(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0053980
(43) 공개일자 2025년04월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 9/10 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7011387(분할)
(22) 출원일자(국제) 2021년05월07일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2023-7021429
원출원일자(국제) 2021년05월07일
심사청구일자 2023년10월20일
(85) 번역문제출일자 2025년04월08일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/062147
(87) 국제공개번호 WO 2022/111859
국제공개일자 2022년06월02일
(30) 우선권주장
63/119,405 2020년11월30일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 파마슈티카 엔브이
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
(72) 발명자
고팔, 스리하리
미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버톤 로드 1125
벤카타수브라마니안, 라자
미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버톤 로드 1125
티'졸린, 휴이브래츠
벨기에 비어스 2340 투른호우트세베그 30
(74) 대리인
특허법인한성

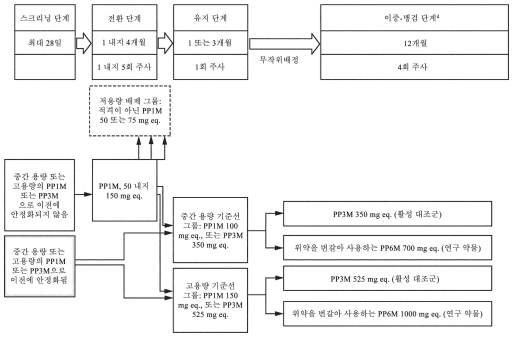
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **서방형 팔리페리돈 주사용 제형과 관련된 투약 요법**

(57) 요 약

본 발명은 장기 지속형 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 제형으로 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/10 (2013.01)
A61P 25/18 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

제1 팔리페리돈 팔미테이트 서방형(extended-release) 주사용 현탁액(제1 현탁액)의 제1 용량을 투여 받은, 정신병(psychosis), 조현병(schizophrenia), 조현정동 장애(schizoaffective disorder), 조현형 장애(schizophreniform disorder), 또는 양극성 장애(bipolar disorder)의 치료를 필요로 하는 환자에서, 정신병, 조현병, 조현정동 장애, 조현형 장애, 또는 양극성 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한,

팔리페리돈 팔미테이트를 포함하는 약제학적 조성물로서,

상기 방법은

상기 제1 현탁액의 상기 제1 용량의 투여 후 6개월 3주 초과이지만 상기 제1 현탁액의 상기 제1 용량의 투여 후 8개월 미만인 시점에 상기 환자의 삼각근에 제2 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제2 현탁액)의 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; 및

상기 제2 현탁액의 상기 재개시 부하 용량의 투여 후 1개월 ± 7일인 시점에 상기 환자의 삼각근 또는 둔근에 상기 제1 현탁액의 유지 용량을 투여하는 단계;를 포함하고,

여기서, 제1 현탁액의 제1 용량과 제2 현탁액의 재개시 부하 용량 사이에 팔리페리돈 팔미테이트의 중간(intervening) 용량이 없고, 제2 현탁액의 재개시 부하 용량과 제1 현탁액의 유지 용량 사이에 팔리페리돈 팔미테이트의 중간 용량이 없으며;

상기 제1 현탁액은 312 mg/mL의 팔리페리돈 팔미테이트를 포함하는 6개월 서방형 주사용 현탁액(PP6M)이고, 제2 현탁액은 156 mg/mL의 팔리페리돈 팔미테이트를 포함하는 1개월 서방형 주사용 현탁액(PP1M)이고;

제1 현탁액 및 제2 현탁액은 둘 모두 습윤제, 현탁화제 및 완충제를 추가로 포함하는 수성 조성물이며;

(i) 제1 현탁액의 제1 용량은 1092 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 포함하고; 제2 현탁액의 재개시 부하 용량은 156 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 포함하고; 제1 현탁액의 유지 용량은 1092 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 포함하거나; 또는

(ii) 제1 현탁액의 제1 용량은 1560 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 포함하고; 제2 현탁액의 재개시 부하 용량은 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 포함하고; 제1 현탁액의 유지 용량은 1560 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 포함하는,

약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 11월 30일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/119,405호의 이익을 주장하며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 장기 지속형 주사용 팔리페리돈 팔미테이트 제형에 의한 치료를 필요로 하는 정신과 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 항정신병 약물은 조현병, 조현정동 장애, 및 조현형 장애의 치료의 주류를 이룬다. 항정신병제는 1950년대 중반에 처음 도입되었다. 이러한 전형적인 또는 1세대 약물은 일반적으로 조현병의 양성 증상을 조절하는 데 효과적이지만 음성 증상 또는 질병과 관련된 인지 장애를 완화시키는 데는 덜 효과적이다. 리스페리돈 및 올란자

핀으로 대표되는 비정형 항정신병제 또는 2세대 약물은 1990년대에 개발되었으며, 일반적으로 조현병과 관련된 양성 및 음성 증상 모두에 대해 효과가 있는 것이 특징이다.

[0006] 팔리페리돈 팔미테이트는 2세대 비정형 항정신병 약물의 특징적인 도파민 D_2 및 세로토닌(5-하이드록시트립타민 2A형) 길항작용을 나타내는 모노아민자극성 길항제인 팔리페리돈(9-하이드록시-리스페리돈)의 팔미테이트 에스테르이다. 팔리페리돈(9-OH 리스페리돈)은 리스페리돈의 주요 활성 대사산물이다. 서방형(extended release, ER) 삼투압 조절 방출 경구 전달(OROS) 팔리페리돈은 정제 제형으로서 조현병의 치료 및 효과 유지를 위해 미국(U.S.)에서 시판되고 있다.

[0007] 팔리페리돈 팔미테이트는 일반적으로 항정신병 약물로 치료되는 조현병 및 기타 관련 질병의 치료를 위한 장기 지속형, 근육내(i.m.), 주사용 수성 나노현탁액으로 개발되어 왔다. 극히 낮은 수용해도 때문에, 팔리페리돈 팔미테이트와 같은 팔리페리돈 에스테르는 근육내 주사 후에 팔리페리돈으로 가수분해되기 전에 천천히 용해되어 전신 순환에서 이용가능하게 된다.

[0008] 많은 정신 질환 환자가 경구용 항정신병 약물로 증상을 안정시키지만; 최대 75%가 일일 경구 치료 요법을 준수하는 데 어려움이 있으며, 즉 충실도(adherence) 문제가 있는 것으로 추정된다. 충실도 문제는 종종 증상 악화, 차선의 치료 반응, 빈번한 재발 및 재입원, 및 재활 및 심리사회적 치료의 혜택을 받지 못하는 결과를 초래한다. 월 1회 팔리페리돈 팔미테이트 주사는 팔리페리돈의 지속적인 혈장 농도를 제공하여 투약 순응도(compliance)를 크게 높일 수 있도록 개발되었다. 수성 나노현탁액으로 제형화된 팔리페리돈 팔미테이트는 미국 특허 제6,077,843호 및 제6,555,544호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 본 명세서에 참고로 포함된다. 또한, 환자를 치료하기 위한 팔리페리돈 팔미테이트의 투약 요법은 미국 특허 제9,439,906호 및 제10,143,693호에 개시되어 있으며, 이들 각각은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0009] 팔리페리돈 팔미테이트는 근육내 주사에 의해 투여되는 비정형 항정신병 약물이다. 팔리페리돈 팔미테이트의 원래 제형은 월 1회 항정신병제였고, 다수의 국가에서 성인 조현병의 치료에 대해 승인되었다. 월 1회 팔리페리돈 팔미테이트의 급성 및 지속 효능 및 내약성 프로파일이 총 3800명 이상의 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 입증되었다. 초기에 증상의 급성 악화에 대해 반응을 보인 환자에게 월 1회 팔리페리돈 팔미테이트로 계속 치료한 결과 위약에 무작위 배정된 환자에 비해 재발 위험이 거의 4배 감소되었다. 나중에 개발된 3개월 제형은 실질적으로 더 긴 투약 간격을 제공한다: 주사가 3개월마다 1회 투여된다. 이렇게 연장된 투약 간격은 이전에 입수가능한 장기 지속형 주사용 제형보다 불충실 가능성이 적으므로, 조현병 환자에서 치료 수준 이하의 혈장 농도 및 이와 관련된 부정적인 결과로 인한 재발 위험을 줄인다.

[0010] 팔리페리돈은 현재 3가지 제형으로 치료용으로 입수가능하다: 경구용 서방형 제형(INVEGA® 서방형[ER] 정제; INVEGA® 장기-방출[PR] 정제라고도 함), 및 2가지 장기 지속형 주사용(LAI) 제형(팔리페리돈 팔미테이트 1개월 주사제[INVEGA SUSTENNA® 또는 XEPLION®] 및 팔리페리돈 팔미테이트 3개월 주사제[INVEGA TRINZA® 또는 TREVICTA®]). 본 명세서에 개시된 바와 같이, 충실도와 편의성을 더욱 개선하기 위해, 6개월마다 1회 투여하도록 의도된 다른 팔리페리돈 팔미테이트 제품(팔리페리돈 팔미테이트 6개월 주사제)이 개발되고 있다.

[0011] 약물을 정기적으로 복용하지 않는 환자는 다수의 결과를 겪을 수 있으며, 특히 조현병 재발이 가장 흔하다. 경구용 항정신병제의 경우, 하루만큼 짧은 투약 공백도 재입원 위험을 두 배로 높일 수 있다. 이는 전형적으로 정신과적 동반 질환의 악화, 실직, 교육 중단 및 가족 관계 손상을 초래한다. 생물학적 결과는 특히 전두엽에서 뉴런의 시냅스 가소성 손실을 포함한다. 기능적으로 조현병 재발은 시냅스 뉴런 접합부의 수준에서의 가지치기와 관련이 있다. 전반적으로, 이는 대뇌실의 확장과 함께 뇌 회백질의 광범위한 수축에 의해 방사선학적으로 측정될 수 있다. 이러한 변화들은 뇌의 CT/MRI 스캔에서 볼 수 있다. 각각의 연이은 재발에 따라, 뇌에 대한 추가의 진행성 변화가 전형적으로 관찰된다. 현재 조현병에 대한 알려진 치료법은 없으며 질병을 치료하는 유일한 입증된 방법은 사회적 및 행동적 개입과 함께 항정신병 약물을 장기간 투여하는 것이다. 조현병 재발의 가장 강력한 예측 인자는 항정신병 약물에 대한 충실도이다.

[0012] 6개월마다 1회 주어지도록 의도된 팔리페리돈 팔미테이트 제품은 환자가 정확히 6개월 시점에 치료를 받으러 오는 것을 기억해야 한다는 점에서 어려운 일이다. 이는 한 달의 길이가 28 내지 31일 사이로 변한다는 사실에 의해 더욱 복잡해진다. 주사는 자가 투여가 아니라 의료 전문가가 투여하도록 의도되기 때문에 환자가 유연하게 클리닉 방문 일정을 잡고 주사를 맞을 수 있도록 하는 것이 중요한 고려 사항이다. 대부분의 다른 항정신병 요법(경구 및 LAI)은 전형적으로 1개월 주기로 제공되며 환자는 처방약을 리필 받거나 주사를 맞기 위해 클리닉으로 복귀한다. 6개월 투약 간격은 순응도를 보장하기 위한 고유한 과제를 제시한다.

[0013] 환자는 또한 때때로 약물 복용을 누락한다. 결과적으로, 정기적으로 예정된 약물 투여를 누락한 환자의 경우 투약 요법을 다시 시작해야 한다.

[0014] 더욱이, 체중 증가는 항정신병 약물이 필요한 환자의 치료에서 매우 흔한 현상이다. 조현병이나 조현정동 또는 기타 정신병적 장애가 있는 환자를 항정신병 약물로 장기간 치료 시, 비만 및 기타 심혈관 위험 요인이 증가하며 대부분 환자의 장기 이환율과 심지어 사망률에 부정적인 영향을 미친다. 중증 정신 장애가 있는 환자, 특히 질병 초기 단계의 젊은 환자는 체중 증가와 같은 치료 부작용으로 인해 낙인 찍히고 삶의 질이 저하된다. 체중 증가를 피하거나 안정화시키는 것은 환자가 사회 생활을 유지하고 낙인을 줄이며 삶의 질을 높이는 데 도움이 될 수 있다. 체중 감소 또는 현재 체중의 안정화에 대한 임의의 가능성은 장기적인 증상 보호가 필요한 리스페리돈 또는 팔리페리돈 치료 환자에게 이점이 될 것이다.

발명의 내용

[0015] 일 실시 형태에서, 본 발명은 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액의 제1 용량을 투여 받은 팔리페리돈 팔미테이트를 필요로 하는 환자에게 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 방법을 제공하며, 이 방법은 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액의 제2 용량을, 제1 용량과 제2 용량 사이에 팔리페리돈 팔미테이트의 중간(intervening) 용량 없이, 제1 용량 투여 후 6개월이 되는 시점으로부터 최대 2주 전 또는 3주 후까지 환자의 삼각근 또는 둔근에 투여하는 단계를 포함한다.

[0016] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 정기적으로 예정된 약물의 투여를 누락한 환자를 위한 재개시 투약 요법을 제공하며, 요법은 환자의 마지막 투여로부터 경과된 시간에 따라 달라진다. 예를 들어, 본 발명은 제1 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제1 현탁액)의 제1 용량을 투여 받은 팔리페리돈 팔미테이트를 필요로 하는 환자에게 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 방법을 제공하며, 이 방법은 제1 현탁액의 제1 용량의 투여 후 6개월 3주 초과이지만 제1 현탁액의 상기 제1 용량의 투여 후 8개월 미만인 시점에 환자의 삼각근에 제2 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제2 현탁액)의 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; 및 제2 현탁액의 재개시 부하 용량의 투여 후 약 1개월(± 7일)인 시점에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제1 현탁액의 유지 용량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0017] 다른 재개시 요법은 제1 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제1 현탁액)의 제1 용량을 투여 받은 팔리페리돈 팔미테이트를 필요로 하는 환자에게 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 이러한 투여는 제1 현탁액의 제1 용량의 투여 후 8개월부터 11개월까지(11개월 포함)인 시점에 환자의 삼각근에 제2 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제2 현탁액)의 156 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제1 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; 제2 현탁액의 제1 재개시 부하 용량의 투여 후 약 일수 8(± 4일)에 환자의 삼각근에 제2 현탁액의 156 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제2 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; 및 제2 현탁액의 제2 재개시 부하 용량의 투여 후 약 1개월(±7일)에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제1 현탁액의 유지 용량의 약 1092 mg 내지 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 단계를 포함한다.

[0018] 다른 재개시 요법은 제1 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제1 현탁액)의 제1 용량을 투여 받은 팔리페리돈 팔미테이트를 필요로 하는 환자에게 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 이러한 투여는 (1) 제1 현탁액의 제1 용량의 투여 후 11개월 초과인 시점에 환자의 삼각근에 제2 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제2 현탁액)의 234 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제1 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; (2) 제2 현탁액의 제1 재개시 부하 용량의 투여 후 약 일수 8(± 4일)에 환자의 삼각근에 제2 현탁액의 156 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제2 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; (3) 제2 재개시 부하 용량의 투여 후 약 1개월(±7일)에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제2 현탁액의 39 mg 내지 약 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트의 제1 재개시 유지 용량을 투여하는 단계; (4) 제2 현탁액의 제1 재개시 유지 용량의 투여 후 약 1개월(±7일)에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제2 현탁액의 약 39 mg 내지 약 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트의 제2 재개시 유지 용량을 투여하는 단계; (5) 제2 현탁액의 제2 재개시 유지 용량의 투여 후 약 1개월(±7일)에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제2 현탁액의 약 39 mg 내지 약 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트의 제3 재개시 유지 용량을 투여하는 단계; 및 (6) 제2 현탁액의 제3 재개시 유지 용량의 투여 후 약 1개월(±7일)에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제1 현탁액의 유지 용량의 약 1092 mg 내지 약 1560 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 재개시 유지 용량(예를 들어, 제4 재개시 유지 용량, 제5 재개시 유지 용량 등)이 제1 현탁액의 유지 용량 전에 투여될 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 팔리페리돈 팔미테이트의 재개시 유지 용량은 약 156 내지 약 234 mg이다.

[0019] 본 발명은 또한 1개월 간격의 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(PP1M) 또는 3개월 간격의 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(PP3M) 중 어느 하나로 치료된 환자의 체중을 안정화시키거나 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 PP1M 또는 PP3M의 마지막 용량을 투여한 다음 6개월 투약 간격을 갖는 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(PP6M)의 초기 용량을 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 팔리페리돈 팔미테이트 6개월 제형의 이중-맹검, 무작위 배정, 활성-대조군, 병렬-그룹 연구의 흐름도를 도시한다.

도 2는 12개월까지 이중-맹검 단계 동안 재발 시간에 대한 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 플롯을 도시한다.

도 3은 개월수 12에 재발 없이 유지된 대상체의 추정 백분율(95% CI)에 대한 포레스트(Forest) 플롯을 도시한다.

도 4는 이중-맹검 연구에서 PP3M(350 mg eq. 또는 525 mg eq.) 및 PP6M(700 mg eq. 또는 1000 mg eq.)의 투여 후 팔리페리돈의 중위 혈장 농도 시간 프로파일을 도시한다.

도 5는 팔리페리돈 제형에 걸쳐 PK 혈장 농도 및 임상 효능(중위 재발 시간)의 비교를 도시한다.

도 6은 마지막 정상-상태 1000 mg eq. PP6M 주사 이후 6개월 3주 초과 내지 최대 8개월이 경과한 경우(마지막 PP6M 투여 후 7개월 및 7.5개월)에 대한 투여 누락(missed dose) 시뮬레이션을 도시한다.

도 7은 마지막 1000 mg eq. PP6M 주사 이후 8개월 내지 최대 11개월(11개월 포함)이 경과한 경우(마지막 PP6M 투여 후 8, 10 및 11개월)에 대한 투여 누락 시뮬레이션을 도시한다.

도 8은 마지막 1000 mg eq. PP6M 주사 이후 11개월 초과가 경과한 경우(마지막 PP6M 투여 후 12, 15 및 18개월)에 대한 투여 누락 시뮬레이션을 도시한다.

도 9는 PP6M으로 치료된 환자에 대한 이중-맹검 기준선으로부터의 평균 체중 변화 및 비정상적인 체중 변화를 나타내는 막대 그래프를 도시한다.

도 10은 PP6M으로 치료된 다양한 체중 등급(정상, 과체중 및 비만)의 환자의 평균 체중 변화를 나타내는 막대 그래프를 도시한다.

도 11은 PP6M으로 치료된 다양한 연령 그룹의 환자의 평균 체중 변화를 나타내는 막대 그래프를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 현재 개시된 본 발명의 주제는 본 개시내용의 일부를 형성하는 첨부 실시예와 관련하여 취해지는 하기 상세한 설명을 참조하여 더욱 용이하게 이해될 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 기술되고/되거나 도시된 구체적인 제형, 방법, 또는 파라미터로 제한되지 않으며, 본 명세서에 사용된 용어는 특정 실시 형태를 단지 예로서 기술하기 위한 것이고 청구된 발명을 제한하려는 의도가 아님을 이해하여야 한다.

[0022] 값이 기술어 "약" 또는 "실질적으로"의 사용에 의해 근사치로서 표현될 때, 특정 값은 다른 실시 형태를 형성한다는 것이 이해될 것이다. 일반적으로, 용어 "약" 또는 "실질적으로"의 사용은 개시된 발명 요지에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치를 나타내며, 그의 기능에 기초하여 그것이 사용되는 구체적인 상황에서 해석되어야 한다.

