자 집단에게 투여될 때, 환자 집단의 레코조탄의 평균 최대(예를 들어, 피크) 혈장 농도(C_{max}) 및 환자 집단의 레코조탄의 평균 최소 혈장 농도(C_{min})를 달성한다. 본 발명의 바람직한 서방성 제형은 환자 집단의 C_{max} 와 C_{min} 혈장 수준 간의 분산 (variance)을 최소화할 것이다. 특히, 본 발명의 바람직한 서방성 제형은 환자 집단의 최대 혈장 수준과 최저 혈장 수준 간의 분산을 최소화할 것이다.
- <161> 본원에 사용되는, 혈장 내 활성 성분, 예컨대 레코조탄의 피크 또는 최대 농도(C_{max})란, 혈장 내 활성 성분, 예컨대 레코조탄의 농도 대 시간 곡선 아래의 면적(AUC)이고, 혈장 내 활성 성분, 예컨대 레코조탄의 최대 혈장 농도(W_k)가 되는 시간은 당업계의 숙련자에게 공지된 약물동태학 파라미터이다(*Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Chapter 7; Scargle and Yu, 4th edition, 1999). 달리 지시되지 않는 한, 약물동태학 파라미터들은 단식 집단에 있어 정상 상태에서 측정된다. 농도 대 시간 곡선은 제형의 경구 투여 후의 시간 대비, 대상의 혈청 내 활성 성분의 농도를 측정한다. " C_{max} "는 제형을 대상에게 투여한 후, 대상의 혈청 내 활성 성분의 최대 농도이다. " t_{max} "는 제형을 대상에게 투여한 후, 대상의 혈청 내 활성 성분의 최대 농도에 도달하는 시간이다. 약물 투여 후 임의의 시점에서의 혈장 약물 농도는 C_{0h} 또는 C_{24h} 에서와 같이, C_{time} 으로 칭해진다. " C_{trough} "는 투약 구간 종료 시의 혈장 약물 농도를 지칭한다. "혈장 약물 농도" 또는 "혈장 농도"는 일반적으로 질량/단위 체적, 전형적으로는 나노그램/밀리리터로 표시된다.
- <162> 당업계의 숙련가는 개별 대상에서 측정되는 혈장 약물 농도가 약물 흡수, 분포, 대사 및 배출에 영향을 미치는 많은 파라미터들에 있어 환자간 변동성으로 인해 변화될 것임을 인지한다. 이러한 이유로 인해, 달리 지시되지 않는 한, 환자 군("환자 집단")으로부터 측정된 평균 값이 본원에 사용된다.
- <163> 본원에 사용되는, 혈장 내 활성 성분, 예를 들어 레코조탄의 농도 대 시간 곡선 아래의 면적(AUC)이란, 선형 상향/로그 하향 사다리꼴 규칙(trapezoidal rule)에 따라 계산된다. "전달 속도" 또는 "흡수 속도"는 최대 농도(C_{max})에 도달하는 시간(t_{max})을 비교함으로써 평가된다. C_{max} 및 t_{max} 모두는 비-파라미터 방법을 이용하여 분석된다. 속방성 및 서방성 제형물의 약물동태학의 비교는 분산 분석(ANOVA)에 의해 분석된다. $P < 0.05$ 가 유의적인 것으로 간주된다. 결과는 평균 값 \pm SEM으로 제시된다. 약물동태학 파라미터의 동등성(equivalence)은 일반적으로 기준 제형물 대비의 시험 제형물의 약물동태학 파라미터의 중앙 값의 비의 90% 신뢰도 구간이 약 0.8 내지 약 1.25 내에 포함됨을 가리킨다.
- <164> 본 발명의 한 측면에서, 서방성 제형물은 환자의 C_{max} 및 환자의 C_{24} 를 달성하며, 여기서 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 5:1 내지 약 1.1:1이다. 일부 바람직한 실시양태들에서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 3:1 내지 약 1.1:1, 약 2.8:1 내지 약 1.1:1, 약 2.5 내지 약 1.1:1, 약 2.3:1 내지 약 1.1:1, 또는 심지어는 약 2:1 내지 약 1.1:1 또는 약 1.5:1 내지 약 1.1:1이다. 따라서, 특정 실시양태들에서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 5이다. 다른 실시양태들에서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 3, 약 2.8, 약 2.5, 또는 심지어는 약 2.3, 약 2, 또는 약 1.5이다. 특정 실시양태들에서, 이 C_{max} 및 C_{24} 값은 단회 투여의 약물을 환자에게 투여한 후에 측정된다. 일부 실시양태들에서, 5 mg 단회 투여의 약물이 투여된다. 다른 실시양태들에서, 이 C_{max} 및 C_{24} 값은 단식 집단에 있어 정상 상태에서 측정된다.
- <165> 본 발명의 한 측면에서, 서방성 제형물은 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비가 약 2.4:1 내지 약 1.1:1, 약 2.3:1 내지 약 1.1:1, 약 2:1 내지 약 1.1:1, 약 1.9 내지 약 1.1:1, 약 1.5:1 내지 약 1.1:1 또는 약 1.25:1 내지 약 1.1:1이 되는, 환자의 C_{max} 및 환자의 C_{24} 를 달성할 것이다. 따라서, 특정 실시양태들에서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 2.3이다. 다른 실시양태들에서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 의 평균 비는 약 2, 약 1.9, 약 1.5, 또는 심지어는 약 1.25이다. 한 측면에서, 이 C_{max} 및 C_{24} 값은 단식 집단에 있어 정상 상태에서, 예를 들어 환자에게 28 일일 용량의 약물을 투여한 후에 측정된다. 일부 실시양태들에서, 약물은 10 mg의 1일 용량으로 투

여된다. 다른 실시양태들에서, 이 C_{max} 및 C_{24} 값은 단회 투여의 약물을 환자에게 투여한 후에 측정된다.