[0023] 명확함을 위해 별개의 실시 형태와 관련하여 본 명세서에서 기재된 본 발명의 소정 특징이 조합되어 단일 실시 형태로 또한 제공될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 즉, 명백하게 양립이 불가능하거나 배제되지 않는 한, 각각의 개별 실시 형태는 임의의 다른 실시 형태와 조합 가능한 것으로 간주되고, 그러한 조합은 다른 실시 형태인 것으로 고려된다. 역으로, 간략함을 위해 단일 실시 형태로 기재된 본 발명의 다양한 특징은 별개로 또는 임의의 하위 조합으로 또한 제공될 수 있다.

[0024] 존재하는 경우 모든 범위는 포괄적이며 조합가능하다. 예를 들어, "1 내지 5"의 범위가 언급될 때, 언급된 범위는 범위 "1 내지 4", "1 내지 3", "1 내지 2", "1 내지 2 및 4 내지 5", "1 내지 3 및 5" 등을 선택적으로 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 게다가, 대안들의 목록이 긍정적으로 제공되는 경우, 그러한 목록은 또한 임의의 대안이 배제될 수 있는 실시 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, "1 내지 5"의 범위가 기재되어 있을 때, 그러한 기재는 1, 2, 3, 4, 또는 5 중 임의의 것이 배제되는 상황을 지지할 수 있으며; 이에 따라, "1 내지

5"의 언급은 "1 및 3 내지 5이지만, 2는 아님", 또는 단순히 "2가 포함되지 않는 경우"를 지지할 수 있다.

[0025] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "PP1M"은 약 1개월의 투약 간격에 적합한 팔리페리돈 팔미테이트의 양을 갖는 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액 또는 다른 유형의 제형을 지칭한다. 구매가능한 예에는 INVEGA SUSTENNA® 또는 XEPLION®이 포함된다. 또한, 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제9,439,906호를 참조한다.

[0026] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "PP3M"은 약 3개월의 투약 간격에 적합한 팔리페리돈 팔미테이트의 양을 갖는 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액 또는 다른 유형의 제형을 지칭한다. 구매가능한 예에는 INVEGA TRINZA® 또는 TREVICTA®가 포함된다. 또한, 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제10,143,693호를 참조한다.

[0027] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "PP6M"은 약 6개월의 투약 간격에 적합한 팔리페리돈 팔미테이트의 양을 갖는 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액 또는 다른 유형의 제형을 지칭한다.

[0028] 팔리페리돈은 정신병의 치료에 효과적이며, 조현병 및 조현정동 장애를 치료하는 데 사용되어 왔다. 따라서, PP6M은 조현병 및/또는 조현정동 장애 또는 양극성 장애를 포함하지만 이로 한정되지 않는 정신병 장애의 치료에 적합하다.

[0029] PP6M은 전형적으로 약 156 mg 또는 약 234 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 PP1M 용량으로 수개월 동안, 특정 실시형태에서 적어도 4개월 동안 PP1M(예컨대 INVEGA SUSTENNA®)으로 적절하게 치료된 환자에게 투여된다. PP6M을 시작하기 전에 PP1M의 마지막 2회 용량은 동일한 투여량 강도(dosage strength)인 것이 추가로 바람직하다. 대안적으로, PP6M은 약 546 mg 또는 약 819 mg의 PP3M 용량으로 적어도 1회 3개월 주기 동안 PP3M(예컨대 INVEGA TRINZA®)으로 적절하게 치료된 환자에게 투여된다.

[0030] PP6M은 전형적으로 약 1000 mg 내지 약 1600 mg 범위의 팔리페리돈 팔미테이트의 용량으로 제공되어 6개월의 투약 간격에 걸쳐 팔리페리돈의 지속적인 치료 농도를 제공할 것이다. 바람직하게는, PP6M은 약 1092 mg 또는 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 용량 강도로 제공된다. 약물 제품은 활성 모이어티인 팔리페리돈으로 가수분해되어, 각각 약 700 mg eq. 또는 1000 mg eq.의 팔리페리돈의 용량 강도를 초래한다.

[0031] PP6M은 바람직하게는 플런저 스토퍼, 플런저 로드, 팁 캡(브로모부틸 고무), 백스톱 및 바늘(바람직하게는 얇은 벽 20 게이지(G), 1½ 인치 안전 바늘)이 있는, 700 mg eq.(3.5 mL) 또는 1000 mg eq.(5.0 mL) 팔리페리돈(각각 1092 mg 또는 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트로서)으로 사전충전된 사전충전형(prefilled) 주사기(환형-올레핀-공중합체)에 제공된다.

[0032] PP6M은 근육내 사용을 위해 의도된다. 임의의 다른 경로로 투여하는 것은 권장되지 않는다. 혈관 내로의 부주의한 주입을 피하기 위해 주의해야 한다. 용량은 바람직하게는 단일 주사로 투여되고; 예를 들어, 분할 주사는 방출 프로파일을 변화시킬 수 있다. 그렇지 않으면 주사가 환자의 근육, 특히 삼각근 또는 둔근 내로 깊숙이 천천히 투여되는 것이 바람직하다. 일반적으로, PP6M은 주사량을 고려하여 둔근에 투여된다.

[0033] 근육내 주사

[0034] 일반적으로, 환자의 체중에 관계없이, PP6M은 얇은 벽 주사기(예를 들어, 20 게이지(G), 1½ 인치 바늘)를 사용하여 삼각근 또는 둔근에 근육내로 투여된다. 삼각근에 투여되는 정도까지, 팔리페리돈 팔미테이트는 전형적으로 삼각근의 중심에, 바람직하게는 단일 주사당 두 삼각근에 번갈아 투여된다(즉, 다음 예정된 투약 간격에는 반대쪽 삼각근이 사용됨). PP6M의 경우, 둔근 근육내 투여가 바람직하다. 예를 들어, PP6M은 둔근의 상외측 사분면에 투여될 수 있다. 또한 둔근 주사는 단일 주사당 두 둔근에 번갈아 이루어지는 것이 바람직하다(즉, 다음 예정된 투약 간격에는 반대쪽 둔근이 사용됨).

[0035] 불완전 투여

[0036] PP6M은 전형적으로 고도로 농축된 제품이다. 그 결과, 중요한 고려 사항은 투여 전에 제품의 완전한 현탁/재현탁을 보장하는 것이다. 불완전한 투여를 피하기 위해, 주사기를 흔들고/거나 기계적으로 교반하여 현탁액의 균일한 분산을 얻는다. 예를 들어, 주사기를 바람직하게는 주사기 팁 캡이 위를 향하게 하여 15초 이상 빠르게 흔든다. 잠시 휴식을 취한 다음, 주사기를 15초 더 흔들 수 있으며 이것이 바람직하다. 이어서, 주사는 재현탁을 보장하고 주사 중에 바늘이 막히지 않도록 바람직하게는 즉시 또는 마지막 흔들기 5분 이내에 수행된다.

[0037] PP6M의 느린 방출 특성으로 인해, 제품은 경구 요법에서 LAI 항정신병 요법으로 즉시 전환하는 환자에게 사용되

도록 의도되지 않는다. 오히려, PP6M은 PP6M의 개시 시점에 PP1M 또는 PP3M으로 적절하게 치료된 환자에서 사용되도록 의도된다. 적절하게 치료되었는지의 결정은 일반적으로 처방 임상의의 판단에 달려 있다. 일반적으로, PP6M 투여는: A) 적어도 4개월 동안 PP1M (예컨대 INVEGA SUSTENNA®)으로 적절하게 치료된 후 1개월 후; 또는 B) PP3M(예컨대 INVEGA TRINZA®) 투여가 적절한 치료로서 확립된 후 3개월 후에 개시된다. PP6M은 마지막 PP1M 주사 후 1개월(±7일) 후에, 또는 마지막 PP3M 주사 후 3개월(±14일) 후에 투여될 수 있다.

[0038] 초기 PP6M 주사 후, PP6M은 6개월마다 투여되어야 한다. 필요한 경우, 개별 환자의 내약성 및/또는 효능에 기초하여 1092 mg 내지 1560 mg의 팔리페리돈 팔미테이트 범위 내에서 6개월마다 증분으로 용량 조정이 이루어질 수 있다. 일반적으로, 투여량은 약 1092 mg 또는 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트로 조정된다. PP6M의 장기 지속 특성으로 인해, 조정된 용량에 대한 환자의 반응이 몇 개월 동안 분명하지 않을 수 있다.

[0039] 투약 윈도우(Dosing Window)

[0040] 본 명세서에 언급된 바와 같이, 불충실은 정신과 환자, 특히 의사나 간병인과 상의하지 않고 종종 갑자기 약물을 중단하는 조현병 환자의 치료에서 주요 문제이다. 충실도의 결여는 재발의 가장 강력한 예측 인자로 확인되었으며, 이는 전형적으로 정신과적 동반 질환의 악화, 실직, 교육 중단 및 가족 관계 손상을 초래한다. 경구용 항정신병제의 경우, 하루만큼 짧은 투약 공백도 재입원 위험을 두 배로 높일 수 있다. 장기 지속형 주사용(LAI) 항정신병제는, 이러한 문제를 해결하고 불충실 환자의 재발 및 입원을 방지하는 적시 개입을 보장하기 위해 개발되었다.

[0041] 그러나 임상 실습에서 흔히 직면하는 어려움은 대상체가 LAI 항정신병제의 이전 유지 주사를 맞은 후 특정 날짜에 클리닉으로 복귀해야 한다는 것이다. 주사를 맞을 수 있는 윈도우를 갖는 것이 처방자, 환자, 및 간병인에게 더 큰 유연성을 제공할 것이다. 이 윈도우는 종종 의료 전문가에 의해 처방되고/되거나 규제 기관에 의해 설정될 것이다.

[0042] 이전에, PP1M에 대해 목표 주사 날짜(투약 간격에 따라 예정된 주사 날짜) 전후로 ±1주의 투약 윈도우가 확립되었다. PP3M의 경우, 이 윈도우는 목표 주사 날짜 전후로 ±2주까지 확장되었다. 지금은 PP6M에 대한 목표 주사 날짜로부터 최대 2주 일찍 내지 최대 3주 후까지의 투약 윈도우를 사용하여 더 많은 투약 유연성을 제공할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0043] 투약 권장 사항은 역사적으로 7.5 ng/mL의 역치를 초과하는 팔리페리돈 혈장 농도를 목표로 하였다. 이 역치는 60%의 중추 도파민 2형(D2) 수용체 점유율과 관련되어 있지만, 만족스러운 항정신병 반응을 위해서는 60% 내지 80% 범위의 수용체 점유율이 필요한 것으로 여겨진다. 실시예 섹션(실시예 7 참조)에 반영된 바와 같이, 중위 재발 시간과 중위 팔리페리돈 농도가 7.5 ng/mL 미만이 되는 시점 사이의 관계를 평가하기 위해 시뮬레이션을 수행하였다. 중위 혈장 팔리페리돈 농도가 7.5 ng/mL로 감소한 시점과 중위 재발 시간, 즉 대상체의 절반은 재발을 경험한 반면에 대상체의 나머지 절반은 나중에 재발했거나 연구 중에 재발하지 않은 시점 사이에서 몇 주 내지 몇 개월 동안 지속되는 명백한 지연이 관찰되었다. 따라서, 7.5 ng/mL 역치에 기초하여 예상된 효과보다 치료 효과가 더 오래 지속되는 것으로 보이며, 재발 방지 윈도우가 양의 방향으로 더 멀리 확장될 수 있다.

[0044] 일 실시 형태에서, PP6M의 목표 주사 날짜(즉, 예정된 6개월 시점)로부터 최대 2주 일찍 내지 최대 3주 후까지의 투약 윈도우가 사용된다. 따라서, 본 발명은 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액의 제1 용량을 투여 받은 팔리페리돈 팔미테이트를 필요로 하는 환자에게 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 방법을 제공하며, 이 방법은 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액의 제2 용량을, 제1 용량과 제2 용량 사이에 팔리페리돈 팔미테이트의 중간 용량 없이, 제1 용량 투여 후 6개월이 되는 시점으로부터 최대 2주 전 또는 3주 후까지 환자의 삼각근 또는 둔근, 바람직하게는 둔근에 투여하는 단계를 포함한다. 제1 용량 및 제2 용량은 기재된 방법의 순서에 따른 용량이지만, 반드시 환자에게 투여되는 제일 첫 번째(초기) 또는 두 번째 용량을 지칭하는 것은 아님을 인식해야 한다.

[0045] 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "개월"은 그레고리력 월(Gregorian calendar month)을 지칭하고 최소 28일(예컨대 2월) 내지 31일(예컨대 10월), 예를 들어, 28, 29, 30, 또는 31일까지 다양할 수 있다. 6개월 시점은 연속적인 6역월(calendar month)을 반영한다. 본 명세서에 나타낸 바와 같이, 시뮬레이션을 포함하여 실시예에 반영된 소정의 시험은 30일을 1개월로 사용하는 것을 기초로 한다. "주"는 7일을 지칭한다.

[0046] 일부 실시 형태에서, 다른 투약 윈도우가 고려될 수 있다. 예를 들어, PP6M에 대한 목표 주사 날짜로부터 최대 1주 일찍 내지 최대 2주 후까지, 또는 최대 1주 일찍 내지 최대 3주 후까지, 또는 최대 2주 일찍 내지 최대 2주

후까지의 투약 윈도우. 또 다른 실시 형태에서, 제2 용량은 투약 윈도우의 일부로서 제1 용량의 투여 후 6개월인 시점에서 최대 4주, 또는 최대 5주 후에 투여된다. 제1 용량의 투여 후 6개월인 시점 전후의 이러한 기간의 임의의 조합이 이용될 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 투약 윈도우는 정상-상태 팔리페리돈 혈장 농도에 도달한 환자에 적용된다.

[0047] 제1 용량 및 제2 용량은 독립적으로, 전형적으로 약 1000 mg 내지 약 1600 mg의 팔리페리돈 팔미테이트이다. 특히, 제1 용량 및 제2 용량은 독립적으로, 약 1092 mg 또는 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트이다. 다른 실시 형태에서, 제1 용량 및 제2 용량은 각각 약 1092 mg 팔리페리돈 팔미테이트이다. 다른 실시 형태에서, 제1 용량 및 제2 용량은 각각 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트이다.

[0048] 전형적으로, 환자에서 팔리페리돈의 혈장 농도는 제2 용량의 시점에 약 5 내지 약 50 ng/mL, 또는 제2 용량의 시점에 약 10 내지 약 40 ng/mL이다. 예를 들어, 제1 용량이 1092 mg 팔리페리돈 팔미테이트인 경우, 환자에서 팔리페리돈의 혈장 농도는 제2 용량의 시점에 약 5 내지 약 30 ng/mL, 또는 약 10 내지 약 25 ng/mL이다. 제1 용량이 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트인 경우, 환자에서 팔리페리돈의 혈장 농도는 제2 용량의 시점에 약 9 내지 약 40 ng/mL, 또는 약 20 내지 약 30 ng/mL이다. 이와 관련하여, "제2 용량의 시점에"는 전형적으로 C_{trough} 값을 나타내는, 제2 용량 직전의 농도 수준을 지칭한다.

[0049] 다른 태양에서, 환자에서 팔리페리돈의 혈장 농도는 제2 용량의 투여 후 약 10 내지 약 150 ng/mL, 또는 제2 용량의 투여 후 약 35 ng/mL 내지 약 125 ng/mL의 피크를 달성한다. 예를 들어, 제1 용량이 1092 mg 팔리페리돈 팔미테이트인 경우, 환자에서 팔리페리돈의 혈장 농도는 제2 용량의 투여 후 약 10 내지 약 125 ng/mL, 또는 약 50 내지 약 90 ng/mL의 피크를 달성한다. 제1 용량이 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트인 경우, 환자에서 팔리페리돈의 혈장 농도는 제2 용량의 투여 후 약 35 내지 약 145 ng/mL, 또는 약 70 내지 약 110 ng/mL의 피크를 달성한다.

[0050] 소정의 실시 형태에서, PP3M 및 PP6M은 동일한 제형을 가질 수 있다. 이러한 실시 형태에서, PP6M의 약동학적 특성은 PP3M과 유사할 것이지만, 이러한 PP6M은 더 많은 양의 약물 및 더 긴 투여 빈도를 고려하여 더 높은 피크 및 더 낮은 최저점을 가질 것으로 예상될 것이다. 실시예 6에 나타낸 바와 같이, 절대 약물 혈장 농도는 목표 간격에서의 PP3M에 비해 목표 간격에서의 PP6M에 대해 더 낮았다. PP3M이 목표 주사 날짜 전후로 ±2주의 투약 윈도우를 확립한 것을 고려하면, 목표 간격 시점에 더 낮은 약물 혈장 농도를 초래하는 제형에 대해 양의 방향으로 투약 윈도우를 확장하는 것은 제안되지 않았을 것이다. 그러나, 본 명세서에 반영된 바와 같이, 약동학적 데이터에 기초하여 예상되는 효과보다 치료 효과가 더 오래 지속되므로 투약 윈도우가 양의 방향으로 더 멀리 확장될 수 있음이 밝혀졌다.

[0051] 투여 누락

[0052] LAI 항정신병제를 투여 받는 환자는 그의 약물의 주사를 맞기 위해 정기적으로 그의 의료 제공자에게 복귀한다. 그 투여 시기는 일반적으로 신중하게 처방된다. 본 명세서에 언급된 바와 같이, 임의의 주어진 항정신병제에 대해, 임의의 뜻밖의 부작용이나 효능 손실 없이 약물을 투여 받을 수 있는 투약 윈도우(±)와 함께 최적의 투약 주기가 권장된다. 본 발명에서, PP6M의 초기 투여 후에, PP6M은 6개월마다 투여되어야 한다. PP6M의 투여 누락은 피해야 하지만, 처방된 투약 윈도우 내에 투여된 주사는 투여 누락으로 간주되지 않을 것이다. 필요한 경우, 개별 환자의 내약성 및/또는 효능에 기초하여 1092 mg 내지 1560 mg의 팔리페리돈 팔미테이트 용량 수준 사이에서 6개월마다 용량 조정이 이루어질 수 있다.

[0053] 그러나, 그럼에도 불구하고, 조현병 환자가 병을 앓는 동안 어느 시점에 순응하지 않게 되는 것은 흔한 일이다. 따라서, 모집단 약동학적 시뮬레이션에 기초하여, 투약 윈도우를 넘어서는 PP6M의 투여 누락의 경우에 지침이 제공된다.

[0054] 본 발명은 환자가 완전히 또는 부분적으로 불충실하게 되는 경우에 PP6M으로 치료를 재개할 수 있는 메커니즘을 제공한다. PP6M의 투약은 환자가 먼저 PP1M/PP3M으로 안정화되었는지에 따라 달라지기 때문에, 이는 환자가 처음부터 다시(de-novo) 시작해야 할 필요성을 줄일 수 있다. 또한, 약동학적 데이터에 기초한 예상 효과보다 치료 효과가 더 오래 지속되는 것으로 밝혀졌기 때문에, PP6M을 1회 이상 주사한 환자는 더 오랜 기간 동안 재발하지 않을 것으로 예상된다. 이는 불충실 상황에서도 재발을 예방하는데 PP6M의 긍정적인 효과를 제공한다.

[0055] 본 발명은 정기적으로 예정된 약물의 투여를 누락한, 즉 처방된 투약 윈도우 밖에 있는 환자를 위한 재개시 투약 요법을 제공하며, 요법은 환자의 마지막 투여로부터 경과된 시간에 따라 달라진다. 일부 실시 형태에서, 투

여 누락은 마지막 주사 후, 6개월 3주 초과이지만 7개 내지 9개월 미만, 예를 들어 8개월 미만이다.

[0056] 예를 들어, 투약 윈도우가 목표 주사 날짜로부터 최대 2주 일찍 내지 최대 3주 후까지인 한, 본 발명은 제1 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제1 현탁액)의 제1 용량을 투여 받은 팔리페리돈 팔미테이트를 필요로 하는 환자에게 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 방법을 제공하며, 이 방법은 제1 현탁액의 제1 용량의 투여 후 6개월 3주 초과이지만 제1 현탁액의 상기 제1 용량의 투여 후 7 내지 9개월 미만, 예를 들어, 8개월 미만인 시점에 환자의 삼각근에 제2 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제2 현탁액)의 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; 및 제2 현탁액의 재개시 부하 용량의 투여 후 약 1개월(± 7일)인 시점에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제1 현탁액의 유지 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 제2 현탁액의 재개시 부하 용량 및 제1 현탁액의 유지 용량은 하기 표 1에 나타낸 바와 같은 제1 현탁액의 제1 용량에 기초하여 선택되며, 바람직하게는 환자의 둔근에 제1 현탁액을 투여한다:

[0057] [표 1]

[0058]

제 1 현탁액의 제 1 용량	제 2 현탁액의 재개시 부하 용량	제 1 현탁액의 유지 용량
1092 mg	156 mg	1092 mg
1560 mg	234 mg	1560 mg

[0059] 상이한 투약 윈도우가 처방되는 한, 위에서 언급된 동일한 재개시 투약 요법이 구현될 수 있지만 외부 투약 윈도우 파라미터에 기초하여 조정될 수 있다. 예를 들어, 투약 윈도우가 목표 주사 날짜로부터 최대 1주 일찍 내지 최대 2주 후까지인 경우, 제2 현탁액의 재개시 부하 용량은 제1 현탁액의 제1 용량의 투여 후 6개월 2주 초과이지만 제1 현탁액의 상기 제1 용량의 투여 후 7 내지 9개월 미만, 예를 들어, 8개월 미만인 시점에 투여될 것이다.

[0060] 다른 재개시 요법은 마지막 주사 후 7 내지 9개월 및 최대 10개월 내지 14개월(10개월, 14개월 포함)의 투여 누락에 기초한다. 예를 들어, 본 발명은 제1 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제1 현탁액)의 제1 용량을 투여 받은 팔리페리돈 팔미테이트를 필요로 하는 환자에게 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 단계를 포함하고, 이는 제1 현탁액의 제1 용량의 투여 후 7 내지 9개월, 예를 들어 8개월부터 최대 10개월 내지 14개월(10개월, 14개월 포함)까지, 예를 들어 최대 11개월까지(11개월 포함)인 시점에 환자의 삼각근에 제2 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제2 현탁액)의 156 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제1 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; 제2 현탁액의 제1 재개시 부하 용량의 투여 후 약 일수 8(± 4일)에 환자의 삼각근에 제2 현탁액의 156 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제2 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; 및 제2 현탁액의 제2 재개시 부하 용량의 투여 후 약 1개월(±7일)에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제1 현탁액의 유지 용량의 약 1092 mg 내지 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 제1 현탁액의 제1 용량은 약 1092 mg 팔리페리돈 팔미테이트이고 제1 현탁액의 유지 용량은 약 1092 mg 팔리페리돈 팔미테이트이다. 다른 실시 형태에서, 제1 현탁액의 제1 용량은 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트이고, 제1 현탁액의 유지 용량은 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트이다. 바람직한 실시 형태에서, 제1 현탁액은 환자의 둔근에 투여된다.

[0061] 다른 재개시 요법은 마지막 주사 후 10 내지 14개월 초과의 투여 누락에 기초한다. 예를 들어, 본 발명은 제1 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제1 현탁액)의 제1 용량을 투여 받은 팔리페리돈 팔미테이트를 필요로 하는 환자에게 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 단계를 포함하고, 이는 (1) 제1 현탁액의 제1 용량의 투여 후 10개월 내지 14개월 초과, 예를 들어 11개월 초과인 시점에 환자의 삼각근에 제2 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(제2 현탁액)의 234 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제1 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; (2) 제2 현탁액의 제1 재개시 부하 용량의 투여 후 약 일수 8(± 4일)에 환자의 삼각근에 제2 현탁액의 156 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제2 재개시 부하 용량을 투여하는 단계; (3) 제2 재개시 부하 용량의 투여 후 약 1개월(±7일)에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제2 현탁액의 39 mg 내지 약 234 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제1 재개시 유지 용량을 투여하는 단계; (4) 제2 현탁액의 제1 재개시 유지 용량의 투여 후 약 1개월(±7일)에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제2 현탁액의 39 mg 내지 약 234 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제2 재개시 유지 용량을 투여하는 단계; (5) 제2 현탁액의 제2 재개시 유지 용량의 투여 후 약 1개월(±7일)에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제2 현탁액의 39 mg 내지 약 234 mg 팔리페리돈 팔미테이트의 제3 재개시 유지 용량을 투여하는 단계; 및 (6) 제2 현탁액의 제3 재개시 유지 용량의 투여 후 약 1개월(±7일)에 환자의 삼각근 또는 둔근에 제1 현탁액의 유지 용량의 1092 mg 내지 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 제1 현탁액은 둔근에 투여된다. 일 실시 형태에서, 제1 현탁액의 제1 용량은 약 1092 mg 팔리페리돈 팔미테이트이고 제1 현탁액의 유지 용량은 약 1092 mg 팔리페리돈 팔미테이트이다. 다른 실시 형태에서, 제1 현탁액의 제1 용량은 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트이고, 제1 현탁액의 유지 용량은 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트이

다. 다른 실시 형태에서, 제2 현탁액의 제2 및 제3 재개시 유지 용량은 동일하다. 추가의 재개시 유지 용량(예를 들어, 제4 재개시 유지 용량, 제5 재개시 유지 용량 등)이 제1 현탁액의 유지 용량 전에 1개월(±7일) 간격으로 투여될 수 있다. 소정의 실시 형태에서, 팔리페리돈 팔미테이트의 재개시 유지 용량은 약 156 내지 약 234 mg이다. 임의의 재개시 요법과 관련하여, 제1 현탁액의 유지 용량 후에, 제1 현탁액은 전형적으로 본 명세서에 언급된 바와 같이 6개월 간격으로 투여된다.

[0062] 특정 실시 형태에서, 제1 현탁액은 PP6M이고, 제2 현탁액은 PP1M이다. PP1M 및 PP6M에 기초한 예시적인 재개시 요법이 실시예 8에 추가로 개시되어 있다. 재개시 요법의 목표는 적용된 재개시 요법으로 인한 오버슈트(overshoot)를 생성하지 않으면서 투여 누락 전과 같은 팔리페리돈 혈장 농도로의 신속한 복귀를 달성하는 것이다. 본 방법은 본 명세서에 기재된 누락된 투약 요법의 열거된 용량들 사이, 예를 들어, 제1 용량과 재개시 부하 용량 사이에 팔리페리돈 팔미테이트의 중간 용량을 고려하지 않는다는 것을 인식해야 한다.

[0063] 본 발명의 다른 태양은 대부분의 치료가 체중 증가를 야기하는 환자 모집단에서 체중을 안정화시키거나 감소시키는 것에 더 오래 작용하는 팔리페리돈 팔미테이트 치료에 대해 관찰된 효과이다. 특히, PP1M 또는 PP3M으로 적절하게 치료된 환자를 PP6M으로 전환하는 것은, 양호한 약리학적 효능을 유지하고 재발 방지를 유지하면서 팔리페리돈으로 인한 체중 증가를 감소, 중단 또는 잠재적으로 부분적으로 역전시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0064] 결과적으로, 본 발명은 장기적인 증상 보호 및 이에 따른 항정신병 치료가 필요하지만 지속적인 체중 증가가 허용되지 않는 리스페리돈 또는 팔리페리돈으로 치료된 과체중 환자에 대한 충족되지 않은 의학적 요구를 충족시킨다. 장기 치료 중 체중 증가는 (예컨대 심혈관 질환으로 인해) 높은 이환율 및 사망률에 대한 위험 요소를 증가시키는 대사 효과를 갖는다. 또한 체중 증가는 환자의 이동성과 기능성에 영향을 미치고 삶의 질을 크게 저하시킬 수 있다. 본 명세서에 개시된 PP6M 제형 및 요법은 다른 팔리페리돈 또는 팔리페리돈 팔미테이트 제형(예컨대 PP1M 또는 PP3M)과 비교하여 동일한 효능을 제공하면서 환자를 위한 체중 중립 또는 체중 감소 치료를 가능하게 한다.

[0065] 일 실시 형태에서, 본 발명은 1개월 간격의 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(PP1M) 또는 3개월 간격의 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(PP3M) 중 어느 하나로 치료된 환자의 체중을 안정화시키거나 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 PP1M 또는 PP3M의 마지막 용량을 투여한 다음 6개월 투약 간격을 갖는 팔리페리돈 팔미테이트 서방형 주사용 현탁액(PP6M)의 초기 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시 형태에서, 환자는 적어도 4개월, 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월 동안 PP1M으로 치료되었다. 다른 실시 형태에서, 환자는 적어도 1회의 3개월 간격, 적어도 2회의 3개월 간격, 또는 적어도 3회의 3개월 간격 동안 PP3M으로 치료되었다.

[0066] 환자가 PP1M으로 치료된 실시 형태에서, PP6M의 초기 용량은 PP1M의 마지막 용량이 투여된 후 약 1개월(±7일) 후에 투여된다. 전형적으로, PP1M의 마지막 용량이 약 156 mg 팔리페리돈 팔미테이트일 때, PP6M의 초기 용량은 약 1092 mg 팔리페리돈 팔미테이트이다. 다른 실시 형태에서, PP1M의 마지막 용량이 약 234 mg 팔리페리돈 팔미테이트일 때, PP6M의 초기 용량은 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트이다.

[0067] 환자가 PP3M으로 치료된 실시 형태에서, PP6M의 초기 용량은 PP1M의 마지막 용량이 투여된 후 약 3개월(±14일) 후에 투여된다. 전형적으로, PP3M의 마지막 용량이 약 546 mg 팔리페리돈 팔미테이트일 때, PP6M의 초기 용량은 약 1092 mg 팔리페리돈 팔미테이트이다. 다른 실시 형태에서, PP3M의 마지막 용량이 약 819 mg 팔리페리돈 팔미테이트일 때, PP6M의 초기 용량은 약 1560 mg 팔리페리돈 팔미테이트이다.

[0068] PP6M의 초기 투여 후, PP6M은 본 명세서에 언급된 바와 같이 6개월 간격으로 투여된다.

[0069] 데이터의 추가 분석은 과체중 환자(체질량 지수(BMI)가 약 25 내지 약 30 미만임) 및 젊은 환자(약 18 내지 약 25세)에서 특별한 이점을 나타내었다.

[0070] 소정의 실시 형태에서, PP1M 또는 PP3M의 마지막 용량의 시점에, 환자는 체질량 지수(BMI)가 약 25 내지 약 30 미만이다.

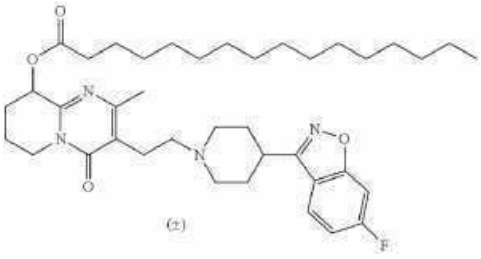
[0071] 다른 실시 형태에서, PP1M 또는 PP3M의 마지막 용량의 시점에, 환자는 연령이 약 18세 내지 약 25세이다.

[0072] 전형적으로, 체중 안정화는 PP6M으로의 전환 시점으로부터(PP6M의 초기 용량의 시점으로부터) 약 -1 내지 약 +1, 또는 약 -0.5 내지 약 +0.5의 BMI 변화를 의미한다. 바람직하게는 BMI 변화는 약 0이다. 체중 감소와 관련하여, PP6M으로의 전환 시점으로부터 음의 체중 변화는 체중 감소로 볼 수 있다. 이러한 안정화 또는 중량 감소는 PP6M으로의 전환 시점으로부터 약 12개월 이내에 발생할 수 있다.

[0073] 다른 태양에서, 환자의 체중은 PP1M 또는 PP3M의 마지막 용량의 시점, PP6M의 초기 용량의 시점, PP6M으로의 전환 후 후속 시점, 또는 이들의 조합에 평가 또는 결정된다.

[0074] 팔리페리돈 팔미테이트 제형

[0075] 팔리페리돈 에스테르는, 미국 특허 제5,254,556호(본 명세서에 참고로 포함됨)에 기재된, (+)- 및 (-)-팔리페리돈의 라세미 혼합물을 함유하는 벤즈아이속사졸 유도체의 화학적 부류에 속하는 항정신병제이다. 팔리페리돈 팔미테이트에 대한 화학명은 (±)-3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈아이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라하이드로-2-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-c]피리미딘-9-일 헥사데카노에이트이다. 구조식은 하기와 같다:

[0076] 

[0077] 팔리페리돈 에스테르는, 둘 모두 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제5,254,556호 및 제6,077,843호에 기재된 바와 같이, 주사 가능한 투여 형태로 약제학적 부형제와 함께 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 수성 담체 중에 제형화될 수 있다.

[0078] 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제9,439,906호에 기재된 바와 같이, 1개월 수성 제형은 나노 입자 현탁액이며, 나노 입자는 평균 크기가 약 2,000 nm 내지 약 100 nm이다. 예를 들어, 나노 입자는 평균 입자 크기(d50)가 약 1,600 nm 내지 약 400 nm, 또는 약 1,400 nm 내지 약 900 nm이다. d90은 약 5,000 nm 미만, 또는 약 4,400 nm 미만이다. d10은 약 300 nm 내지 약 600 nm이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 침강 장 흐름 분획법, 광자 상관 분광법 또는 디스크 원심분리법과 같은 당업계에 공지된 통상적인 기술에 의해 측정할 때, d10은 이 값보다 더 작은 직경을 갖는 입자의 비율이 10%이고; d50은 이 값보다 더 작은 직경을 갖는 입자의 비율이 50%이고; d90은 이 값보다 더 작은 직경을 갖는 입자의 비율이 90%이다.

[0079] 소정의 실시 형태에서, 3개월(PP3M) 제형은 평균 입자 크기가 약 20 μm 미만 내지 약 1 μm이다. 다른 실시 형태에서, 입자는 평균 입자 크기(d50)가 약 5 μm 내지 약 15 μm; 약 3 μm 내지 약 10 μm; 또는 약 5 μm 내지 약 9 μm이다. d90은 약 50 μm; 약 10 μm 내지 약 30 μm; 또는 약 10 μm 내지 약 20 μm이다. d10은 약 1 μm 내지 약 10 μm, 또는 약 1 μm 내지 약 5 μm이다.

[0080] 소정의 실시 형태에서, 6개월(PP6M) 제형은 평균 입자 크기가 약 30 μm 미만 내지 약 1 μm; 또는 약 20 μm 내지 약 1 μm이다. 다른 실시 형태에서, 입자는 평균 입자 크기(d50)가 약 3 μm 내지 약 25 μm; 약 5 μm 내지 약 15 μm; 약 3 μm 내지 약 10 μm; 또는 약 5 μm 내지 약 9 μm이다. d90은 60 μm; 또는 약 50 μm; 약 10 μm 내지 약 30 μm; 또는 약 10 μm 내지 약 20 μm이다. d10은 약 1 μm 내지 약 15 μm; 약 1 μm 내지 약 10 μm; 또는 약 1 μm 내지 약 5 μm이다.

[0081] 적합한 수성 나노입자 제형은 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제6,555,544호에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 미세입자, 계면활성제, 현탁화제, 및 선택적으로 방부제, 완충제 및 등장화제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 성분을 포함한다.

[0082] 팔리페리돈 팔미테이트 제형에 유용한 표면 개질제는 활성제의 표면에 물리적으로 부착하지만 화학적으로 결합하지는 않는 것을 포함하는 것으로 여겨진다. 적합한 표면 개질제는 바람직하게는 공지된 유기 및 무기 약제학적 부형제로부터 선택될 수 있다. 그러한 부형제는 다양한 중합체, 저분자량 올리고머, 천연 생성물 및 계면활성제를 포함한다. 바람직한 표면 개질제는 비이온성 및 음이온성 계면활성제를 포함한다. 부형제의 대표적인 예는 젤라틴, 카세인, 레시틴(포스파티드), 아카시아 검, 콜레스테롤, 트래거캔스, 스테아르산, 염화벤잘코늄, 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로골 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예를 들어, 세토마크로골 1000과 같은 마크로골 에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어, 구매가능한 TWEENS™, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 소듐 도데실 설페이트, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 비정질 셀룰로오스, 마그네슘 알루미네이트 실리케이

트, 트라이에탄올아민, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴록사머, 티록사폴 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함한다. 이들 부형제의 대부분은 미국 약학회(American Pharmaceutical Association) 및 영국 약사회(Pharmaceutical Society of Great Britain)에 의해 간행된 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, the Pharmaceutical Press, 1986]에 상세히 기재되어 있다. 표면 개질제는 구매가능하고/하거나 당업계에 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 둘 이상의 표면 개질제가 조합되어 사용될 수 있다.

[0083] 특히 바람직한 표면 개질제는 폴리비닐피롤리돈; 티록사폴; 폴록사머, 예컨대 BASF로부터 입수가능한 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체인 PLURONIC™ F68, F108 및 F127; 폴록사민, 예컨대 BASF로부터 입수가능한 에틸렌다이아민에 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드를 순차적으로 첨가하여 얻은 4작용성 블록 공중합체인 TETRONIC™ 908 (T908); 덱스트란; 레시틴; Cytec Industries로부터 입수가능한 소듐 설포석신산의 다이옥틸 에스테르인 Aerosol OT™ (AOT); DuPont으로부터 입수가능한 소듐 라우릴 설페이트인 DUPONOL™ P; Rohm 및 Haas로부터 입수가능한 알킬 아릴 폴리에테르 설포네이트인 TRITON™ X-200; ICI Speciality Chemicals로부터 입수가능한 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르인 TWEEN™ 20, 40, 60 및 80; 지방산의 소르비탄 에스테르인 SPAN™ 20, 40, 60 및 80; Hercules, Inc.로부터 입수가능한 지방산의 소르비탄 에스테르인 ARLACEL™ 20, 40, 60 및 80; Union Carbide로부터 입수가능한 폴리에틸렌 글리콜인 CARBOWAX™ 3550 및 934; Croda Inc.로부터 입수가능한 수크로스 스테아레이트와 수크로스 다이스테아레이트의 혼합물인 CRODESTA™ F110; Croda, Inc로부터 입수가능한 CRODESTA™ SL-40; 헥실데실 트라이메틸 암모늄 클로라이드(CTAC); 소 혈청 알부민 및 $C_{18}H_{17}CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$인 SA90HCO를 포함한다. 특히 유용한 것으로 밝혀진 표면 개질제는 티록사폴 및 폴록사머, 바람직하게는 Pluronic™ F108 및 Pluronic™ F68을 포함한다.