- <166> 일부 실시양태들에서, 환자 집단의 C_{max} 와 C_{12} 또는 C_{24} 사이의 변동은 변동율 %로서 특정될 수 있다. 예를 들어, 특정 측면들에서, 레코조탄을 투여한 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 또는 C_{max}/C_{12} 의 평균 비는 약 250% 이하로 변화할 것이다. 다른 실시양태들에서, 환자 집단의 C_{max}/C_{24} 또는 C_{max}/C_{12} 의 평균 비는 약 100%, 약 50%, 약 30%, 또는 심지어는 약 25% 이하에서 변화할 것이다. 일부 실시양태들에서, C_{max} 및 C_{12} 또는 C_{24} 는 정상 상태에서 측정된다. 다른 실시양태들에서, C_{max} 및 C_{min} 는 단회 투여의 약물을 환자에게 투여한 후에 측정된다.
- <167> 본 발명의 특정 측면들에서, 서방성 제형물은 평균 C_{max} /평균 C_{24} 의 비가 약 5:1 내지 약 1.1:1인 환자 집단의 평균 C_{max} 및 환자 집단의 평균 C_{24} 를 달성할 것이다. 일부 바람직한 실시양태들에서, 평균 C_{max} /평균 C_{24} 의 비는 약 2.8:1 내지 약 1.1:1, 약 2:4 내지 약 1.1:1, 약 2.3 내지 약 1.1:1, 약 2:1 내지 약 1.1:1, 약 1.5:1 내지 약 1.1:1, 또는 심지어는 약 1.25:1 내지 약 1.1:1이다. 따라서, 특정 실시양태들에서, 평균 C_{max} /평균 C_{24} 의 비는 약 5, 약 2.8, 약 2.4, 약 2.3, 약 2, 약 1.5, 또는 심지어는 약 1.25이다. 한 측면에서, 이 C_{max} 및 C_{24} 값은 단회 투여의 약물을 환자에게 투여한 후에 측정된다. 일부 실시양태들에서, 5 mg 단회 투여의 약물이 투여된다. 한 측면에서, 이 C_{max} 및 C_{24} 값은 단식 집단에 있어 정상 상태에서, 예를 들어 환자에게 28 일일 용량의 약물을 투여한 후에 측정된다.
- <168> 본 발명의 한 측면에서, 서방성 제형물은 환자 집단의 평균 C_{max} 및 환자 집단의 평균 C_{12} 를 달성하며, 여기서 평균 C_{max} /평균 C_{12} 의 비는 약 3:1 내지 약 1.1:1이다. 일부 바람직한 실시양태들에서, 평균 C_{max} /평균 C_{12} 의 비는 약 2.3:1 내지 약 1.1:1, 약 2:1 내지 약 1.1:1, 약 1.9 내지 약 1.1:1, 약 1.5:1 내지 약 1.1:1 또는 약 1.25:1 내지 약 1.1:1이다. 따라서, 특정 실시양태들에서, 평균 C_{max} /평균 C_{12} 의 비는 약 2.3이다. 다른 실시양태들에서, 평균 C_{max} /평균 C_{12} 의 비는 약 2, 약 1.9, 약 1.75, 또는 심지어는 약 1.5, 약 1.4, 약 1.3, 약 1.25, 약 1.2, 또는 약 1.1이다. 일부 실시양태들에서, C_{max} 및 C_{12} 는 정상 상태에서 측정된다. 다른 실시양태들에서, C_{max} 및 C_{12} 는 단회 투여의 약물을 환자에게 투여한 후에 측정된다. 일부 실시양태들에서, 약물은 5 mg의 용량으로 투여된다.
- <169> 특정 바람직한 서방성 제형물은 24시간의 투약 기간에 걸쳐 레코조탄의 치료 수준을 유지하고, 이로써 1일 1회 투약을 제공한다. 바람직한 서방성 제형물은 또한 레코조탄 치료법과 관련된 부작용의 발생 또는 중도 (severity)를 감소시킨다. 유해 부작용에는 두통, 어지럼증, 지각 이상, 시력 이상, 이명 또는 이들의 조합이 포함된다.
- <170> 감소된 부작용 발생이란, 레코조탄의 속방성 제형물을 소비한 필적하는 집단에서 측정 시에, 환자 집단의 감소된 부작용 발생을 가리키나, 부작용의 전체적 부재를 가리키지는 않는다.
- <171> 바람직하게, 향상된 약물동태학 프로파일을 가지는 서방성 제형물은 레코조탄의 약 40% 이하가 약 2시간의 측정 시에 방출되고, 레코조탄의 약 50 내지 85%가 약 12시간의 측정 시에 방출되는 용해 프로파일을 가진다.
- <172> 서방성 정제 또는 경구용 제형의 용해를, 37°C의 900 밀리리터의 USP pH 6.8 인산염 완충액에서 50 rpm의 장치 II형(패들)를 이용하여, USP에 지시된 바대로 결정한다. 각 정제 및 제형에 대해, 싱커를 사용한다. 용해 매질의 여과된 샘플을 특정화 시간(들)에서 취한다. 역상 고성능 액체 크로마토그래피 칼럼에서, 기지의 농도 표준에 따라 샘플을 크로마토그래피하여, 용해된 활성 성분의 양을 결정한다. 각 샘플 내의 활성 성분의 농도를, 샘플 크로마토그램의 피크 반응을, 그와 동시에 취득되는 표준 크로마토그램의 피크 반응과 비교함으로써 결정한다.
- <173> 특정 서방성 제형물은 바람직하게, 환자의 레코조탄의 C_{min} (예를 들어, 최저) 수준 또는 레코조탄 흡수 정도에 실질적 영향을 미치지 않으면서, 레코조탄의 피크 혈장 수준을 감소시킨다. 바람직하게, 서방성 제형물은, 속방성 제형과 비교 시에 특정 약물동태학 파라미터를 달성한다. 그러한 속방성 제형물의 한 예는, 레코조탄이 미세 결정성 셀룰로스, 예컨대 FMC 코포레이션(FMC Corporation)의 아비셀(Avicel)[®] 상표명, 락토스 일수화물 및 스테아르산마그네슘 내에 배합된 것이고, 이에 따라 0.1 N HCl 용액 내에서 0.25 시간 미만의 경과 시에 활성 성분의 75% 초과 용해가 초래된다.