[0084] Pluronic™ F108은 폴록사머 338에 해당하며, 일반적으로 화학식 $HO[CH_2CH_2O]_x[CH(CH_3)CH_2O]_y[CH_2CH_2O]_zH$ (여기서, x, y 및 z의 평균값은 각각 128, 54 및 128임)에 따르는 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체이다. 폴록사머 338의 다른 시판 명칭은 Hodag로부터 입수가능한 Hodag NONIONIC™ 1108-F, 및 ICI Americas로부터 입수가능한 SYNPERONIC™ PE/F108이다.

[0085] 팔리페리돈 팔미테이트 및 표면 개질제의 최적의 상대적인 양은 다양한 파라미터에 따라 달라진다. 표면 개질제의 최적량은, 예를 들어 선택된 특정 표면 개질제, 표면 개질제가 미셀을 형성하는 경우 표면 개질제의 임계 미셀 농도, 항정신병제의 표면적 등에 따라 달라질 수 있다. 특정 표면 개질제는 바람직하게는 팔리페리돈 팔미테이트의 표면적 1 제곱미터당 약 0.1 내지 약 1 mg의 양으로 존재한다. PLURONIC™ F108을 표면 개질제로 사용하는 팔리페리돈 팔미테이트(9-하이드록시리스페리돈 팔미테이트)의 경우, 두 성분의 상대적인 양(w/w)은 대략 6:1인 것이 바람직하다.

[0086] 본 발명의 입자는 팔리페리돈 팔미테이트를 액체 분산 매질에 분산시키는 단계 및 분쇄 매질의 존재 하에 기계적 수단을 적용하여 항정신병제의 입자 크기를 유효 평균 입자 크기로 감소시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 입자는 표면 개질제의 존재 하에서 크기가 감소될 수 있다. 대안적으로, 입자는 마쇄 후 표면 개질제와 접촉될 수 있다.

[0087] 본 명세서에 기재된 입자를 제조하기 위한 일반적인 절차는 (a) 팔리페리돈 팔미테이트를 얻는 단계; (b) 팔리페리돈 팔미테이트를 액체 매질에 첨가하여 프리믹스를 형성하는 단계; 및 (c) 프리믹스를 분쇄 매체의 존재 하에 기계적 수단에 적용하여 유효 평균 입자 크기를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0088] 팔리페리돈 팔미테이트는 당업계에 공지된 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 팔리페리돈 팔미테이트의 입자 크기는 체 분석에 의해 결정할 때 약 100 μm 미만인 것이 바람직하다. 팔리페리돈 팔미테이트의 입자 크기가 약 100 μm 초과인 경우, 팔리페리돈 팔미테이트의 입자 크기를 100 μm 미만으로 감소시키는 것이 바람직하다.

[0089] 이어서, 팔리페리돈 팔미테이트가 본질적으로 불용성인 액체 매질에 팔리페리돈 팔미테이트를 첨가하여 프리믹스를 형성할 수 있다. 액체 매질 중의 팔리페리돈 팔미테이트의 농도(중량 대비 중량 백분율)는 광범위하게 변할 수 있으며 선택된 표면 개질제 및 다른 요인에 따라 좌우된다. 조성물 중의 팔리페리돈 팔미테이트의 적합한 농도는 약 0.1% 내지 약 60%로 다양하며, 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 30%이고, 더욱 바람직하게는 대략 7% (w/v)이다. PP1M의 경우, 약 100 mg eq.의 팔리페리돈/mL 또는 약 156 mg의 팔리페리돈 팔미테이트/mL의 농도를 사용하는 것이 현재 바람직하다. PP3M의 경우, 약 200 mg eq.의 팔리페리돈/mL 또는 약 312 mg의 팔리페리돈 팔미테이트/mL의 농도를 사용하는 것이 현재 바람직하다. PP6M의 경우, 약 200 mg eq.의 팔리페리돈/mL 또는 약 312 mg의 팔리페리돈 팔미테이트/mL의 농도를 사용하는 것이 현재 바람직하다.

[0090] 더욱 바람직한 절차는 기계적 수단을 적용하여 유효 평균 입자 크기를 감소시키기 전에 프리믹스에 표면 개질제

를 첨가하는 것을 포함한다. 표면 개질제의 농도(중량 대비 중량 백분율)는 약 0.1% 내지 약 90%로 다양할 수 있으며, 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 80%이고, 더욱 바람직하게는 대략 7% (w/v)이다.

[0091] 프리믹스는 기계적 수단을 적용하여 분산액에서의 유효 평균 입자 크기를 원하는 입자 크기로 줄임으로써 직접 사용될 수 있다. 프리믹스는 볼 밀이 마쇄를 위해 사용될 경우 직접 사용되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 항정신병제 및 선택적으로 표면 개질제는 균질한 분산이 달성될 때까지, 예를 들어 롤러 밀 또는 코울스(Cowles) 유형 혼합기와 같은 적합한 교반을 사용하여 액체 매질 중에 분산될 수 있다.

[0092] 항정신병제의 유효 평균 입자 크기를 감소시키기 위해 적용되는 기계적 수단은 편리하게는 분산 밀 형태를 취할 수 있다. 적합한 분산 밀은 볼 밀, 마쇄 밀(attritor mill), 진동 밀, 유성형 밀, 매질 밀(media mill), 예컨대 샌드 밀 및 비드 밀을 포함한다. 매질 밀은 입자 크기의 원하는 감소를 제공하기 위해 필요한 상대적으로 짧은 밀링 시간으로 인해 바람직하다. 매질 밀링의 경우, 일부 실시 형태에서, 프리믹스의 겉보기 점도는 바람직하게는 약 0.1 Pa·s와 약 1 Pa·s 사이이다. 일부 실시 형태에서, 볼 밀링의 경우, 프리믹스의 겉보기 점도는 바람직하게는 약 1 mPa와 약 100 mPa·s 사이이다.

[0093] 입자 크기 감소 단계를 위한 분쇄 매질은 바람직하게는 약 3 ㎜ 미만, 더욱 바람직하게는 약 1 ㎜ 미만의 평균 크기를 갖는 구형 또는 미립자 형태의 강성 매체로부터 선택될 수 있다. 이러한 매질은 바람직하게는 본 발명의 입자에 더 짧은 가공 시간을 제공하고 밀링 장비에 더 적은 마모를 부여할 수 있다. 분쇄 매질을 위한 재료의 선택은 중요하지 않은 것으로 여겨진다. 그러나, 마그네시아로 안정화된 약 95% ZrO, 규산지르코늄 및 유리 분쇄 매질이 약제학적 조성물의 제조에 허용가능한 입자를 제공한다. 또한, 중합체 비드, 스테인리스 강, 티타니아, 알루미나, 및 이트륨으로 안정화된 약 95% ZrO와 같은 다른 매질이 유용하다. 바람직한 분쇄 매질은 밀도가 약 2.5 g/㎤ 초과이고 마그네시아로 안정화된 약 95% ZrO 및 중합체 비드를 포함한다.

[0094] 마쇄 시간은 광범위하게 변할 수 있으며, 선택된 특정 기계적 수단 및 처리 조건에 따라 주로 좌우된다. 롤링 밀의 경우, 더 작은 크기의 입자에 대해 최대 2일 이상의 가공 시간이 필요할 수 있다.

[0095] 입자는 전형적으로 항정신병제를 현저하게 분해하지 않는 온도에서 크기가 감소된다. 약 30℃ 내지 약 40℃ 미만의 가공 온도가 대체적으로 바람직하다. 원하는 경우, 가공 장비가 통상적인 냉각 장비로 냉각될 수 있다. 방법은 주위 온도의 조건 하에서 그리고 밀링 공정에 안전하고 효과적인 가공 압력에서 편리하게 수행된다.

[0096] 표면 개질제가 프리믹스에 존재하지 않는 경우, 표면 개질제는 전형적으로 마쇄 후 분산액에, 예를 들어 상기에 프리믹스에 대해 기재된 바와 같은 양으로 첨가된다. 그 후, 분산액을, 예를 들어, 격렬하게 진탕하여 혼합할 수 있다. 선택적으로, 분산액은 예를 들어 초음파 전원을 사용하는 초음파 처리 단계를 거칠 수 있다.

[0097] 본 발명에 따른 수성 조성물은 현탁화제 및 완충제, 및 선택적으로 보존제 및 등장화제 중 하나 이상을 편리하게 추가로 포함한다. 특정 성분은 이들 작용제 중 둘 이상으로서 동시에 기능할 수 있으며, 예를 들어 방부제 및 완충제와 같이 거동하거나, 완충제 및 등장화제와 같이 거동할 수 있다.

[0098] 본 발명에 따른 수성 현탁액에 사용하기에 적합한 현탁화제(물리적 안정제로도 지칭됨)는 셀룰로오스 유도체, 예를 들어 메틸 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 키토산, 덱스트란, 젤라틴, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 폴리옥시프로필렌 에테르이다. 바람직하게는 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스는 약 0.5 내지 약 2%, 가장 바람직하게는 약 1% (w/v)의 농도로 사용된다.

[0099] 본 발명에 따른 수성 현탁액에 사용하기 위한 열거된 계면활성제로부터 바람직한 적합한 습윤제는 소르비탄 에스테르의 폴리옥시에틸렌 유도체, 예를 들어 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80, 레시틴, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 폴리옥시프로필렌 에테르, 소듐 데옥시콜레이트이다. 바람직하게는 폴리소르베이트 20은 약 0.5% 내지 약 3%, 더욱 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 2%, 가장 바람직하게는 약 1.1% (w/v)의 농도로 사용된다.

[0100] 적합한 완충제는 약산의 염이며 분산액을 약 pH 6.0 내지 염기성으로 만들기에 충분한 양으로 사용되어야 한다. 바람직하게는, pH는 약 6.0 내지 약 9.0의 범위; 또는 약 6.0 내지 약 8.0의 범위; 또는 약 6.5 내지 약 7.5이다. 예를 들어, pH는 약 6.0 내지 약 6.5의 범위; 또는 약 6.5 내지 약 7.0; 또는 약 7.0 내지 약 7.5; 또는 약 7.5 내지 약 8.0; 또는 약 8.0 내지 약 8.5; 또는 약 8.5 내지 약 9.0이다. 인산수소이나트륨(무수) (전형적으로 약 0.9%(w/v))과 인산이수소나트륨 1수화물(전형적으로 약 0.6%(w/v))의 혼합물을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 이러한 완충제는 또한 분산액을 등장성으로 만들고, 추가적으로, 그 안에 현탁된 에스테르의 응집이 덜 일어나도록 한다.

[0101] 방부제는 벤조산, 벤질 알코올, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 클로르부톨, 갈레이트, 하이드록시벤조에이트, EDTA, 페놀, 클로로크레졸, 메타크레졸, 염화벤제토늄, 미리스틸-감마-피콜리늄 클로라이드, 아세트산페닐수은 및 티메로살로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 항균제 및 항산화제이다. 특히, 이는 최대 약 2% (w/v), 바람직하게는 최대 약 1.5% (w/v)의 농도로 사용될 수 있는 벤질 알코올이다.

[0102] 등장화제는, 예를 들어 염화나트륨, 덱스트로스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 황산나트륨이다. 현탁액은 편리하게는 약 0% 내지 약 10% (w/v)의 등장화제를 포함한다. 만니톨은 약 0% 내지 약 7%의 농도로 사용될 수 있으나, 더욱 바람직하게는, 현탁된 에스테르의 응집을 방지하는 데 이온이 도움이 되는 것이 분명하기 때문에, 약 1% 내지 약 3% (w/v), 특히 약 1.5% 내지 약 2% (w/v)의 하나 이상의 전해질이 현탁액을 등장성으로 만드는 데 사용된다. 특히, 완충제의 전해질은 등장화제로 작용한다.

[0103] 주사용 제형에 특히 바람직한 특징은 그것이 투여될 수 있는 용이성과 관련된다. 특히 이러한 주사는 가능한 한 짧은 시간 내에 가능한 한 가는 바늘을 사용하여 실현 가능해야 한다. 이는 (예컨대 바이알로부터) 주사기에 쉽게 취해지고 가는 바늘을 통해 주사될 수 있는 소정의 점도를 유지함으로써 본 발명의 수성 현탁액을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, PP1M 점도는 실온에서 약 75 mPa·s 미만, 또는 약 60 mPa·s 미만이고, 23G, 1 인치 바늘, 또는 22G, 1½ 인치 바늘이 PP3M에 대해 전형적으로 사용되고, 22G, 1½ 인치 바늘, 또는 22G, 1 인치 바늘이 전형적으로 사용된다. 그리고 PP6M에 대해, 20G, 1½ 인치 바늘이 전형적으로 사용된다.

[0104] 이상적으로, 본 발명에 따른 수성 현탁액은 주사되는 부피를 최소로 유지하기 위해, 허용가능한 한 많은 팔리페리돈 팔미테이트 및 가능한 한 적은 다른 성분을 포함할 것이다

[0105] 특히 PP3M 또는 PP6M의 경우, 조성물은 (a) 약 200 내지 약 500 mg/mL의 팔리페리돈 팔미테이트; (b) 약 2 내지 약 25 mg/mL의 습윤제; (c) 약 2.5 내지 약 50 mg/mL의 하나 이상의 완충제; (d) 약 25 내지 약 150 mg/mL의 현탁화제; (e) 선택적으로 약 2% (w/v) 이하의 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물을 포함하거나 이로 본질적으로 이로 이루어진다. 전형적으로, PP3M 또는 PP6M 조성물은 약 6.0 내지 약 8.0의 pH, 바람직하게는 약 6.5 내지 약 7.5의 pH를 갖는다.

[0106] 다른 실시 형태에서, PP3M 또는 PP6M의 경우, 조성물은 (a) 약 250 내지 약 400 mg/mL의 팔리페리돈 팔미테이트; (b) 약 5 내지 약 20 mg/mL의 습윤제; (c) 약 5 내지 약 25 mg/mL의 하나 이상의 완충제; (d) 약 50 내지 약 100 mg/mL의 현탁화제; (e) 선택적으로 약 2% (w/v) 이하의 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물을 포함하거나 이로 본질적으로 이로 이루어진다.

[0107] 다른 실시 형태에서, PP3M 또는 PP6M의 경우, 조성물은 (a) 약 280 내지 약 350 mg/mL의 팔리페리돈 팔미테이트; (b) 약 8 내지 약 12 mg/mL의 습윤제; (c) 약 5 내지 약 15 mg/mL의 하나 이상의 완충제; (d) 약 65 내지 약 85 mg/mL의 현탁화제; (e) 선택적으로 약 2% (w/v) 이하의 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물을 포함하거나 이로 본질적으로 이로 이루어진다.

[0108] 소정의 실시 형태에서, PP3M 또는 PP6M 중의 활성 성분은 팔리페리돈 팔미테이트(약 312 mg/mL)이다. 소정의 실시 형태에서, PP3M 또는 PP6M 중의 비활성 성분은 폴리소르베이트 20(약 10 mg/mL), 폴리에틸렌 글리콜 4000 (약 75 mg/mL), 시트르산 1수화물(약 7.5 mg/mL), 인산이수소나트륨 1수화물(약 6 mg/mL), 수산화나트륨(약 5.4 mg/mL) 및 주사용수이다. 예시된 PP3M이 실시예 2에 개시되어 있다. 예시된 PP6M이 실시예 3에 개시되어 있다.

[0109] 특히, PP1M을 위한 조성물은 조성물의 총 부피를 기준으로 하는 중량으로: (a) 약 1% 내지 50% (w/v)의 팔리페리돈 팔미테이트; (b) 약 0.1% 내지 5% (w/v)의 습윤제; (c) 하나 이상의 완충제; (d) 약 0.1% 내지 약 5% (w/v)의 현탁화제; (e) 선택적으로 약 2% (w/v) 이하의 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물을 포함하거나 이로 본질적으로 이로 이루어질 것이다. 전형적으로, PP1M 조성물은 약 6.0 내지 약 8.0의 pH, 바람직하게는 약 6.5 내지 약 7.5의 pH를 갖는다.

[0110] 조성물 PP1M은 바람직하게는 조성물의 총 부피를 기준으로 하는 중량으로: (a) 약 2% 내지 40% (w/v)의 팔리페리돈 팔미테이트; (b) 약 0.25% 내지 3% (w/v)의 습윤제; (c) 하나 이상의 완충제; (d) 약 0.25% 내지 약 3% (w/v)의 현탁화제; (e) 선택적으로 약 2% (w/v) 이하의 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물을 포함하거나 이로 본질적으로 이로 이루어질 것이다.

[0111] PP1M을 위한 조성물은 더욱 바람직하게는 조성물의 총 부피를 기준으로 하는 중량으로: (a) 약 3% 내지 20% (w/v)의 팔리페리돈 팔미테이트; (b) 약 0.5% 내지 2% (w/v)의 습윤제; (c) 하나 이상의 완충제; (d) 약 0.5%

내지 약 2% (w/v)의 현탁화제; (e) 선택적으로 약 2% (w/v) 이하의 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물을 포함하거나 이로 본질적으로 이로 이루어질 것이다.

[0112] 특히 PP1M의 경우, 조성물은 (a) 약 50 내지 약 250 mg/mL의 팔리페리돈 팔미테이트; (b) 약 2 내지 약 25 mg/mL의 습윤제; (c) 약 2.5 내지 약 50 mg/mL의 하나 이상의 완충제; (d) 약 5 내지 약 75 mg/mL의 현탁화제; (e) 선택적으로 약 2% (w/v) 이하의 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물을 포함하거나 이로 본질적으로 이로 이루어진다.

[0113] 다른 실시 형태에서, PP1M의 경우, 조성물은 (a) 약 100 내지 약 200 mg/mL의 팔리페리돈 팔미테이트; (b) 약 5 내지 약 20 mg/mL의 습윤제; (c) 약 5 내지 약 25 mg/mL의 하나 이상의 완충제; (d) 약 10 내지 약 50 mg/mL의 현탁화제; (e) 약 2% (w/v) 이하의 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물을 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어진다.

[0114] 다른 실시 형태에서, PP1M의 경우, 조성물은 (a) 약 140 내지 약 180 mg/mL의 팔리페리돈 팔미테이트; (b) 약 8 내지 약 16 mg/mL의 습윤제; (c) 약 5 내지 약 15 mg/mL의 하나 이상의 완충제; (d) 약 20 내지 약 40 mg/mL의 현탁화제; (e) 선택적으로 약 2% (w/v) 이하의 방부제; 및 (f) 100%가 되도록 하는 적당량의 물을 포함하거나 이로 본질적으로 이로 이루어진다.

[0115] 가장 바람직하게는, PP1M 중의 활성 성분은 팔리페리돈 팔미테이트(약 156 mg/mL)이다. 가장 바람직하게는, PP1M 중의 비활성 성분은 폴리소르베이트 20(약 12 mg/mL), 폴리에틸렌 글리콜 4000(약 30 mg/mL), 시트르산 1수화물(약 5 mg/mL), 인산이수소나트륨 1수화물(약 2.5 mg/mL), 무수 인산수소이나트륨(약 5 mg/mL), 수산화나트륨(약 2.84 mg/mL) 및 주사용수이다. 예시된 PP1M이 실시예 1에 개시되어 있다.

[0116] 바람직하게는, 수성 현탁액은 멸균 조건 하에서 제조될 것이고, 방부제가 사용되지 않을 것이다. 팔리페리돈 팔미테이트를 무균적으로 제조하기 위한 적절한 방법은 본 명세서에 참고로 포함된 국제특허 공개 WO 2006/114384호에 기재되어 있다.