- <174> 본 발명의 특정 서방성 제형물은 바람직하게, 속방성 제형을 투여한 환자 집단에서 달성되는 평균 C_{max} 보다 낮은 환자 집단의 평균 C_{max} 를 달성한다. 바람직하게, 평균 피크 혈장 수준은 약 10% 이상, 더욱 바람직하게는 약 20% 이상 감소된다. 일부 실시양태들에서, 평균 피크 혈장 수준은 적어도 약 30% 이상 감소된다. 일부 실시양태들에서, 평균 피크 혈장 수준은 50% 초과 감소된다. 바람직하게, 단회 투여의 5 mg 경구용 제형물은 약 100 ng/ml 이하인 환자 집단의 평균 C_{max} 를 달성한다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 10 mg의 레코조탄의 다회 일일 투여는 약 350 ng/ml인 환자 집단의 평균 C_{max} 를 달성한다. 일부 실시양태들에서, C_{max} 는 정상 상태에서 측정된다. 다른 실시양태들에서, C_{max} 는 단회 투여의 약물을 환자에게 투여한 후에 측정된다.
- <175> 본 발명의 특정 서방성 제형물은 바람직하게 속방성 제형을 투여한 환자 집단에서 달성되는 평균 t_{max} 보다 큰 환자 집단의 평균 t_{max} 를 달성한다. 바람직하게, t_{max} 는 2배화, 3배화, 또는 심지어는 4배화로 된다. 본 발명의 특정 실시양태들에서, 레코조탄의 서방성 제형을 투여한 환자 집단에서 달성되는 평균 t_{max} 는 약 4 내지 약 8시간이다.
- <176> 본 발명의 서방성 제형물은 바람직하게 속방성 제형을 투여한 환자 집단에서 달성되는 평균 C_{trough} 와 실질적으로 동등한, 환자 집단의 평균 C_{trough} 를 달성한다. 속방성 제형으로 수득되는 수준에 필적하는 최저 수준을 유지함으로써, 활성 성분의 치료 효능이 유지된다. 80% 이상의 평균 C_{trough} 가, 12시간 구간에 걸친 속방성 제형과 비교 시에, 24시간 구간에 걸친 본 발명의 바람직한 서방성 제형물을 통해 달성되게 된다. 일부 실시양태들에서, 평균 C_{trough} 는 속방성 제형 대비, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상이다.
- <177> 치료 효능을 유지하기 위해, 서방성 제형으로부터 흡수된 레코조탄의 총량(AUC)은, 24시간 투약 구간에 걸쳐 흡수된 속방성 제형물로부터 흡수된 레코조탄의 총량과 실질적으로 동등한 것이 또한 바람직하다. 따라서, 바람직한 실시양태들에서, 서방성 제형은 속방성 제형을 투여한 환자 집단에서 달성된 평균 AUC와 실질적으로 동등한 환자 집단의 평균 AUC를 달성한다. 예를 들어, 약 80% 이상의 평균 AUC가, 24시간 구간에 걸쳐 속방성 제형에 비해, 본 발명의 바람직한 서방성 제형물로 달성되게 된다. 일부 실시양태들에서, 평균 AUC는, 24시간 구간에 걸친 속방성 제형에 비해, 약 90% 이상 또는 95% 이상이다. AUC는 속방성 제형물의 AUC의 약 125% 이하가 되게 된다.
- <178> 본 발명은 환자에게 서방성 제형을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태들에서, 서방성 제형은 환자의 알츠하이머병을 치료하기 위해 투여된다. 일부 실시양태들에서, 서방성 제형을 투여하는 방법은 또한 레코조탄의 투여를 통한 유해 부작용의 위험에 처한 환자를 확인하는 단계를 포함한다. 본 발명의 한 예시적 실시양태에서, 본 방법의 방법에 따라 치료하기 위한 대상 환자를 확인하기 위해, 허용되는 스크리닝 방법을 이용하여, 대상의 알츠하이머병의 상태를 결정할 수 있다. 특정 측면들에서, 레코조탄의 속방성 제형의 투여와 관련된 부작용들 중 하나 이상을 이미 앓았거나 앓기 쉬운지의 여부를 결정하기 위해 일상의 병력을 이용할 수 있다. 이 부작용들 중 하나 이상을 이미 앓았거나 앓기 쉬운 환자는, 레코조탄의 투여를 통한 유해 부작용의 위험에 처한 환자로 분류될 수 있다. 다른 측면들에서, 환자가 임의의 심장 비정상 상태를 가지는지의 여부, 예를 들어 그 환자를 감소된 C_{max} 를 가지는 제형물로 치료하는 것이 더 좋을지를 나타낼 수 있는 느린 심박수를 가지는지의 여부를 결정하기 위해, 심전도를 수행할 수 있다. 이러한 방법 및 기타 일상적 방법을 통해, 임상적 본 발명의 방법 및 제형물을 이용한 치료법이 필요한 환자를 확인할 수 있다.
- <179> 본 발명의 바람직한 서방성 제형물은 환자 집단의 특정 평균 약물동태학 파라미터를 달성할 수 있다. 환자 집단은 무작위화 연구들을 수행하기 위한 표준 절차에 따라 선택된다. 환자 집단은 이 부류의 약물이 그들 내에서 대사되게 되는 방식에 대한 사전 지식이 없는 12명의 선발인들로 이루어진다.

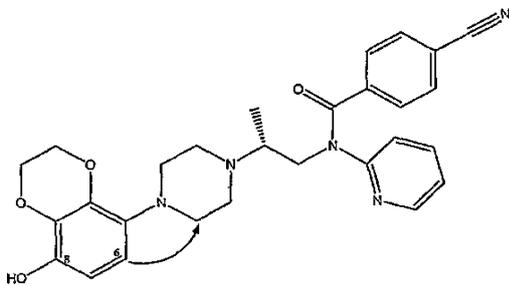
실시예

- <180> 실시예 1: 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드의 대사물의 확인
- <181> M8, M11, M12 및 M13으로 칭해지는 4가지 대사물을, 용매(10% 메탄올 함유의 아세트산에틸) 추출 후, 반분취 HPLC를 통해 분리하였다. 반분취 HPLC 분리를 xTerra C18 칼럼(7.8×300 mm, 10 μm)에서 수행하였고, 10 mM 아세트산암모늄 함유의 아세토니트릴/물(pH=4.5)의 구배를 이동상으로 사용하였다.