[0117] 바람직한 수성 투여 형태는, 폴리소르베이트 20, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 시트르산 1수화물, 무수 인산수소이나트륨, 인산이수소나트륨 1수화물, 수산화나트륨, 및 주사용수인 비활성 성분을 함유한다.

[0118] 용량 또는 투여량은 전형적으로 팔리페리돈 팔미테이트의 밀리그램(mg)으로서 표현된다.

[0119] 6개월 간격 투약과 관련하여, 팔리페리돈 팔미테이트 투약은 또한 팔리페리돈의 mg 당량(mg eq.)으로 표현될 수 있으며, 약 1092 및 1560 mg의 팔리페리돈 팔미테이트는 각각 약 700 및 1000 mg eq.의 팔리페리돈과 동등하다. 6개월 투약의 경우, 환자에게 약 700 mg eq. 내지 약 1000 mg eq.의 팔리페리돈 또는 약 1092 mg 내지 약 1560 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 것이 바람직하다.

[0120] 3개월 간격 투약과 관련하여, 팔리페리돈 팔미테이트 투약은 또한 팔리페리돈의 mg 당량(mg eq.)으로 표현될 수 있으며, 약 273, 410, 546, 및 819 mg의 팔리페리돈 팔미테이트는 각각 약 175, 263, 350, 및 525 mg eq.의 팔리페리돈과 동등하다. 3개월 투약의 경우, 환자에게 약 175 mg eq. 내지 약 525 mg eq.의 팔리페리돈 또는 약 273 mg 내지 약 819 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 것이 바람직하다.

[0121] 1개월 간격 투약과 관련하여, 팔리페리돈 팔미테이트 투약은 또한 팔리페리돈의 mg 당량(mg eq.)으로 표현될 수 있으며, 약 39, 78, 117, 156, 및 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트는 각각 약 25, 50, 75, 100 및 150 mg eq.의 팔리페리돈과 동등하다. 1개월 투약의 경우, 환자에게 약 25 mg eq. 내지 약 150 mg eq.의 팔리페리돈 또는 약 39 mg 내지 약 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트; 또는 약 100 mg eq. 내지 약 150 mg eq.의 팔리페리돈 또는 약 156 mg 내지 약 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트, 예컨대 약 156 mg의 팔리페리돈 팔미테이트 또는 약 234 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 것이 바람직하다.

[0122] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "항정신병제" 또는 "항정신병 약물"은 정신병적 장애를 갖는 사람에서 정신병의 증상을 감소 또는 개선하는 데 사용되는 임의의 약물을 의미한다.

[0123] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "정신과 환자"는 "정신 장애"에 대한 치료, 또는 실험의 대상이었던 인간을 지칭하며, "정신 질환"은 문헌[the Diagnostic and Statistical Manual Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association (APA)]에 제공되어 있는 것들을 지칭한다. 당업자는 팔리페리돈 에스테르(예컨대 팔리페리돈 팔미테이트)가 리스페리돈의 모든 알려진 용도를 위하여 정신과 환자에게 투여될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 정신 장애는 조현병; 양극성 장애, 또는 정신병, 공격적 행동, 불안 또는 우울증이 나타나는 다른 질병 상태를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. DSM-5에 기술된 바와 같이, 조현병은 조현병, 조현정동 장

애 및 조현형 장애를 특징으로 하는 병태를 지칭한다. 양극성 장애는 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애를 비롯한 양극성 장애를 특징으로 하는 병태를 지칭한다. DSM은 미국 정신과 협회의 명명법 및 통계에 대한 태스크포스(Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association)에서 작성하였으며, 진단 범주에 대한 명확한 설명을 제공한다. 정신병이거나 정신병적 특징과 관련될 수 있는 병적 심리 상태에는 DSM에서 특성화된 하기 장애가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 5th Ed. (2013)]. 숙련자는 병적 심리 상태에 대한 대안적인 명명법, 질병분류, 및 분류 체계가 존재하며 이러한 체계는 의학 과학적 진보에 따라 발전함을 인식할 것이다. 치료될 수 있는 병적 심리 상태의 예에는 다음이 포함되지만 이로 한정되지는 않는다: 경도 지적 장애, 중등도 지적 장애, 중증 지적 장애, 최고도 지적 장애, 중증도 불특정 지적 장애, 자폐 장애, 레트(Rett's) 장애, 아동기 붕괴성 장애, 아스퍼거 장애, 달리 특정되지 않은 전반적 발달 장애, 주의력-결핍/과잉 행동 장애 복합형, 주의력-결핍/과잉 행동 장애 주의력 결핍 우세형, 주의력-결핍/과잉 행동 장애 과잉 행동-충동 우세형, 주의력-결핍/과잉 행동 장애 NOS, 품행 장애 (아동기-발병형 및 청소년형), 적대적 반항 장애, 달리 특정되지 않은 파괴적 행동 장애 고립 공격형, 품행 장애 감별불능형, 뚜렛(Tourette's) 장애, 만성 운동 또는 음성 틱 장애, 일시적 틱 장애, 틱 장애 NOS, 알코올 중독 섬망, 알코올 금단 섬망, 알코올-유발 지속성 치매, 망상을 동반하는 알코올-유발 정신병적 장애, 환각을 동반하는 알코올-유발 정신병적 장애, 암페타민 또는 유사하게 작용하는 교감신경흥분제 중독, 암페타민 또는 유사하게 작용하는 교감신경흥분제 섬망, 망상을 동반하는 암페타민 또는 유사하게 작용하는 교감신경흥분제 유발 정신병, 환각을 동반하는 암페타민 또는 유사하게 작용하는 교감신경흥분제 유발 정신병, 망상을 동반하는 대마초-유발 정신병적 장애, 환각을 동반하는 대마초-유발 정신병적 장애, 코카인 중독, 코카인 중독 섬망, 망상을 동반하는 코카인-유발 정신병적 장애, 환각을 동반하는 코카인-유발 정신병적 장애, 환각제 중독, 환각제 중독 섬망, 망상을 동반하는 환각제-유발 정신병적 장애, 망상을 동반하는 환각제-유발 정신병적 장애, 환각제-유발 기분 장애, 환각제-유발 불안 장애, 달리 특정되지 않은 환각제-관련 장애, 흡입제 중독, 흡입제 중독 섬망, 흡입제-유발 지속성 치매, 망상을 동반하는 흡입제-유발 정신병적 장애, 환각을 동반하는 흡입제-유발 정신병, 흡입제-유발 기분 장애, 흡입제-유발 불안 장애, 달리 특정되지 않은 흡입제-관련 장애, 오피오이드 중독 섬망, 망상을 동반하는 오피오이드-유발 정신병적 장애, 오피오이드 중독 섬망, 환각을 동반하는 오피오이드-유발 정신병적 장애, 오피오이드-유발 기분 장애, 펜시클리딘(PCP) 또는 유사하게 작용하는 아릴사이클로헥실아민 중독, 펜시클리딘(PCP) 또는 유사하게 작용하는 아릴사이클로헥실아민 중독 섬망, 망상을 동반하는 펜시클리딘(PCP) 또는 유사하게 작용하는 아릴사이클로헥실아민 유발 정신병적 장애, 환각을 동반하는 펜시클리딘(PCP) 또는 유사하게 작용하는 아릴사이클로헥실아민 유발 정신병적 장애, 펜시클리딘(PCP) 또는 유사하게 작용하는 아릴사이클로헥실아민 기분 장애, 펜시클리딘(PCP) 또는 유사하게 작용하는 아릴사이클로헥실아민 유발 불안 장애, 달리 특정되지 않은 펜시클리딘(PCP) 또는 유사하게 작용하는 아릴사이클로헥실아민 관련 장애, 진정제, 수면제 또는 항불안제 중독, 진정제, 수면제 또는 항불안제 중독 섬망, 진정제, 수면제 또는 항불안제 금단 섬망, 진정제, 수면제 또는 항불안제 유발 지속성 치매, 망상을 동반하는 진정제, 수면제 또는 항불안제-유발 정신병적 장애, 환각을 동반하는 진정제, 수면제 또는 항불안제-유발 정신병적 장애, 진정제, 수면제 또는 항불안제-유발 기분 장애, 진정제, 수면제 또는 항불안제-유발 불안 장애, 기타(또는 상세불명) 물질 중독, 기타(또는 상세불명) 물질-유발 섬망, 기타(또는 상세불명) 물질-유발 지속성 치매, 망상을 동반하는 기타(또는 상세불명) 물질-유발 정신병적 장애, 환각을 동반하는 기타(또는 상세불명) 물질-유발 정신병적 장애, 기타(또는 상세불명) 물질-유발 기분 장애, 기타(또는 상세불명) 물질-유발 불안 장애, 달리 특정되지 않은 기타(또는 상세불명) 물질 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애, 범불안 장애, 달리 특정되지 않은 불안 장애, 신체 이형 장애, 건강염려증(또는 건강염려성 신경증), 신체화 장애, 감별불능 신체형 장애, 달리 특정되지 않은 신체형 장애, 간헐적 폭발성 장애, 병적 도벽, 병적 도박, 방화벽, 발모벽, 및 달리 특정되지 않은 충동 조절 장애, 조현형 장애, 조현정동 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 망상을 동반하는 일반적인 의학적 상태로 인한 정신병적 장애, 환각을 동반하는 일반적인 의학적 상태로 인한 정신병적 장애, 달리 특정되지 않은 정신병적 장애, 정신병적 특징이 없는 중증의 단일 에피소드의 주요 우울증, 정신병적 특징이 없는 중증의 재발성 주요 우울증, 정신병적 특징이 없는 중증의 혼합형 양극성 장애, 정신병적 특징이 있는 중증의 혼합형 양극성 장애, 정신병적 특징이 없는 중증의 조증성 양극성 장애, 정신병적 특징이 있는 중증의 조증성 양극성 장애, 정신병적 특징이 없는 중증의 우울증성 양극성 장애, 정신병적 특징이 있는 중증의 우울증성 양극성 장애, 양극성 장애 II형, 달리 특정되지 않은 양극성 장애, 편집성 인격 장애, 조현성 인격 장애, 조현형 인격 장애, 반사회적 인격 장애, 및 경계성 인격 장애.

[0124] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 치료 중인 질환 또는 장애의 증상의 완화를 포함하는, 연구자, 의사 또는 기타 임상의에 의해 모색되고 있는 인간에서의 생물학적 또는 의약적 반응을 야기

하는 활성 화합물 또는 약제학적 작용제의 양을 의미한다.

[0125] 질환 치료의 숙련자는 상기에 열거된 질환의 치료를 위해 투여할 팔리페리돈의 유효량을 결정할 수 있다. 예로서, 정신 장애의 치료를 위한 팔리페리돈의 유효량은 일일 약 0.01 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 체중일 것이다. 반년(semi-annual) 투약의 경우, 환자에게 약 700 mg eq. 내지 약 1000 mg eq.의 팔리페리돈 또는 약 1092 mg 내지 약 1560 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 것이 바람직하다. 팔리페리돈 팔미테이트의 양은 팔미트산 모이어티가 에스테르로부터 제거된 후 팔리페리돈의 등가 용량을 제공하기에 충분한 양으로 제공된다(예를 들어, 1560 mg은 팔리페리돈 1000 mg에 상응함). 6개월 투약의 경우, 환자에게 약 700 mg eq. 내지 약 1000 mg eq.의 팔리페리돈 또는 약 1092 mg 내지 약 1560 mg의 팔리페리돈 팔미테이트를 투여하는 것이 바람직하다.

[0126] 하기 실시예는 본 개시내용에 기재된 개념들 중 일부를 예시하기 위해 제공된다. 실시예는 소정의 실시 형태를 설명하는 것으로 간주되지만, 본 명세서에 기재된 더 일반적인 실시 형태를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 하기의 비제한적인 실시예는 본 발명을 추가로 뒷받침하기 위해 제공된다. 달리 언급되지 않는 한, 실시예 4 내지 실시예 9에서 PP1M, PP3M 및 PP6M에 대한 언급은 실시예 1(PP1M), 실시예 2(PP3M) 및 실시예 3(PP6M)에 기재된 제형을 지칭한다.

[0127] **실시예 1: 1개월 서방형 제형 (PP1M)**

[0128] 하기 표 2는 근육내(IM) 주사에 적합한 100 mg/mL eq. 팔리페리돈의 예시적인 1개월 서방형 제형(PP1M)을 포함한다.

[0129] [표 2]

PP1M

성분	농도(mg/mL)
팔리페리돈 팔미테이트	156
폴리소르베이트 20	12
폴리에틸렌 글리콜 4000[1]	30
시트르산 1 수화물	5
무수 인산수소이나트륨	5
인산이수소나트륨 1수화물	2.5
수산화나트륨	2.84
주사용수	1000 μL 가 되도록 하는 적당량

[0130]

[0131] PP1M은, 다양한 부피의 100 mg/mL eq. 벌크 현탁액을 주사기에 충전하여 얻은 25 mg eq. 내지 150 mg eq. 범위의 투여량 강도로, 사전 충전된 주사기에 제공될 수 있다. 표 3은 주사기 크기 및 공칭 충전 부피를 포함한 다양한 투여량 강도를 나타낸다.

[0132] [표 3]

주사기 크기 및 충전 부피에 따른 PP1M 투여량 강도

강도 (mg)	주사기 크기	공칭 충전 부피 (mL)
eq. 25	0.5 mL	0.250
eq. 50	0.5 mL	0.500
eq. 75	1 mL 롱(long)	0.750
eq. 100	1 mL 롱	1.000
eq. 125	2.25 mL	1.250
eq. 150	2.25 mL	1.500

[1] PEG 400 또는 MacroGol 4000 과 동등함

[0133]

[0134] 표 4는 PP1M을 포장하는 데 사용되는 주사기 구성요소를 기술한다.

[0135] [표 4]

PP1M 을 위한 주사기 구성요소

성분	설명
주사기 배럴	0.5 mL, 1 mL 롱 또는 2.25 mL 크기의, 일체형 루어 락(Luer Lock)을 갖는 투명한 환형 올레핀 공중합체(COC)
팁 캡	브로모부틸 고무, 짙은 회색
플런저 스토퍼	FluroTec© 코팅된 브로모부틸 고무, 짙은 회색 (0.5 mL 주사기 및 1 mL 롱 주사기에 사용되는 1 mL 롱; 2.25 mL 주사기에 사용되는 1 내지 3 mL)

[0136]

[0137] **실시예 2: 3개월 서방형 제형 (PP3M)**

[0138] 하기 표 5는 근육내(IM) 주사에 적합한 200 mg/mL eq. 팔리페리돈의 예시적인 3개월 서방형 제형(PP3M)을 포함한다.

[0139] [표 5]

PP3M

성분	농도(mg/mL)
팔리페리돈 팔미테이트	312
폴리소르베이트 20	10
폴리에틸렌 글리콜 4000	75
시트르산 1 수화물	7.5
인산이수소나트륨 1수화물	6
수산화나트륨	5.4
주사용수	1 mL 가 되도록 하는 적당량

[0140]

[0141] PP3M은, 다양한 부피의 200 mg/mL eq. 벌크 현탁액을 주사기에 충전하여 얻은 175 mg eq. 내지 525 mg eq. 범위의 투여량 강도로, 사전 충전된 주사기에 제공될 수 있다. 표 6은 주사기 크기 및 공칭 충전 부피를 포함한 다양한 투여량 강도를 나타낸다.

[0142] [표 6]

주사기 크기 및 충전 부피에 따른 PP3M 투여량 강도

팔리페리돈 팔미테이트로서의 용량 (mg)	팔리페리돈으로서의 용량 당량 (mg)	주사기 크기	공칭 충전 부피 (mL)
273	175	1 mL 롱	0.875
410	263	2.25 mL	1.315
546	350	2.25 mL	1.750
819	525	2.8 mL	2.625

[0143]

[0144] 표 7은 PP3M을 포장하는 데 사용되는 주사기 구성요소를 기술한다.

[0145] [표 7]

PP3M 을 위한 주사기 구성요소

성분	설명
주사기 배럴	1 mL 롱, 2.25 mL 또는 2.8 mL 크기의, 일체형 루어 락을 갖는 투명한 환형 올레핀 공중합체(COC)
팁 캡	브로모부틸 고무, 짙은 회색
플런저 스토퍼	FluroTec© 코팅된 브로모부틸 고무, 짙은 회색 (1 mL 롱 주사기에 사용되는 1 mL 롱; 및 2.25 mL 주사기 및 2.8 mL 주사기에 사용되는 1 내지 3 mL)

[0146]

[0147] **실시예 3: 6개월 서방형 제형 (PP6M)**

[0148] 하기 표 8은 근육내(IM) 주사에 적합한 200 mg/mL eq. 팔리페리돈 팔미테이트의 예시적인 6개월 서방형 제형(PP6M)을 포함한다.

[0149] [표 8]

PP6M

성분	농도(mg/mL)	단위 용량 (3.5 mL 용량 중 mg/주사)	단위 용량 (5.0 mL 용량 중 mg/주사)
팔리페리돈 팔미테이트	312	1092	1560
폴리소르베이트 20	10	35	50
폴리에틸렌 글리콜 4000	75	262.5	375
시트르산 1 수화물	7.5	26.25	37.5
인산이수소나트륨 1수화물	6	21	30
수산화나트륨	5.4	18.9	27
주사용수	1.0 mL 가 되도록 하는 적당량	3.5 mL 가 되도록 하는 적당량	5.0 mL 가 되도록 하는 적당량

[0150]

[0151] PP6M은, 다양한 부피의 200 mg/mL eq. 벌크 현탁액을 주사기에 충전하여 얻은 700 mg eq. 내지 1000 mg eq. 범위의 투여량 강도로, 사전 충전된 주사기에 제공될 수 있다. 표 9는 주사기 크기 및 공칭 충전 부피를 포함한

다양한 투여량 강도를 나타낸다.

[0152] [표 9]

주사기 크기 및 충전 부피에 따른 **PP6M** 투여량 강도

팔리페리돈 팔미테이트로서의 용량 (mg)	팔리페리돈으로서의 용량 당량 (mg)	주사기 크기	공칭 충전 부피 (mL)
1092	700	5 mL	3.5
1560	1000	5 mL	5.0

[0153]

[0154] 표 10은 6개월 서방형 제형을 포장하는 데 사용되는 주사기 구성요소를 기술한다.

[0155] [표 10]

PP6M 을 위한 주사기 구성요소

성분	설명
주사기 배럴	일체형 루어 락을 갖는 투명한 환형 올레핀 공중합체(COC)
팁 캡	브로모부틸 고무
플런저 스토퍼	브로모부틸 고무
플런저 로드	폴리프로필렌
백스톱 (일명 핑거 플랜지)	호모폴리프로필렌

[0156]

[0157] **실시예 4: 팔리페리돈 팔미테이트 6개월 제형의 이중-맹검, 무작위 배정, 활성-대조군, 병렬-그룹 연구**

[0158] *연구 설계*

[0159] 무작위 배정, 이중-맹검, 활성-대조군, 다기관, 중재, 병렬-그룹 비열등성 연구. 연구 설계의 흐름도가 **도 1**에 도시되어 있다. 재발 없이 진행된 적격한 모든 대상체는 스크리닝 단계(최대 28일), PP1M 또는 PP3M을 사용한 1회 주사 주기를 포함하는 유지 단계(따라서 1개월 또는 3개월의 단계 기간 생성), 및 이중-맹검 단계(12개월)에 참여하였다. 이중-맹검 단계는 PP3M(활성 대조군)의 4회 주사 주기, 또는 PP6M(위약을 번갈아 사용하는 연구 약물)의 2회 주사 주기를 포함하도록 설계되었다.

[0160] 유지 단계 전에, 일부 대상체는 이전에 시작했지만 아직 안정화되지 않은 경구용 항정신병제, 주사용 리스페리돈 또는 PP1M에 대한 연구에 참여한 경우 PP1M을 1 내지 5회 주사하는 전환 단계에 참여하였다. 조합된 전환 및 유지 단계는 이하에서 오픈-라벨(Open-Label) 단계로 지칭된다.

[0161] 무작위 배정: 702명의 대상체를 PP3M(n=224) 또는 PP6M(n=478) 치료 그룹에 1:2 비율로 무작위 배정하였다. 무작위 배정은 연구 센터에 의해 그리고 유지 용량 수준(중간 또는 높음)에 의해 계층화되었다.

[0162] 효능에 대한 1차 분석 모집단: 적어도 1회 용량의 이중-맹검 연구 약물을 받은 모든 무작위 배정된 대상체로서 정의되는, 이중-맹검 치료 의향(Double-blind Intent-to-Treat (DB ITT)) 분석 세트.

[0163] 1차 효능 변수: 카플란-마이어 누적 생존 추정치에 기초하여 12개월 이중-맹검 단계 종료 시 재발하지 않은 대상체의 백분율.

[0164] 효능에 대한 추가 분석 모집단: 적어도 1회 용량의 이중-맹검 연구 약물을 받았고 주요 프로토콜 위반, 즉 의도된 연구 모집단의 위반, 치료 할당 오류 또는 제외된 약물 사용과 같은 효능에 영향을 미칠 수 있는 주요 프로토콜 일탈이 없는 모든 무작위 배정된 대상체로 정의되는, 프로토콜별(Per-protocol) 분석 세트.

[0165] 안전성에 대한 분석 모집단: DB ITT와 동일함.

[0166] 계획된 표본 크기: 연구의 이중-맹검 단계에 대한 표본 크기는 1차 종점에 대해 최소 80% 검정력을 제공하기 위한 결정에 기초하여 549명의 무작위 배정된 대상체였다. 표본 크기 결정은 PP3M 그룹에서 예상된 생존율(12개월에 재발 없이 유지된 대상체의 백분율)이 85%이고, 단측 유의성 수준이 2.5%이어야 한다는 가정을 포함한다. 이러한 가정을 고려하면, 1:2 비(PP3M:PP6M)로 무작위 배정된 549명의 대상체는 12개월에서 재발 없이 유지된 대상체의 백분율에 대해 PP6M이 10%의 비열등성 마진으로 PP3M보다 나쁘지 않다는 것을 80% 검정력으로 입증해야 했다.

[0167] *1차 목적*

[0168] 1차 효능 목적은 PP1M(100 또는 150 mg eq.) 또는 PP3M(350 또는 525 mg eq.)의 상응하는 용량으로 이전에 안정화된 조현병 대상체에서 재발을 방지하는 데 대해 PP6M(700 또는 1000 mg eq.)의 단일 투여로 이루어진 주사

주기가 PP3M(350 또는 525 mg eq.)의 2회 순차적으로 투여된 주사보다 덜 효과적이지 않음을 입증하는 것이다.

[0169] *대상체 및 치료 정보*

[0170] 연구에는 20개국 126개 사이트에서 841명의 대상체가 등록하였다. 이들 중, 702명의 대상체가 1:2 비율(PP3M에 224명 및 PP6M에 478명)로 2개의 치료 그룹 중 하나에 무작위 배정되었다. DB ITT 모집단의 702명의 대상체 중, 23명의 대상체가 프로토콜별 모집단에서 제외되었으며, 프로토콜별 분석 세트에 포함된 대상체의 수는 PP3M 및 PP6M 치료 그룹에 대해 각각 217명 및 462명이다. DB ITT 분석 세트에서, 대상체의 521명(74.2%)은 백인이었고, 480명(68.4%)은 남성이었다. 평균(SD) 연령은 40.8(11.53)세였으며, 18 내지 69세의 범위였다.

[0171] 702명의 무작위 배정된 대상체 중, 571명(81.3%)의 대상체가 재발 사건 없이 12개월 이중-맹검 단계를 완료하였고, 47명(6.7%)의 대상체가 재발 사건을 겪음으로써 이중-맹검 단계를 완료하였다. 철회 사유는 '대상체에 의한 철회(Withdrawal by subject)'가 54명(7.7%)의 대상체로 가장 빈번하였다.

[0172] *효능*

[0173] 1차 효능 종점은 카플란-마이어 12개월 누적 생존 추정치에 기초하여 12개월 이중-맹검 단계 종료 시 재발하지 않은 대상체의 백분율이었다. 통계학적 분석 시험을 양측 0.05 유의성 수준에서 수행하였다.

[0174] *1차 효능 종점*

[0175] DB ITT 모집단에서, PP3M 그룹에서 11명(4.9%)의 대상체 및 PP6M 그룹에서 36명(7.5%)의 대상체가 12개월 이중-맹검 단계 동안 재발 사건을 경험하였다. 재발 없이 유지된 대상체의 백분율에 있어서 치료 그룹들(PP6M-PP3M) 사이의 추정된 차이(95% CI)는 -2.9%(-6.8%, 1.1%)이다. 95% 신뢰 구간의 하한은 -10%의 사전-명시된 비열등성 마진보다 크므로, PP6M이 PP3M에 대해 비열등한 것으로 선언될 수 있다(**도 2**).

[0176] 프로토콜별 분석 모집단에서, PP3M 그룹에서 10명(4.6%)의 대상체 및 PP6M 그룹에서 35명(7.6%)의 대상체가 이중-맹검 단계 동안 재발 사건을 경험하였다. 결과는 DB ITT 분석 모집단에 대해 얻은 결과와 유사하여, PP6M이 PP3M에 대해 비열등함을 추가로 확인하였다(**도 3**).

[0177] 이중-맹검 단계에서 철회한 대상체에 대한 추적(follow-up) 단계 동안 수집된 데이터를 포함하여 1차 효능 분석에 대한 보충 분석을 수행하였다. 결과는 1차 효능 분석과 일치한다.

[0178] DB ITT 분석 모집단에 대해, 이중-맹검 단계 동안 PP6M 치료 그룹의 대상체에 대한 재발의 즉각적인 위험(위해)대 이중-맹검 단계에서 PP3M의 대상체에 대한 위험의 비율(95% CI)은 치료가 유일한 요인인 Cox 비례 위험 모델에 기초하여 1.57(95% CI: 0.8, 3.08)이었다. 따라서, PP6M 대상체의 위험률은 PP3M 치료된 대상체의 위험률의 1.57배이다.

[0179] *안전성*

[0180] 전체적으로, PP6M 그룹의 297명/478명(62.1%)의 대상체와 PP3M 그룹의 131명/224명(58.5%)의 대상체가 이중-맹검 단계 동안 적어도 1건의 TEAE를 경험하였다. 이중-맹검 단계 동안 가장 흔한(≥ 5%) TEAE는 PP6M 그룹의 경우, 체중 증가(8.4%), 주사 부위 통증(7.7%), 두통(6.7%), 상기도 감염(5.0%)이었고 PP3M 그룹의 경우, 체중 증가(7.6%), 비인두염(5.8%), 두통(5.4%)이었다.

[0181] 오픈-라벨(조합된 전환 및 유지 단계) 및 이중-맹검 단계에서 각각 1명 및 3명의 사망이 있었다. 이중-맹검 단계에서 사망한 3명 중, 1명(0.2%)은 PP6M 그룹이고, 2명(0.9%)은 PP3M 그룹이었다.

[0182] 39명의 대상체(PP6M에서 24명[5.0%], PP3M에서 15명[6.7%])는 이중-맹검 단계 동안 심각한 TEAE를 경험하였다.

[0183] 이중-맹검 단계 동안, 치료 그룹 전체에서 다음과 같은 발생률의 유해 사건으로 인해 연구 약물이 영구적으로 중단되었다: PP6M 그룹에서 16명(3.3%)의 대상체, 및 PP3M 그룹에서 6명(2.7%)의 대상체.

[0184] *약칭*

[0185] DB: 이중-맹검.

[0186] OL: 오픈-라벨.

[0187] MA: 유지.

[0188] PANSS: 조현병에 대한 양성 및 음성 증후군 척도.

[0189] PP: 프로토콜별(per-protocol).

[0190] KM: 카플란-마이어.

[0191] ITT: 치료 의향.

[0192] SD: 표준 편차.

[0193] CI: 신뢰 구간.

[0194] TEAE: 치료로 인한 유해 사건(treatment-emergent adverse event)

[0195] **실시예 5: 용량 전환**

[0196] PP1M 또는 PP3M으로부터 PP6M 용량으로의 전환이 하기 표 11에 기재되어 있다.

[0197] [표 11]

팔리페리돈 팔미테이트 용량 전환 표

PP1M으로 적절하게 치료된 성인 환자에 대한 PP6M 용량	
PP1M의 마지막 용량:	전환될 PP6M 용량:
156 mg (100 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
234 mg (150 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)
PP3M으로 적절하게 치료된 성인 환자에 대한 PP6M 용량	
PP3M의 마지막 용량:	전환될 PP6M 용량:
546 mg (350 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
819 mg (525 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)

[0198]

[0199] PP1M(최소 4개월 치료 후) 또는 PP3M(최소 1회의 3개월 주사 주기)으로 적절하게 치료를 받고 용량 조정이 필요하지 않은 환자는 PP6M으로 전환될 수 있다. PP1M (±7일) 또는 PP3M (±14일)의 다음 예정된 용량 대신에 PP6M이 개시되어야 한다. PP6M의 용량은 상기 표 11에 나타낸 바와 같이 PP3M 또는 PP1M의 이전의 상응하는 용량에 기초하여야 한다. PP1M에서 PP6M으로 전환할 때, 일관된 유지 용량을 확립하기 위해, PP6M을 시작하기 전에 PP1M의 마지막 2회 용량이 동일한 투여량 강도가 되도록 권장된다.

[0200] PP1M 또는 PP3M을 사용하는 사전 치료 기간은 PP6M으로 전환하기 전에 팔리페리돈 혈장 농도가 정상 상태이거나 정상 상태에 도달하도록 한다.

[0201] 모델-기반 시뮬레이션은 PP1M(최소 4개월 치료 후)에서 PP6M으로 직접 전환하는 대상체가 PP3M(적어도 1회의 3개월 주사 주기 후)에서 PP6M으로 전환하는 대상체와 비교할 때 비슷한 팔리페리돈 노출 수준을 갖는다는 것을 시사한다. 결과적으로, 대상체는 PP6M 투약을 시작하기 전에 먼저 PP3M으로 전환하지 않고서 PP1M에서 PP6M으로 직접 전환할 수 있다.

[0202] **실시예 6 – PP1M 또는 PP3M으로부터 전환하는 대상체에서의 PP6M의 약동학적 프로파일**

[0203] *목적*

[0204] 이 시험의 목적은 PP1M(100 또는 150 mg eq.) 또는 PP3M(350 또는 525 mg eq.)의 상응하는 용량으로부터 전환된 조현병을 갖는 대상체의 둔근에 투여된 PP6M(700 또는 1000 mg eq.)의 약동학적(PK) 프로필을 평가하는 것이었다.

[0205] *대상체 및 방법*

[0206] 이 임상 시험은 무작위 배정, 이중-맹검, 활성-대조군, 다기관, 중재, 병렬-그룹 연구였다. 재발 없이 진행된 적격한 모든 대상체는 스크리닝 단계(최대 28일), 팔리페리돈 팔미테이트 1개월(PP1M) 또는 팔리페리돈 팔미테이트 3개월(PP3M)을 사용한 1회 주사 주기를 포함하는 유지 단계(따라서 1개월 또는 3개월의 단계 기간 생성), 및 이중-맹검 단계(12개월)에 참여하였다. 이중-맹검 단계는 팔리페리돈 팔미테이트 6개월(PP6M)(위약을 번갈아 사용하는 연구 약물)의 2회 주사 주기 또는 PP3M(활성 대조군)의 4회 주사 주기를 포함하도록 설계되었다. 시간 경과에 따른 팔리페리돈 혈장 농도를 결정하기 위해 시험의 이중-맹검 단계(PP3M 및 PP6M)뿐만 아니라 오픈 라벨 단계(PP1M 및 PP3M) 동안 다수의 약동학적 혈액 샘플을 수집하였다. PK 평가의 목적은 시간 경과에 따른 혈장 팔리페리돈 농도 및 PK 파라미터, 예컨대 최대 및 최소 혈장 농도 및 이들의 관련 시기를 특성화하는 것이었다. 따라서, PP6M 투여 후 대략 1개월 후 예상 팔리페리돈 피크 전후로 매주 3개의 PK 샘플이 예정되었

고, 6개월 투약 간격의 종료에 근접할 때 매주 6개의 PK 샘플이 예정되었다.

[0207] *결과*

[0208] PP1M 및 PP3M 투약 후 유지 단계에서 팔리페리돈의 약동학

[0209] 유지 단계에서 PP1M의 투여 후, 100 mg eq. 투여 후 중위 t_{max}는 8일이었고 150 mg eq. 투여 후 7일의 중위 t_{max}와 비슷하였다. 350 또는 525 mg eq.(PP3M) 투여 후, 중위 t_{max}는 비슷하였으며 28일이었다. 육안 검사에 기초하면, C_{trough}, C_{max}, 및 AUC_{3M}은 PP1M 및 PP3M 모두에 대해 비례적으로 용량을 증가시키는 것으로 보였다. 용량-정규화 평균 C_{trough}, C_{max}, 및 AUC_{3M}은 PP1M 및 PP3M에 대해 비슷하였다. 피크/최저점 비가 또한 PP1M 및 PP3M에 대해 비슷하였다.

[0210] PP6M 및 PP3M 투약 후 이중-맹검 단계에서 팔리페리돈의 약동학.

[0211] 평균 용량-정규화 최저 농도는 일수 1에 PP3M 및 PP6M에 대해 비슷하였고(각각 24.6 ng/mL 및 25.0 ng/mL); 이후 시점에 PP6M을 받은 대상체(일수 183에 16.7 ng/mL 및 일수 365에 17.3 ng/mL)는 PP3M을 받은 대상체(일수 183에 22.2 ng/mL 및 일수 365에 24.1 ng/mL)와 비교하여 대략 25 내지 28% 더 낮은 최저 농도를 가졌다. 이중-맹검 단계에서 350 또는 525 mg eq. PP3M 또는 700 또는 1000 mg eq. PP6M의 첫 번째 투여 후, 중위 t_{max}는 모든 치료에 대해 비슷하였다(즉 대략 28일). 유사하게, 이중-맹검 단계의 두 번째 6개월에서 350 또는 525 mg eq. PP3M 또는 700 또는 1000 mg eq. PP6M의 투여 후, 중위 t_{max}는 비슷하였고, 29 내지 32일의 범위였다. 육안 검사에 기초하면, C_{trough}, Cmax, 및 AUC_{6M}은 이중-맹검 단계에서 제1 및 제2 용량을 각각 투여한 후 PP6M(700 또는 1000 mg eq.)에 비례하여 용량을 증가시키는 것으로 보였다. 유사하게, 이중-맹검 단계에서 PP3M 용량(350 또는 525 mg eq.)의 제1 및 제3 용량 후에, 팔리페리돈에 대한 PK 노출 파라미터(C_{trough}, C_{max}, 및 AUC_{6M})는 용량에 비례하는 것으로 보인다. 용량-정규화 평균 C_{max}는 PP3M과 비교할 때 PP6M에 대해 약간 더 높았다(1.4 내지 1.5배). PP3M 및 PP6M 투약 후 이중-맹검 단계에서 평균 용량 정규화 총 팔리페리돈 노출(AUC_{6M})은 비슷하였다. 결과가 하기 표 12 및 **도 4**에 요약되어 있다.

[0212] 유지 단계 및 이중-맹검 단계에서 PP3M 투여 후 중위 피크-대-최저점 비는 유지 단계 및 이중-맹검 단계에서 각각 1.85 내지 1.92 및 1.66 내지 2.11의 범위로 용량에 걸쳐 비슷하였다. PP6M을 6개월마다 1회 투여한 후 이중 맹검 단계에서 중위 피크-대-최저점 비는 2.71 내지 3.41의 범위였다.

[0213] 이중-맹검 단계에서 PP6M 투여 후 중위 피크-대-최저점 비는 용량에 걸쳐 비슷하였고 제2 투여(2.71 내지 3.20 범위)와 비교하여 제1 투여(3.32 내지 3.41 범위) 후에 약간 더 높았다.

[0214] 여러 그룹에 대해 투여 용량, 유지 단계 제품, 유지 단계의 주사 부위, 성별, 연령 및 크레아티닌 청소율 범주별로 계층화한 후, C_{max}, AUC_{6M}에 대한 PP3M 및 PP6M 하위 그룹에 대한 대상체간 편차가 크기 때문에 범위가 중첩되어 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

[0215] 이중-맹검 단계에서 PP6M 투여 후 용량 정규화 평균 팔리페리돈 노출(C_{max}, AUC_{6M})은 유지 단계에서 PP1M 또는 PP3M을 받은 대상체의 하위 그룹 간에 유사하였다.