<182> NMR 및 질량 스펙트럼 데이터에 기초하여 대사물의 구조를 결정하였다. NMR에 대해, 모든 샘플들을 CD₃CN에 용해시켰다. 샘플 M11에 대해, 약 10% D₂O를 첨가하여, 용해도를 증가시켰다. 모든 샘플에 대해 양성자 및 COSY 데이터를 습득하였다. M11 및 M12를 함유하는 샘플들에 대해, HSQC 및 HMBC 데이터를 또한 습득하여, 그 구조를 결정하였다.

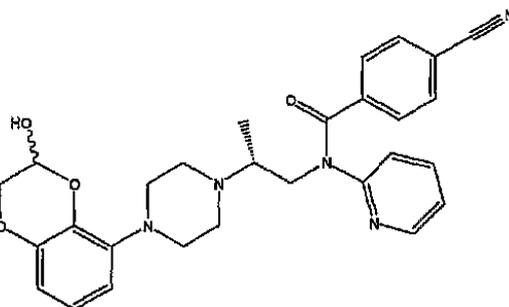
<183> 디히드로벤조-[1,4]디옥신-피페라진 부분의 수산화(hydroxylation)를 통해, M11, M12 및 M13 대사물을 형성하였다. NMR 연구를 수행하여, 이 대사물 내 수산화 위치를 결정하고, M8의 구조를 결정하였다.

<184> **M11:** M11의 1D 양성자 스펙트럼은, 모(parent) 화합물에서와 같이 3개가 아닌, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신 부분의 2개의 방향족 양성자를 보여주었고, 이는 벤젠 환 상에 수산화가 일어났음을 가리켰다. 2개 양성자 신호는 이중(doublet)이며, 이는 수산화가 C₆ 또는 C₈ 위치에서 일어났음을 제시한다. 벤젠 양성자 H₆와 피페라진 양성자 간의 비교적 강한 NOE 상관관계가 C₈ 수산화에 대해서는 예상되나, C₆ 수산화에 대해서는 예상되지 않기 때문에, 두 위치이성질체를 구별하기 위해 1D NOE 실험을 수행하였다. 그러한 NOE 상관관계는 실제로 1D NOE 실험에서 관찰되었다. 그러므로, M11의 구조는 하기에 나와 있는 바와 같고, 여기에서 수산기는 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥손 부분의 C₈ 상에 있다.



<185>

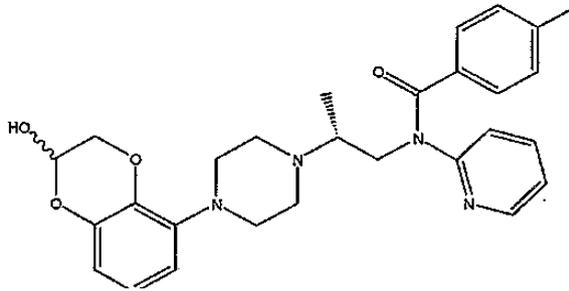
<186> **M12:** M12의 1D 양성자 스펙트럼은 대사물에 대해 예상된 것보다 더 복잡하였다. 그러나, 스펙트럼의 주의 분석은, 샘플이 이성질체들을 포함함을 제시하였다. M12 대사물의 양성자 스펙트럼과 모 화합물의 양성자 스펙트럼의 비교는, 방향족 부분 및 피페라진 부분이 M12에서 비변형 상태(intact)임을 나타내었다. 그러나, 1,4-디옥신 환의 양성자는 매우 상이하다. 3개의 메틴 신호는 5.5, 5.15 및 5.1 ppm에서 관찰된다. 이 메틴 양성자는 샘플에 대한 한 동등 양성자에 통합되었다. HSQC 데이터는, 이 메틴기의 탄소 이동이 80 내지 88 ppm에서 있음을 보여주었고, 이는 디옥신 메틸렌 중 하나에서의 수산화를 제시한다. COSY 스펙트럼은, 다운-파일(down-filed) 메틴 양성자가 디옥산 환의 메틸렌 양성자와 상관관계가 있음을 보여주었고, 이는 디옥산 환에서의 수산화를 확인시켜준다. 2개 초과 신호 세트가 관찰되었다는 사실은, 키랄 이성질체가 샘플 내에 존재하였음을 가리킨다. 키랄 이성질체가 효소에 의해 또는 샘플 정제 단계에서의 라세미화를 통해 발생되었는지의 여부는 분명하지 않다. NMR 결과에 기초해 볼 때, M12의 구조는 하기와 같다:



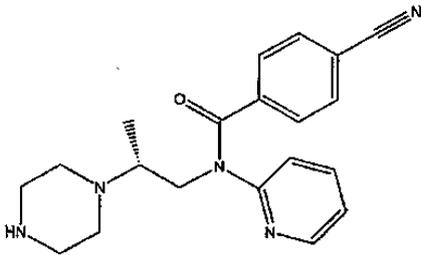
<187>

<188> **M13:** M13의 양성자 스펙트럼과 M12의 양성자 스펙트럼의 비교는, M12 및 M13의 두 양성자 스펙트럼이 매우 유사함을 제시한다. 모 화합물에서 관찰되는 모든 방향족 양성자들은 M13에서 관찰되며, 이는 방향족 부분이 대사물에 비변형 상태임을 제시한다. M13에서, 히드록실화가 또한 디옥신 환에서 일어난 것으로 보였다. M12와 유사하게, M13은 5.5, 5.19, 5.10 및 4.86 ppm에서 관찰되는 4개 메틴 양성자에 의해 나타나는 바와 같이 이성질체를 함유하였다. 시간 경과에 따라 이 4개 메틴 신호의 강도가 변화하는 것으로 나타났고, 이는 이성질체들의 비가 변화하였음을 제시한다. 유사한 변화가 M12에서 관찰되었다. M12 분석으로부터의 결과와 조합해 보면, M12 및

M13의 관찰된 NMR 스펙트럼이 원래 성분을 나타내지 않을 수 있는 것으로 보였다. NMR 분석은, M12 및 M13이 2 및 3 위치에 각기 상응하는 디옥산 환에서의 수산화에 의해 생성되었음을 나타냈다. M12 및 M13은 제조정될 수 있고, 양자 모두 라세미화될 수 있다.



M8: M8의 양성자 및 COSY 스펙트럼이 이 샘플에 대해 습득되었다. 데이터는 DSM에 의해 수행되는 MS/MS 분석에 기초한 M8에 대해 제시된 구조와 일관된다. 피리딘 부분, 피페라진 부분 및 시아노-프로필 벤즈아미드 부분은 모두 비변형 상태이다. 모 화합물에 비해, 결실된 유일한 기는 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신 부분이다.



실시예 2: 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드와 구조적으로 관련된 화합물의 확인

화학식 2 내지 9로 표시되는 구조적으로 관련된 화합물들을 확인하였다. 구조적으로 관련된 화합물은, 약 90%의 순도로 약 1 mg의 양으로 분취 크로마토그래피에 의해 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드를 포함하는 제제로부터 단리되었다. 구조는 핵 자기 공명 분광학 측정, 전기분무 이온화 질량 분광법, 및 교환가능한 양성자의 수 결정에 의해 확립되었다.

4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염을 포함하는 제제를 하기와 같이 추가 가공하였다. 수성 수산화나트륨 및 아세트산에틸로 처리함으로써 출발 물질을 염기로 전환시켰다. 수득된 아세트산에틸 용액을 공비 건조시키고, 헵탄으로 희석하여, 3:1 아세트산에틸 헵탄 혼합물을 수득하였고, 이를 실리카 겔로 처리하였다. 수득된 혼합물을 반복하여 여과 및 농축하여, 헵탄을 제거하였다. 염기를 아세트산에틸 용액 중에서 아세트산에틸 중 1.0 당량의 염화수소로 처리하였다. 생성물을 고온의 불활성화 에탄올에 용해시켰다. 혼합물을 여과 및 농축하였다. 생성물을 냉각에 의해 결정하고, 여과에 의해 단리하였다. 최종 습윤 케이크를 건조시켰다. 이 공정은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드의 이량체성 불순물의 수준을 감소시켰다.

실시예 3: 본 발명의 대표적 서방성 제형물.

성분	성분의 기능	제형 당, 양(mg)		
		고속	중속	저속
활성 코어:				
4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염 ^a	활성	5.0	5.0	5.0

규화 미세결정성 셀룰로스 (프로솔브(Prosolv) [®] HD 90)	충전제	169.0	94.0	88.75
HPMC (메토셀 [™] K4M 프리미엄 CR)	중합체	50.0	125.0	37.5
HPMC (메토셀 [™] K100M 프리미엄 CR)	중합체	-	-	112.75
스테아르산마그네슘 NF	윤활제	1.0	1.0	1.0
규산 무수물	장내 방출 증진제	25.0	25.0	5.0
코어의 중량(mg)		250	250	250
필름 코팅:				
오파드리 화이트(Opadry White) (YS-1-18202A)	백색 필름	7.5	7.5	7.5
오파드리 클리어 (Opadry Clear) (YS-1-19025A)	투명 필름	1.25	1.25	1.25
총 정제 중량(mg)		258.75	258.75	258.75

<197> a: 활성 성분의 양은 그것의 방출 효능에 따라 조정될 필요가 있을 수 있다.

<198> 실시예 4: 본 발명의 대표적 서방성 제형물.

성분	성분의 기능	제형 당, 양(mg)	
4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조 [1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)- N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염 ^a	활성	5.0	2.0
미세결정성 셀룰로스 (아비셀 [®] PH112)	충전제	46.5	52.5
고속 유동 락토스	충전제	100.0	100.0
HPMC (메토셀 [™] K4M 프리미엄 CR)	중합체	55.0	55.0
HPMC (메토셀 [™] K100LV 프리미엄 CR)	중합체	37.5	37.50
스테아르산마그네슘 NF	윤활제	1.0	1.0
규산 무수물	장내 방출 증진제	5.00	2.00
코어의 중량(mg)		250	250
오파드리 화이트 (YS-1-18202A)	백색 필름	7.5	7.5
오파드리 클리어 (YS-1-19025A)	투명 필름	1.25	1.25
총 정제 중량(mg)		258.75	258.75

<200> a: 활성 성분의 양은 그것의 방출 효능에 따라 조정될 필요가 있을 수 있다.

<201> 실시예 5: 본 발명의 대표적 속방성 제형물.

<202>

0.5 mg 정제

<203>

성분	요구량(mg)	% Wt/Wt	투입량(mg/정제)
미세화 활성 성분 ^{a,b}	0.5	0.33	0.50
락토스 일수화물, NF ^b		79.17	118.75
미세결정성 셀룰로스, NF		20.00	30.00
스테아르산마그네슘, NF		.50	0.75
총계		100.0	150.00

<204>

활성 성분은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염이다.

<205>

a: 활성 단자 부분(유리 염기)은 이론적으로 93%의 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염 약물 물질이다. 실제 첨가량은 염산염 약물 물질의 효능에 기초한다. 상기 표에 열거된 투입량은 활성 성분의 중량에 기초한다.

<206>

b: 염산염 약물 물질이 100% 효능을 가지지 않을 경우, 투입되는 락토스 일수화물에 대한 조정에 상응하여, 투입되는 약물 물질의 조정이 이루어져야 한다.

<207>

c: 과량이 포함됨. 이론적 양은 0.075 Kg이다.

<208>

1.0 mg 정제

<209>

성분	요구량(mg)	% Wt/Wt	투입량(mg/정제)
미세화 활성 성분 ^{a,b}	1.0	0.67	1.0
락토스 일수화물, NF ^b		78.83	118.25
미세결정성 셀룰로스, NF		20.00	30.00
스테아르산마그네슘, NF		0.50	0.75
총계		100.0	150.00

<210>

활성 성분은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염이다.

<211>

a: 활성 단자 부분(유리 염기)은 이론적으로 93%의 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염 약물 물질이다. 실제 첨가량은 염산염 약물 물질의 효능에 기초한다. 상기 표에 열거된 투입량은 활성 성분의 중량에 기초한다.