[0216] [표 12]

PP3M 및 PP6M 을 투여한 환자에 대한 PK 데이터

팔리페리돈 PK (평균 [SD], t_{max}:중위값 [범위])	PP3M (350 mg eq.)	PP3M (525 mg eq.)	PP6M (700 mg eq.)	PP6M (1000 mg eq.)
DB 0 내지 6 개월				
n	98[a]	112[b]	222[c]	229[d]
t_{max} (시)	670.80 (0.00 내지 2256.57)	679.92 (0.00 내지 2325.15)	671.09 (0.00 내지 4367.42)	674.00 (0.00 내지 4366.57)
t_{max} (일)	27.95 (0.00 내지 94.02)	28.33 (0.00 내지 96.88)	27.96 (0.00 내지 181.98)	28.08 (0.00 내지 181.94)
C_{trough} (ng/mL)	19.8 (9.82)	34.1 (19.7)	17.2 (11.5)	23.2 (16.2)
C_{max} (ng/mL)	42.5 (23.7)	67.0 (39.1)	68.8 (40.4)	93.6 (61.2)
AUC_{3M} (ng.h/mL)	64357 (31797)	103499 (51173)	--	--
AUC_{6M} (ng.h/mL)	128713 (63593)	206998 (102347)	152555 (73249)	204527 (97213)
DB 6 내지 12 개월				
n	87[e]	101[f]	193[g]	197[h]
t_{max} (시)	766.17 (23.67 내지 2301.80)	692.33 (44.62 내지 2233.83)	717.87 (43.33 내지 4367.33)	720.45 (0.00 내지 3623.42)
t_{max} (일)	31.92 (0.99 내지 95.91)	28.85 (1.86 내지 93.08)	29.91 (1.81 내지 181.97)	30.02 (0.00 내지 150.98)
C_{trough} (ng/mL)	22.7 (10.8)	34.8 (20.6)	17.6 (11.7)	24.3 (12.8)
C_{max} (ng/mL)	44.1 (21.1)	67.2 (55.1)	67.9 (69.8)	84.2 (47.0)
AUC_{3M} (ng.h/mL)	68410 (27774)	103004 (57770)	--	--
AUC_{6M} (ng.h/mL)	136819 (55549)	206009 (115541)	143258 (66364)	191933 (81831)

[a] C_{trough}에 대해 n = 92 및 AUC_{3M} 및 AUC_{6M}에 대해 n = 97
[b] C_{trough}에 대해 n = 108
[c] C_{trough}에 대해 n = 182 및 AUC_{6M}에 대해 n = 215
[d] C_{trough}에 대해 n = 181 및 AUC_{6M}에 대해 n = 222
[e] C_{trough}에 대해 n = 82 및 AUC_{3M} 및 AUC_{6M}에 대해 n = 84
[f] C_{trough}에 대해 n = 95
[g] C_{trough}에 대해 n = 160 및 AUC_{6M}에 대해 n = 185
[h] C_{trough}에 대해 n = 177 및 AUC_{6M}에 대해 n = 194

[0217]

[0218] **실시예 7 - PP6M 유지 치료에 대한 투약 윈도우**

[0219] *모집단 PK 시뮬레이션: C_{max} 및 C_{trough}에 대한 투약 간격 연장 또는 단축의 효과*

[0220] 정기적으로 예정된 6개월 유지 주사의 2주 전 내지 3주 후의 투약 윈도우의 허용가능성을 하기와 같이 평가하였다:

[0221] 중간 정도의 PP6M 용량 강도(700 mg eq.)를 사용하여, 투약 간격 연장이 더 낮은 C_{trough}를 초래하는 최악의 시나리오를 시뮬레이션하였다. 표 13에 나타낸 바와 같이, 700 mg eq.에서 PP6M 정상 상태에 도달한 후 예정된 6개월 주사에 비해 1, 2 및 3주 지연된 주사의 경우, 중위 C_{trough}는 15.8 ng/mL로부터 각각 15.3 ng/mL(-3.2%), 14.9 ng/mL(-5.6%), 및 14.4 ng/mL(-8.9%)로 감소하였다;

[0222] 가장 높은 PP6M 용량 강도(1000 mg eq.)를 사용하여, 투약 간격 단축이 가장 높은 C_{max}를 초래하는 최악의 시나리오를 시뮬레이션하였다. 아래에 재현된 표 13에 나타낸 바와 같이, 1000 mg eq.에서 PP6M 정상 상태에 도달한 후 예정된 6개월 주사에 비해 1주 일찍 및 2주 일찍 투여된 주사의 경우, 중위 C_{max}는 76.1 ng/mL로부터 각각 76.3(+0.3%) 및 76.6(+0.7%)로 증가하였다

[0223] [표 13]

PP6M 정상 상태에서의 약동학적 데이터
(예정된 6 개월 주사에 비해 1 내지 2 주 일찍 및 1 내지 3 주 늦게 투약)

용량	요법	C_{max} (ng/mL)[a]	기준에 대한 %변화	C_{trough} (ng/mL)[b]	기준에 대한 %변화
고용량	기준 PP6M	76.1	-		
	1주 일찍	76.3	+0.3%		
	2주 일찍	76.6	+0.7%		
중용량	기준 PP6M			15.8	-
	1주 늦게			15.3	-3.2%
	2주 늦게			14.9	-5.7%
	3주 늦게			14.4	- 8.9%

[0224]

[0225] **도 5**에 나타낸 바와 같이, 이중-맹검 단계 전의 각 연구에서 마지막 정상-상태 용량(경구 팔리페리돈 ER 12 mg, PP1M 150 mg eq., PP3M 525 mg eq., 및 PP6M 1000 mg eq.)의 투여 후 중위 재발 시간과 중위 팔리페리돈 농도가 7.5 ng/mL로 감소한 시점 사이의 관계를 평가하기 위하여 PK 시뮬레이션을 수행하였다. 중위 혈장 팔리페리

돈 농도가 7.5 ng/mL로 감소한 시점과 중위 재발 시간, 즉 대상체의 절반은 재발을 경험한 반면에 대상체의 나머지 절반은 나중에 재발했거나 연구 중에 재발하지 않은 시점 사이에서 몇 주 내지 몇 개월 동안 지속되는 명백한 지연이 관찰되었다. 따라서, 7.5 ng/mL 역치에 기초하여 예상된 효과보다 치료 효과가 더 오래 지속되는 것으로 보이며, 재발 방지 윈도우가 양의 방향으로 더 멀리 확장된다.

[0226] **도 5**와 관련하여, 시뮬레이션은 대표적인 시나리오로서 각각의 제형에 대한 고용량 수준을 사용하는 하기의 정상-상태 용량 투여를 중단한 후 팔리페리돈 혈장 농도의 감소를 나타낸다: 1) 경구 팔리페리돈 ER, 12 mg; 2) PP1M 150 mg eq.; 3) PP3M 525 mg eq.; 및 4) PP6M 1000 mg eq. 최종 카플란-마이어 추정치에 기초하여 하기 연구의 위약 그룹으로부터 중위 재발 시간을 계산하였다: 경구 팔리페리돈 ER (R076477SCH301), PP1M (R092670PSY3001) 및 PP3M (R092670PSY3012).

[0227] 따라서, PP6M을 사용한 유지 치료를 위한 목표 6개월 날짜보다 최대 2주 일찍 내지 최대 3주 늦은 투약 윈도우가 가능하며, 효능 손실이나 부작용 악화 없이 일정 유연성을 제공하고 치료 충실도를 향상시킨다.

[0228] **실시예 8: 투약 누락**

[0229] 모집단 약동학적 시뮬레이션에 기초하면, 투약-윈도우를 넘어 PP6M 투여가 누락된 경우 다음 지침이 제공된다: 마지막 PP6M 주사 이후 6개월 3주 초과이지만 최대 8개월 미만이 경과한 경우 다음과 같은 재개시 요법을 사용할 수 있다.

[0230] [표 14]

PP6M 의 6 개월 3 주 초과이지만 최대 8 개월 미만의 누락 후 재개시 요법

PP6M의 마지막 용량:	PP1M을 삼각근 내로 투여	이어서, 1개월 후 PP6M을 둔근 내로 투여
	일수 1	일수 1 이후 1개월
1092 mg (700 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
1560 mg (1000 mg eq.)	234 mg (150 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)

[0231]

[0232] 마지막 PP6M 주사 이후 8개월 내지 11개월(11개월 포함)이 경과한 경우, 다음과 같은 재개시 요법이 사용될 수 있다.

[0233] [표 15]

PP6M 의 8 개월 초과 내지 최대 11 개월의 누락 후 재개시 요법

PP6M의 마지막 용량:	PP1M을 삼각근 내로 투여		이어서, PP6M을 둔근 내로 투여
	일수 1	일수 8	일수 8 이후 1개월
1092 mg (700 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	1092 mg (700 mg eq.)
1560 mg (1000 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	156 mg (100 mg eq.)	1560 mg (1000 mg eq.)

[0234]

[0235] 마지막 PP6M 주사 후 11개월 초과가 경과한 경우, PP1M 제품에 대한 처방 정보에 설명된 대로 PP1M으로 치료를 재개시한다. 이어서, 환자가 적어도 4개월 동안 PP1M으로 적절하게 치료된 후에 PP6M이 재개될 수 있다. 일관된 유지 용량을 확립하기 위해, PP6M을 재시작하기 전에 PP1M의 마지막 2회 용량이 동일한 용량 강도가 되도록 권장된다.

[0236] 투약 누락 후 재개시 요법 및 PP6M 유지 요법의 지속 시기는 마지막 PP6M 투여 이후의 시간 간격에 따라 달라진다. **도 6** 내지 **도 8**에 나타낸 바와 같이, 이러한 권장 사항은 PP6M을 사용한 치료로 안정화된 환자에서의 투여 누락의 시나리오를 해결하기 위해 수행된 시뮬레이션을 기반으로 한다.

[0237] 기준은 적용된 재개시 요법으로 인한 오버슈트를 생성하지 않으면서 투여 누락 전과 같은 팔리페리돈 혈장 농도로의 신속한 복귀를 달성하는 것이다.

[0238] **도 6**과 관련하여, 가운데 실선은 중위 팔리페리돈 농도를 나타내고, 아래쪽과 위쪽 점선 사이의 음영 영역은 90% 예측 대역을 나타낸다. 삼각근에서 표준 PP1M 4개월 치료(개시 용량 후의 유지 용량) 후에, PP6M 투약. 마지막 PP6M 용량의 지연이 표시되고, 고용량 수준에 대해 삼각근에 150 mg eq. PP1M의 1회 용량으로 수행되는 재개시가 표시된다. 밝은 점묘 영역은 PP6M 투약 간격이 변경되기 전 최저 농도에서 최고 농도까지의 범위(90% 예측 대역으로 정의됨)를 나타낸다.

[0239] **도 7**과 관련하여, 가운데 실선은 중위 팔리페리돈 농도를 나타내고, 아래쪽과 위쪽 점선 사이의 음영 영역은 90% 예측 대역을 나타낸다. 삼각근에서 표준 PP1M 4개월 치료(개시 용량 후의 유지 용량) 후에, PP6M 투약. 마지막 PP6M 용량의 지연이 표시되고, 삼각근에 100 mg eq. PP1M의 2회 용량으로 수행되는 재개시가 표시된다.

밝은 점묘 영역은 PP6M 투약 간격이 변경되기 전 최저 농도에서 최고 농도까지의 범위(90% 예측 대역으로 정의됨)를 나타낸다.

[0240] **도 8**과 관련하여, 가운데 실선은 중위 팔리페리돈 농도를 나타내고, 아래쪽과 위쪽 점선 사이의 음영 영역은 90% 예측 대역을 나타낸다. 삼각근에서 표준 PP1M 4개월 치료(개시 용량 후의 유지 용량) 후에, PP6M 투약. 마지막 PP6M 용량의 지연이 표시되고, 삼각근에 4개월 PP1M 치료로 재개시가 수행된다. 밝은 점묘 영역은 PP6M 투약 간격이 변경되기 전 최저 농도에서 최고 농도까지의 범위(90% 예측 대역으로 정의됨)를 나타낸다.

[0241] 이러한 지침은 환자가 완전히 또는 부분적으로 불충실하게 되는 경우에 PP6M으로 치료를 재개할 수 있는 메커니즘을 제공하여 치료를 처음부터 다시 시작해야 할 필요성을 줄인다.

[0242] **실시예 9 - PP6M 치료와 관련된 체중 변화**

[0243] 실시예 4에 제시된 연구 결과에 기초하면, **도 9**에 나타낸 바와 같이, 단기 작용 팔리페리돈 제형(PP1M, PP3M)으로 안정화된 조현병 환자를 장기 작용 제형(PP6M)으로 전환한 경우, 12개월 이중-맹검 단계 동안 PP3M(능동 비교기)으로 치료된 환자에 비해 이중-맹검 단계(12 개월) 동안 실질적으로 더 적은 전반적 체중 증가 및 더 큰 체중 감소가 나타났다. 예를 들어, PP6M의 환자 모집단의 체중 증가는 무시할 만하였고(12개월에 0.1 kg, **도 9**의 왼쪽 그래프), 더 높은 비율의 환자들이 체중의 7%를 초과하는 큰 체중 감소를 보였다(**도 9**의 오른쪽 그래프).

[0244] 데이터를 추가로 분석하였고 과체중 환자(25 내지 30 미만의 BMI)가 PP6M으로 전환함으로써 이점을 얻었다는 것(**도 10**)을 발견하였으며 18 내지 25세 그룹의 환자(**도 11**)도 마찬가지였다. 이 연구는 체중에 대한 유익한 효과를 보여주면서 또한 치료 의향 및 프로토콜별 분석 세트 모두에서 12개월 기간의 종료 시에 재발 시간의 1차 종점에 대해 PP3M에 비해 PP6M의 비열등 효능을 보여주었다. PP6M에 대해 관찰된 안전성 프로파일은 새로운 안전성 신호가 나타나지 않는 PP1M 및 PP3M 제형의 이전 연구와 일치하였다.

[0245] 대부분의 체중 증가가 연구의 이중-맹검 기준선(일수 1)에 보고되었으며, 이는 체중 증가가 오픈 라벨 안정화 단계에서 일어났음을 나타낸다. 이중-맹검 단계(12개월) 동안 점진적 체중 증가가 나타나지 않았으며, 이는 더 드물게 주사하면 평균 체중 증가가 안정화되는 효과가 있음을 시사한다. 따라서, 체중이 증가하는 환자는 체중을 안정화시키거나 체중 감소를 지원하기 위해 PP6M으로 전환될 수 있다.

[0246] 기준선(DB)으로부터 이중 맹검 종점까지, 체중, 허리 둘레, 및 BMI의 변화는 PP6M 그룹에 비해 PP3M 그룹에서 수치적으로 더 높았다. 기준선(MA)으로부터 이중-맹검 종점까지 체중의 평균(SD) 증가는 PP6M 및 PP3M 그룹에 대해 각각 0.10 (4.959) kg 및 0.96 (5.103) kg이었다.

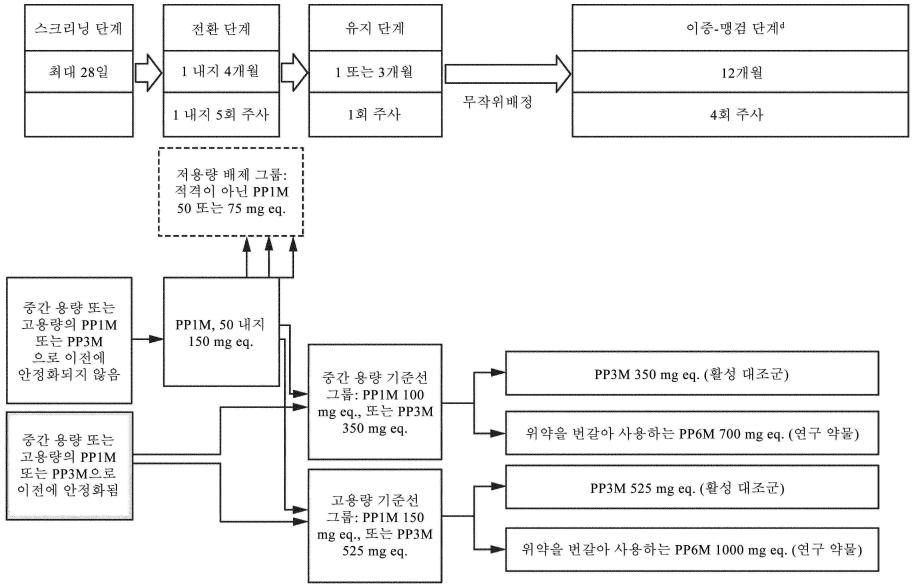
[0247] DB 기준선으로부터 이중-맹검 종점까지, PP6M 그룹에서 대상체의 10.6%와 PP3M 그룹에서 대상체의 13.2%가 비정상적인 체중 증가(≥7%)를 경험하였다. DB 기준선으로부터 이중-맹검 종점까지, PP6M 그룹에서 대상체의 9.1%와 PP3M 그룹에서 대상체의 6.8%가 비정상적인 체중 감소(≥7%)를 경험하였다.

[0248] **도 10**과 관련하여, 기준선(DB) BMI에 따른 평균(SD) 변화는 정상(< 25) 기준선 BMI를 갖는 대상체에 대해 PP6M 그룹에서 0.28 (3.404) kg 및 PP3M 그룹에서 1.42 (4.456) kg; 과체중(25 내지 30 미만의 BMI) 대상체에 대해 PP6M 그룹에서 -0.53 (4.386) kg 및 PP3M 그룹에서 1.15 (4.814) kg; 및 비만(30 이상의 BMI) 대상체에 대해 PP6M 그룹에서 0.71 (6.448) kg 및 PP3M 그룹에서 0.30 (5.955) kg이었다.

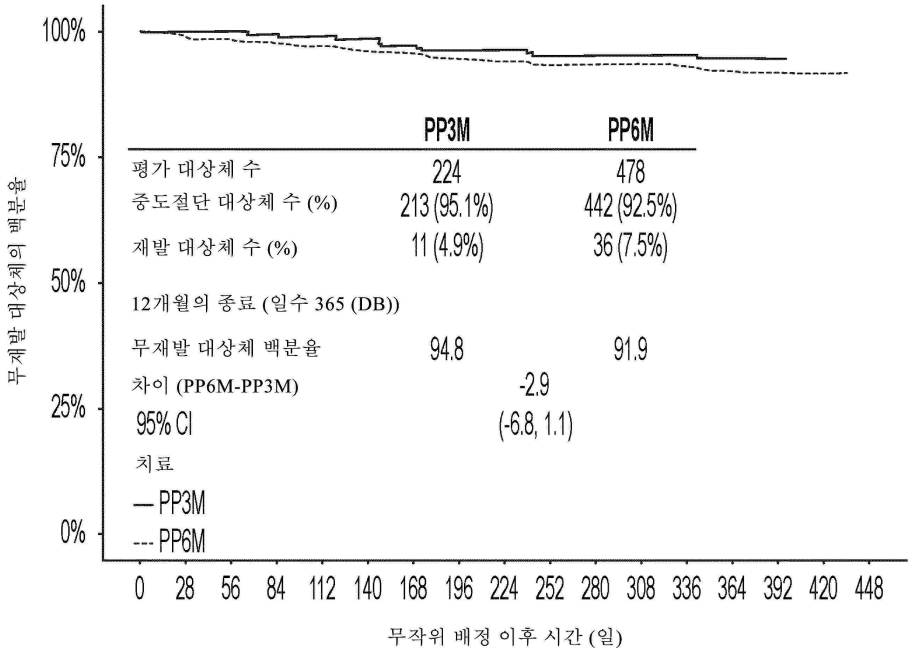
[0249] **도 11**과 관련하여, 연령에 따른 평균(SD) 변화는 18 내지 25세 연령 그룹의 대상체에 대해 PP6M 그룹에서 -0.65 (4.955) kg 및 PP3M 그룹에서 4.33 (7.112) kg; 25 내지 50세 연령 그룹의 대상체에 대해 PP6M 그룹에서 0.29 (4.878) kg 및 PP3M 그룹에서 0.91 (4.600) kg; 51 내지 65세 연령 그룹의 대상체에 대해 PP6M 그룹에서 -0.31 (5.247) kg 및 PP3M 그룹에서 -1.20 (4.763) kg; 및 65세 초과의 대상체에 대해 PP6M 그룹에서 1.76 (4.738) kg 및 5.47 (5.707) kg이었다.