<212>

b: 염산염 약물 물질이 100% 효능을 가지지 않을 경우, 투입되는 락토스 일수화물에 대한 조정에 상응하여, 투입되는 약물 물질의 조정이 이루어져야 한다.

<213>

c: 과량이 포함됨. 이론적 양은 0.075 Kg이다.

<214>

2.5 mg 정제

<215>

성분	요구량(mg)	% Wt/Wt	투입량(mg/정제)
미세화 활성 성분 ^{a,b}	2.5	1.67	2.50
락토스 일수화물, NF ^b		77.83	116.75
미세결정성 셀룰로스, NF		20.00	30.00
스테아르산마그네슘, NF		.50	0.75
총계		100.0	150.00

<216> 활성 성분은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염이다.

<217> a: 활성 단자 부분(유리 염기)은 이론적으로 93%의 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염 약물 물질이다. 실제 첨가량은 염산염 약물 물질의 효능에 기초한다. 상기 표에 열거된 투입량은 활성 성분의 중량에 기초한다.

<218> b: 염산염 약물 물질이 100% 효능을 가지지 않을 경우, 투입되는 락토스 일수화물에 대한 조정에 상응하여, 투입되는 약물 물질의 조정이 이루어져야 한다.

<219> c: 과량이 포함됨. 이론적 양은 0.075 Kg이다.

<220> 5.0 mg 정제

성분	요구량(mg)	% Wt/Wt	투입량(mg/정제)
미세화 활성 성분 ^{a,b}	5.0	3.33	5.0
락토스 일수화물, NF ^b		76.17	114.25
미세결정성 셀룰로스, NF		20.00	30.00
스테아르산마그네슘, NF		.50	0.75
총계		100.0	150.00

<222> 활성 성분은 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염이다.

<223> a: 활성 단자 부분(유리 염기)은 이론적으로 93%의 4-시아노-N-((2R)-2-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염 약물 물질이다. 실제 첨가량은 염산염 약물 물질의 효능에 기초한다. 상기 표에 열거된 투입량은 활성 성분의 중량에 기초한다.

<224> b: 염산염 약물 물질이 100% 효능을 가지지 않을 경우, 투입되는 락토스 일수화물에 대한 조정에 상응하여, 투입되는 약물 물질의 조정이 이루어져야 한다.

<225> c: 과량이 포함됨. 이론적 양은 0.075 Kg이다.

<226> **실시예 6: 대표적 속방성 정제에 대한 대표적 제조 지시 사항**

- <227> 1. 락토스 일수화물 및 미세결정성 셀룰로스를 적당한 용기에 분배한다(disperse).
- <228> 2. 4-시아노-N-((2R)-[4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진-1-일]-프로필)-N-피리딘-2-일-벤즈아미드 염산염을 적당한 크기의 텀블러 믹서 볼에 분배한다. 분배된 락토스 일수화물의 적은 분량을 첨가하고, 텀블러 혼합기로 혼합한다.
- <229> 3. 단계 2로부터의 예비 배합물 및 미세결정성 셀룰로스를 차례로 500 μm 스크린에 통과시켜, 적당한 크기의 텀블러 믹서 볼로 보낸다. 혼합한다.
- <230> 4. 단계 3으로부터의 예비 배합물을 적당한 크기의 텀블러 믹서 볼에 옮긴다. 나머지 락토스 일수화물을 500 μm 스크린에 통과시켜, 텀블러 믹서 볼에 보낸다. 혼합한다.
- <231> 5. 배합물을 칭량하고, 배치(batch)에 필요한 스테아르산마그네슘의 양을 계산한다. 스테아르산마그네슘을 적당한 용기에 분배하고, 단계 4로부터의 배합물의 일부분과 혼합한다.
- <232> 6. 이 예비 혼합물을 500 μm 스크린에 통과시켜, 믹싱 볼 내의 나머지 배합물에 보낸다. 최종 배합물을 혼합한다.
- <233> 7. 적절한 도구가 장착된 적당한 압착기를 이용하여 단계 6으로부터의 배합물을 압착하여, 요구되는 중량 및 경도를 가지는 정제를 생산한다.

- <234> 8. 더스트를 제거하고, 중량을 체크하며, 마무리된 정제를 시각적으로 검사한다.
- <235> **실시예 7: 레코조탄의 3개의 서방성 제형물과 1개의 속방성 제형물 간의 단회 투여 연구**
- <236> 이 연구는 건강한 대상에게 있어 레코조탄의 3개의 변경 방출성 제형물과 속방성 제형물 간의 단회 투약, 무작위화, 4-기, 교차(crossover), 생물학적 동등성의 연구였다. 용량을 10시간 이상의 하룻밤 단식 후, 경구 투여하였다. 이 연구에 사용된 제형물은 5 mg의 속방성(IR) 제형물, 5 mg의 개질된 고속 방출성 제형물(MR(고속)), 5 mg의 개질된 중속 방출성 제형물(MR(중속)), 및 5 mg의 개질된 저속 방출성 제형물(MR(저속))이다. 이 제형물은 실시예 3에서 제공된다. 시험 항목 투여 2시간 이내에, 또한 시험 항목을 투여한지 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30, 36 및 48시간 후에 레코조탄 분석을 위한 혈액 샘플이 수득되었다.
- <237> 레코조탄의 혈장 농도 데이터 및 PK 파라미터를, 4-기 교차 연구에 대한 분산의 분석을 이용하여 4 제형물 간에 비교하였다. 부가적으로, 레코조탄의 최대 관찰 농도(C_{max})의 기하학적 평균(로그-변환) 상대 생체이용성, 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC), 및 최종 정량화가능한 농도의 시간까지의 AUC(AUC_T), 및 이의 90% 신뢰도 한계에 달하는 AUC를 평가하여, 4 제형물 간의 상기 파라미터의 차이 등급을 결정하였다. 레코조탄 속방성 정제를 기준 처리로 사용하였다. 파라미터 평가값을 위한 90% 신뢰도 한계는, 두 가지 양측 시험(2-sided test) 절차를 이용하여 로그 척도로 구축되었다. 구간 내에 90% 신뢰도(0.80, 1.25)가 속하는 경우, 4 처리(제형물)가 생물학적으로 균등한 것으로 판단되었다.
- <238> 총 20명의 대상이 이 분석을 위한 약물동태학 데이터에 기여하였다. 도 1은, 4 제형물에 대한 레코조탄의 평균 농도 대 시간을 제공한다. 도 1에서 보는 바와 같이, IR 제형물에 대한 평균 C_{max} 는 278.5 ng/mL이다. 변경 방출성 제형물에 대한 평균 값은 100 ng/mL 미만이다. MR(고속) 및 MR(중속) 제형물은 각각 99.7 및 95.1 ng/mL의 C_{max} 값을 가진다. MR(저속) 제형물은 58.4 ng/mL의 C_{max} 값을 가진다. IR 제형물에 대한 T_{max} 은 0.88시간에 일어난다. MR(고속), MR(중속) 및 MR(저속)에 대한 T_{max} 값은 각각 5.63, 8.83 및 7.90시간에 나타난다.
- <239> IR, MR(고속) 및 MR(중속) 제형물에 대한 AUC 값은 2058.8 내지 2246.8 ng·h/mL의 범위이다. MR(저속) 제형물에 대한 AUC 값은 1565.0 ng·h/mL이다. MR 대 IR 제형물에 대한 평균 AUC 비는 MR(고속) 및 MR(중속)에 대해 100% 초과이다. MR(저속) 대 IR의 AUC의 평균 비는 79.3%이다. 24시간에서의 C_{max} 레코조탄 농도의 평균 비(C_{max}/C_{24h} 비)는 IR 제형물에 있어서의 23시간 내지 MR(고속), MR(중속), MR(저속) 제형물 각각에 있어서의 2.8, 2.3 및 3.5의 범위 내이다.
- <240> **실시예 8: 레코조탄의 3개의 서방성 제형물과 1개의 속방성 제형물 간의 다회 투여 연구**
- <241> 이 연구는, 1) 속방성 (IR) 제형물을 이용하여, 마일드한 정도 내지 중간 정도의 알츠하이머병을 앓는 환자(AD; 연령 범위 = 53 내지 80세)에게 일일 2회 요법(q12h)으로 경구 투여되는, 상승하는 다회 투여의 0.5, 1, 2.5 및 5 mg 레코조탄, 및 2) 서방성(SR) 제형물을 이용하여, 마일드한 정도 내지 중간 정도의 알츠하이머병을 앓는 환자에게 일일 1회 요법(QD)으로 경구 투여되는, 다회 투여의 10 mg 레코조탄의 안정성, 내성, 약물동태학 및 약물동력학을 평가하기 위한, 무작위화, 이중맹(double-blind) 플라시보-제어 연구였다.
- <242> **파트 1: IR 제형물**
- <243> 0.5, 1 및 2.5 mg 용량 군(코호트 1-3)에서는 6명 대상에게 레코조탄을 주입하였고, 2명의 대상에 플라시보를 주입한 반면, 5 mg 용량 군(코호트 4)에서는 12명의 대상에게 레코조탄을 주입하였고, 4명에게 플라시보를 주입하였다. 레코조탄 분석을 위한 혈액 샘플을 1 및 28일에서는 시험 항목 투여 2시간 이내에, 또한 시험 항목을 투여한지 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 24(단지 1일) 및 28(단지 28일) 시간 후에 수득하였다.
- <244> **파트 2: SR 제형물**
- <245> 이 연구 파트에서는, 12명의 대상에게 레코조탄(10 mg QD의 SR 제형물)을 주입하였고, 4명에게는 플라시보를 주입하였다. 레코조탄 분석을 위한 혈액 샘플을 1일에서는 투여 전(시험 항목 투여 2시간 이내)에, 또한 투약한지 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 24시간 후에 수득되었고, 28일에는 투약 전에, 또한 투약한지 1, 2, 4, 8, 24, 48 및 72 시간 후에 수득되었다.
- <246> 총 11 AD 환자들(연령 범위 = 52 내지 90세)가 이 분석을 위한 약물동태학 데이터에 기여하였다. 양 SR 제형물의 단회 및 다회 투여로 투여한 이후에, 편평부(plateau)상 농도 대 시간 프로파일이 24시간의 기간까지 모든

대상들에서 나타났고, 피크/최저 변동(fluctuation)(즉, C_{max}/C_{min})는 정상 상태에서 1.9였다. 레코조탄 농도는 24시간 후에 감쇠하기 시작하는 것으로 나타났다. 파트 1에서, IR 제형물에서의 레코조탄에 대한 평균 t_{max} 는 단회 및 다회 투여로 투여한 이후에 1 내지 1.5시간의 범위 내인 것으로 나타났다. 이와 대조적으로, 단회 및 다회 투여 이후에, SR 제형물에서의 레코조탄 평균 t_{max} 값은 각각 8 및 4시간이었다. 5 mg 및 10 mg의 용량으로 SR 제형물을 단회 투여로 투여한 후의 용량 의존성 약물동태학 파라미터 C_{max} 및 AUC_{0-24} 는 다음과 같다: 5 mg SR 단회 투여: $C_{max} = 99.7 \text{ ng/mL}$, $AUC_{0-24} = 1845 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$; 10 mg SR 단회 투여: $C_{max} = 210.4 \text{ ng/mL}$, $AUC_{0-24} = 3738.3 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$).

<247> 5 mg SR 제형물에서 수득된 단회 투여 혈장 농도 데이터의 약물동태학 모델링에 기초하여, 정상 상태에서, SR 제형물의 QD 요법은, IR 제형물에서의 q12h 요법 대비, 유사한 노출(AUC_{0-24}), 보다 낮은 C_{max} 및 유사한 C_{min} 을 달성하는 것으로 예측된다. 이 예측과 일치하게, 평균 레코조탄 정상 상태 총 일일 노출(AUC_{0-24})은 AD 환자에서 5 mg q12h IR 제형물의 투여 후에 5788 $\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ 이었고, 10 mg QD SR 제형물의 투여 후에 6111 $\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ 이었다. 평균 레코조탄 정상 상태 C_{max} 는, 10 mg QD SR 제형물에서의 353 ng/mL 의 평균 정상 상태 C_{max} (모델 예측 = 319 ng/mL)에 비해, 5 mg q12h IR 요법에서 450 ng/mL (모델 예측 = 425 ng/mL)이었다. 투약 구간 종료 시의 최저 농도는 5 mg q12h의 IR 및 10 mg QD의 SR 제형물에 대해 각기 180 ng/mL 및 184 ng/mL 이었다. 10 mg QD SR 제형물에 대한 정상 상태에서의 평균 C_{max}/C_{min} 비는 1.91이었다. 5 mg q12h의 IR에 대한 정상 상태에서의 평균 C_{max}/C_{min} 는 2.4였다. 5 mg q12h IR 요법에서의 평균 t_{max} 는 0.8인 반면, 10 mg QD SR 제형물에서의 평균 t_{max} 는 4.2였다.

<248> **실시예 9: 부작용.**

<249> 하기 표는, 부작용의 발생이 레코조탄의 속방성 제형물에 비해, 레코조탄의 서방성 제형물로 처리한 후에 감소하였음을 입증한다.

<250> 긴급 부작용 사례(Emergent Adverse Event; TEAE)의 치료

<251> 속방성 (IR) 대 서방성 제형물

<252>

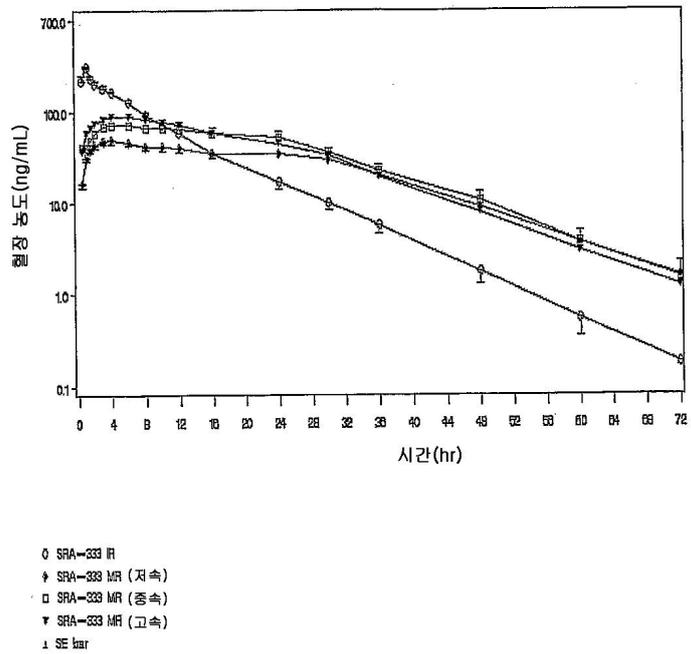
TEAE	레코조탄 5 mg IR	레코조탄 5 mg SR-고속	레코조탄 5 mg SR-중속
두통	1	0	0
어지럼증	9	0	1
지각 이상	1	0	0
시력 이상	2	0	0
이명	1	0	0
총합	14	0	1

<253> 명료한 이해를 위한 목적으로, 상기 발명은 예시적으로 상세히 기재되었으나, 특정 변화 및 변경이 개시내용에 의해 파악되고, 첨부된 특허청구범위의 범주 내에서 부당한 실험을 하지 않고도 실행될 수 있으며, 이는 발명을 제한하고자 함이 아니라 설명하기 위해 제시됨이 당업자에게 자명할 것이다.

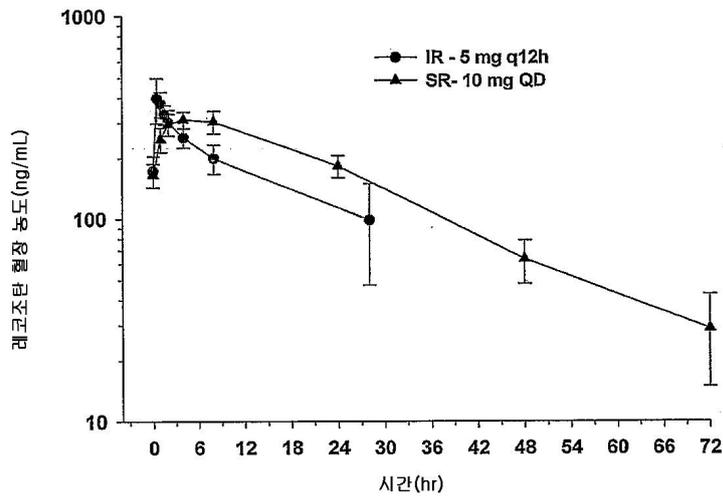
<254> 상기 인용된 모든 공보 및 특허 문헌들은, 각각 개별적으로 나타내는 것과 동일한 정도로, 모든 목적을 위해 전체적으로 본원에 참조 인용된다.

도면

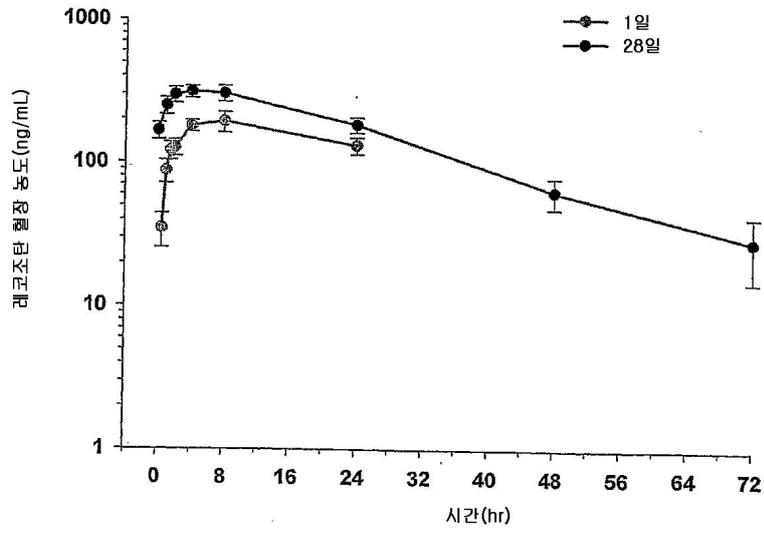
도면1



도면2



도면3



도면4