도면

도면1



도면2



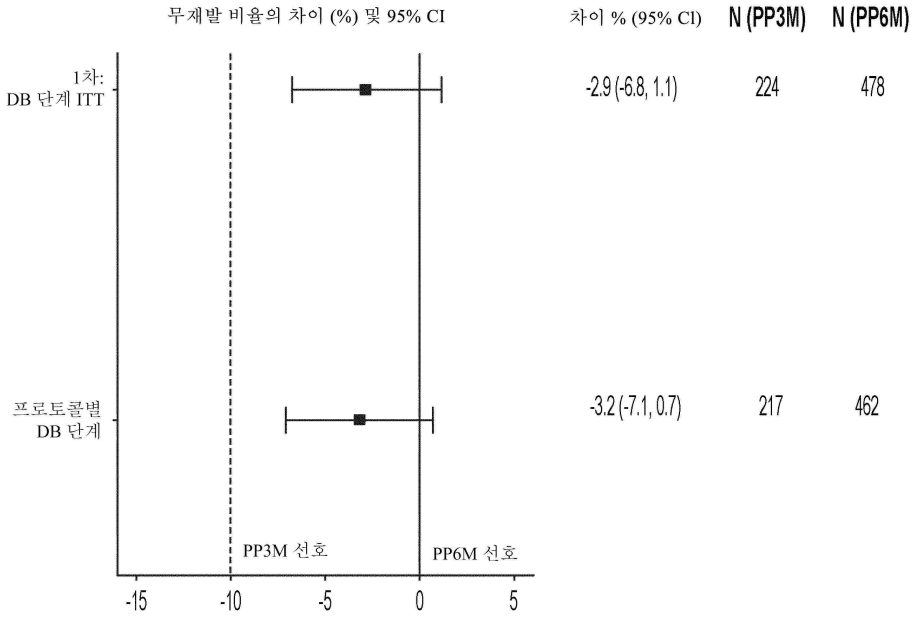
남아 있는 대상체의 수

PP3M	224	223	221	219	215	211	205	200	196	193	193	193	193	160	1	0	0
PP6M	478	471	465	457	447	440	436	417	408	404	403	399	393	328	1	1	0

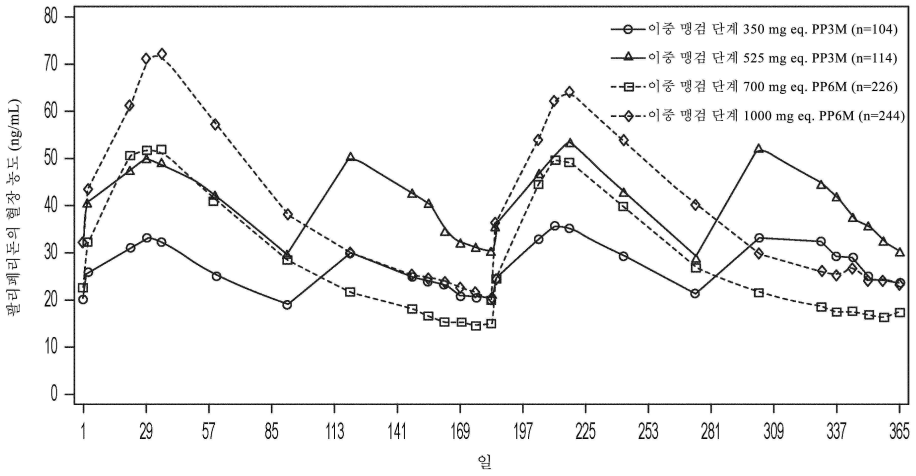
재발 대상체의 누적 수

PP3M	0	0	0	1	2	3	6	8	8	10	10	10	10	11	11	11	11
PP6M	0	3	8	11	13	18	20	25	27	29	29	29	32	35	36	36	36

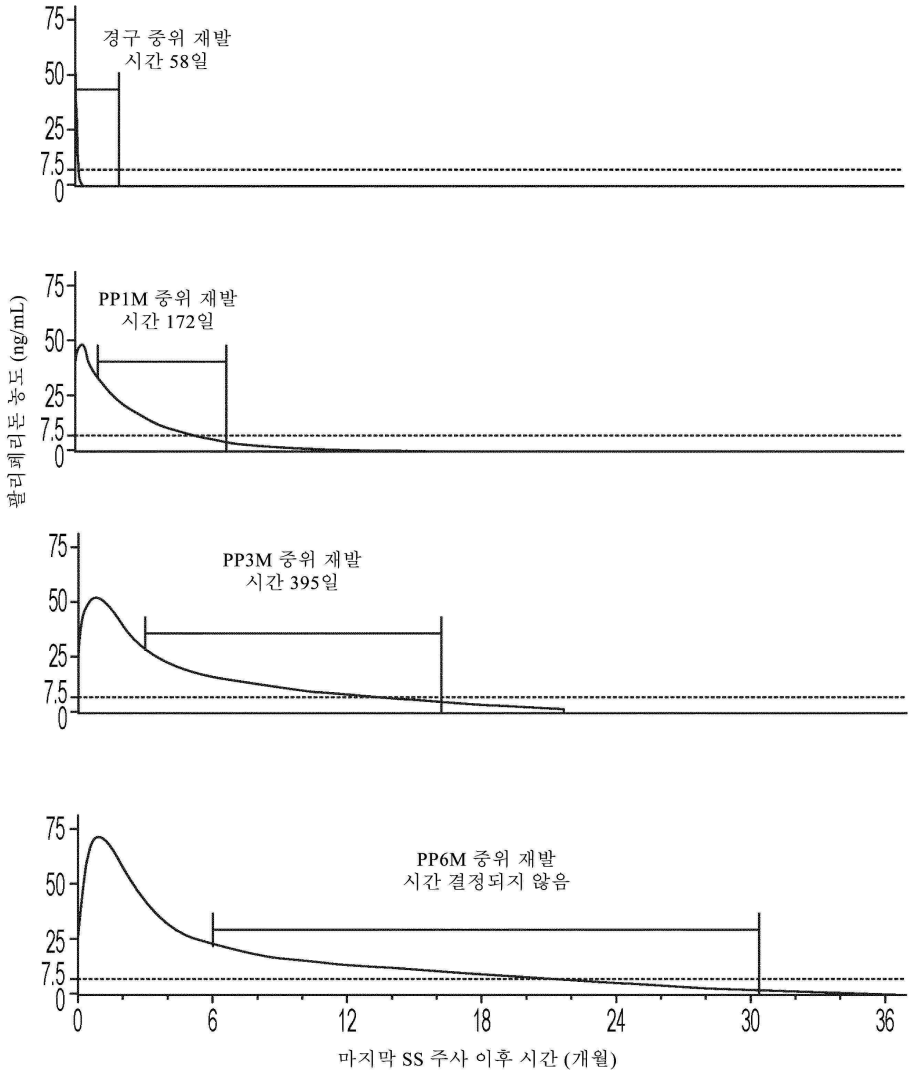
도면3


무재발 비율의 차이 (%) 및 95% CI
차이 % (95% CI)
N (PP3M)
N (PP6M)
1차:
DB 단계 ITT
-2.9 (-6.8, 1.1)
224
478
프로토콜별
DB 단계
-3.2 (-7.1, 0.7)
217
462
PP3M 선호
PP6M 선호
-15
-10
-5
0
5

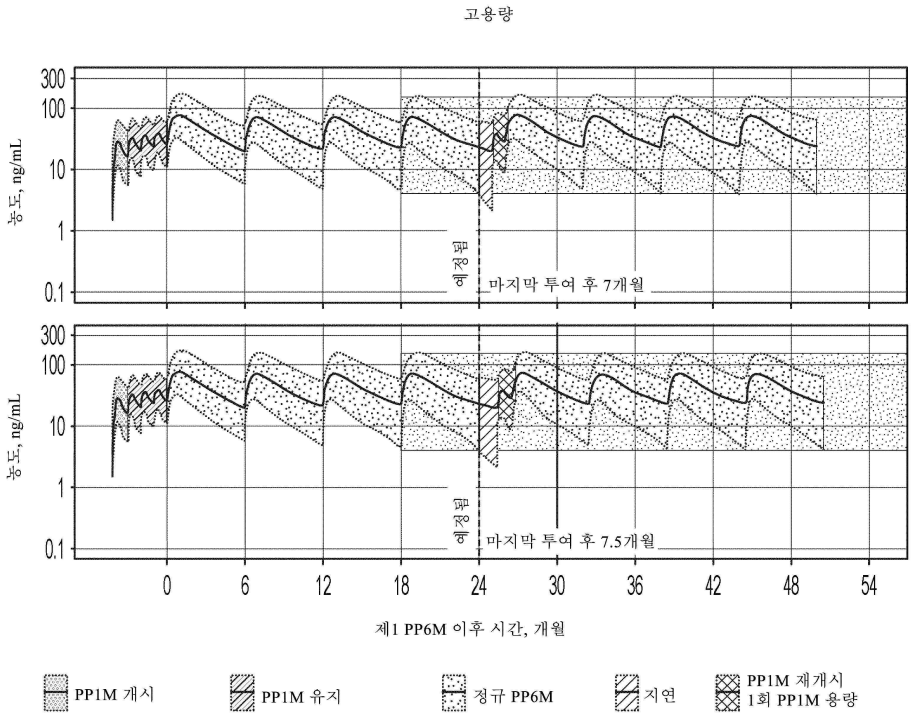
도면4


이중 맹검 단계 350 mg eq. PP3M (n=104)
이중 맹검 단계 525 mg eq. PP3M (n=114)
이중 맹검 단계 700 mg eq. PP6M (n=226)
이중 맹검 단계 1000 mg eq. PP6M (n=244)
팔리페리돈의 혈장 농도 (ng/mL)
일
0
10
20
30
40
50
60
70
80
1
29
57
85
113
141
169
197
225
253
281
309
337
365

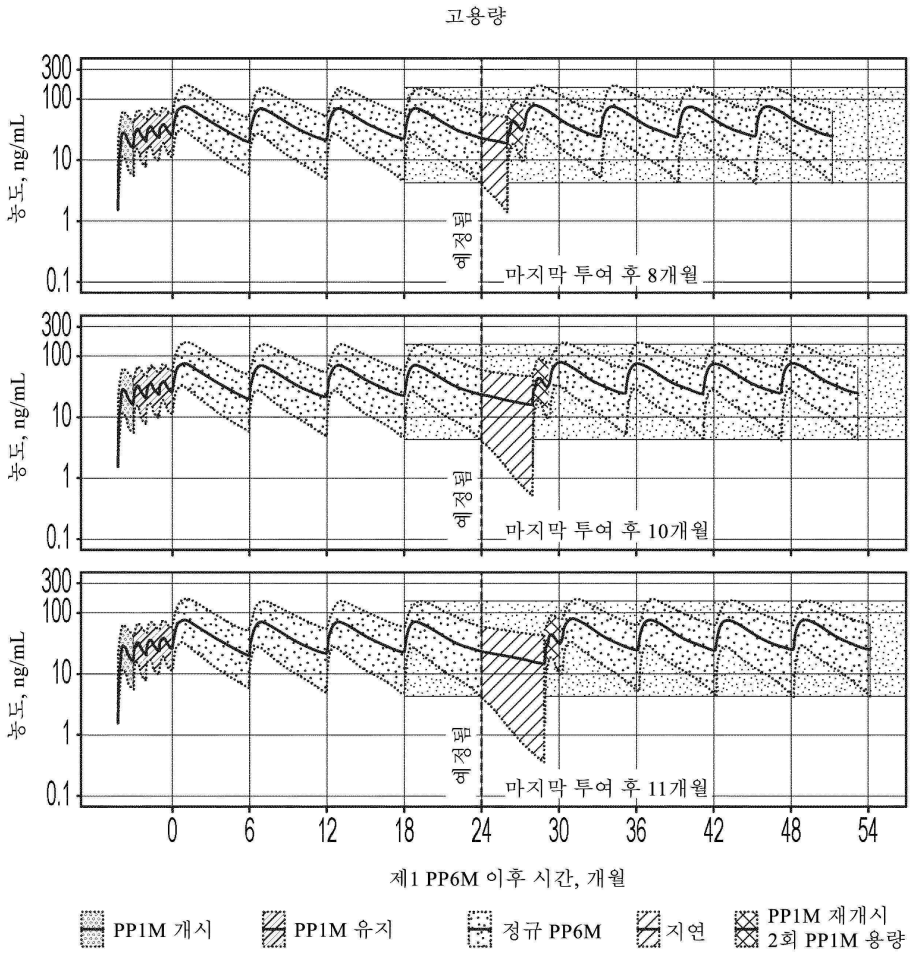
도면5


경구 중위 재발
시간 58일
PP1M 중위 재발
시간 172일
PP3M 중위 재발
시간 395일
PP6M 중위 재발
시간 결정되지 않음
팔리페리돈 농도 (ng/mL)
75
50
25
7.5
0
0
6
12
18
24
30
36
마지막 SS 주사 이후 시간 (개월)

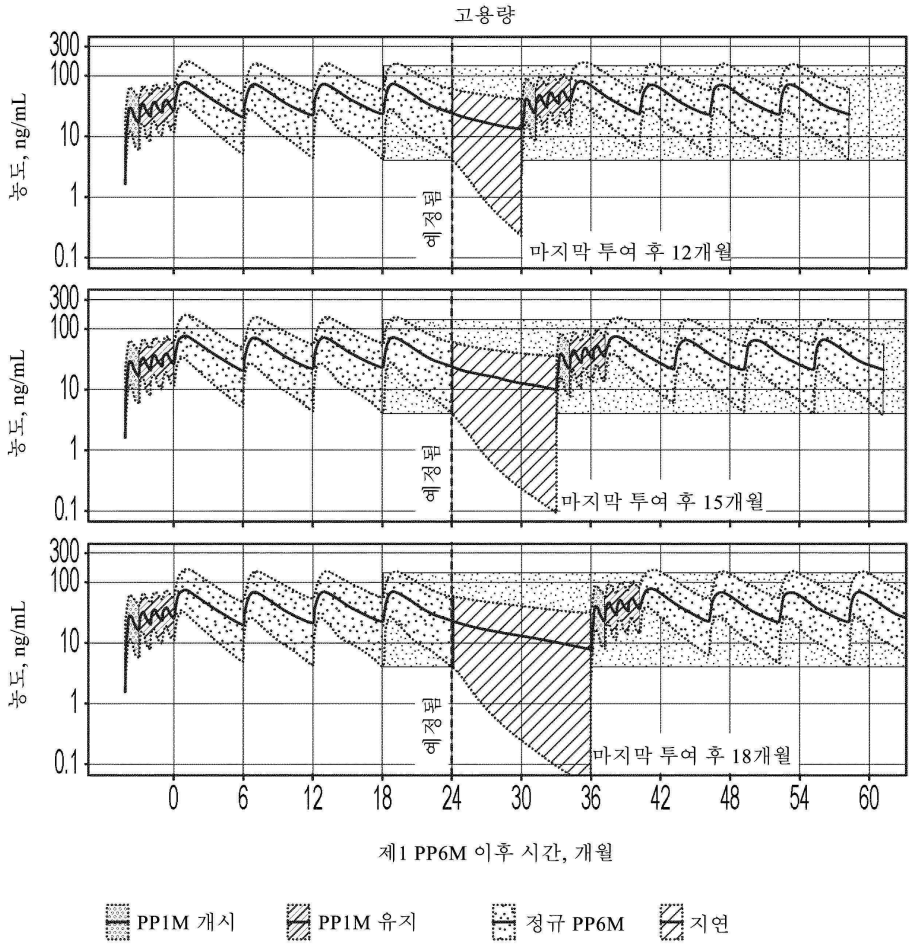
도면6


고용량
농도, ng/mL
300
100
10
1
0.1
예정됨
마지막 투여 후 7개월
마지막 투여 후 7.5개월
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
제1 PP6M 이후 시간, 개월
PP1M 개시
PP1M 유지
정규 PP6M
지연
PP1M 재개시
1회 PP1M 용량

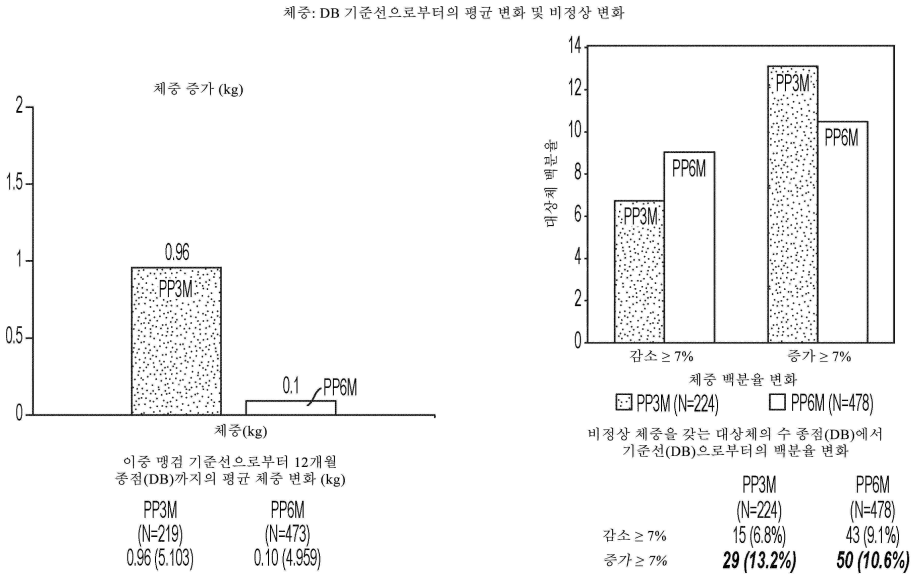
도면7


고용량
농도, ng/mL
300
100
10
1
0.1
예정됨
마지막 투여 후 8개월
마지막 투여 후 10개월
마지막 투여 후 11개월
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
제1 PP6M 이후 시간, 개월
PP1M 개시
PP1M 유지
정규 PP6M
지연
PP1M 재개시
2회 PP1M 용량

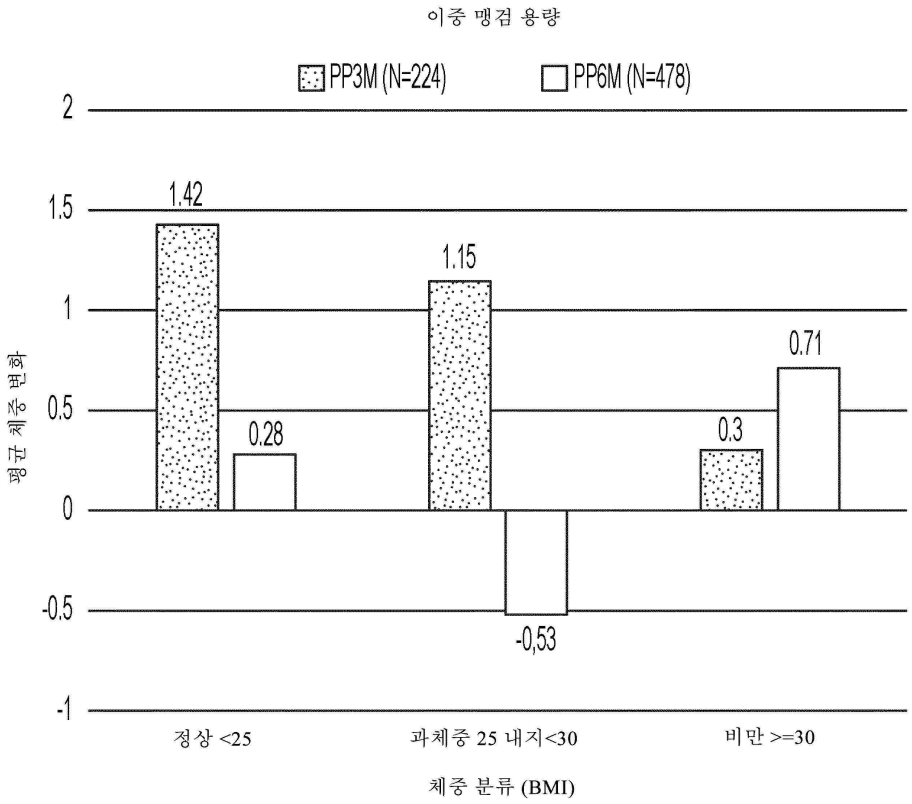
도면8


고용량
농도, ng/mL
300
100
10
1
0.1
예정됨
마지막 투여 후 12개월
마지막 투여 후 15개월
마지막 투여 후 18개월
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
제1 PP6M 이후 시간, 개월
PP1M 개시
PP1M 유지
정규 PP6M
지연

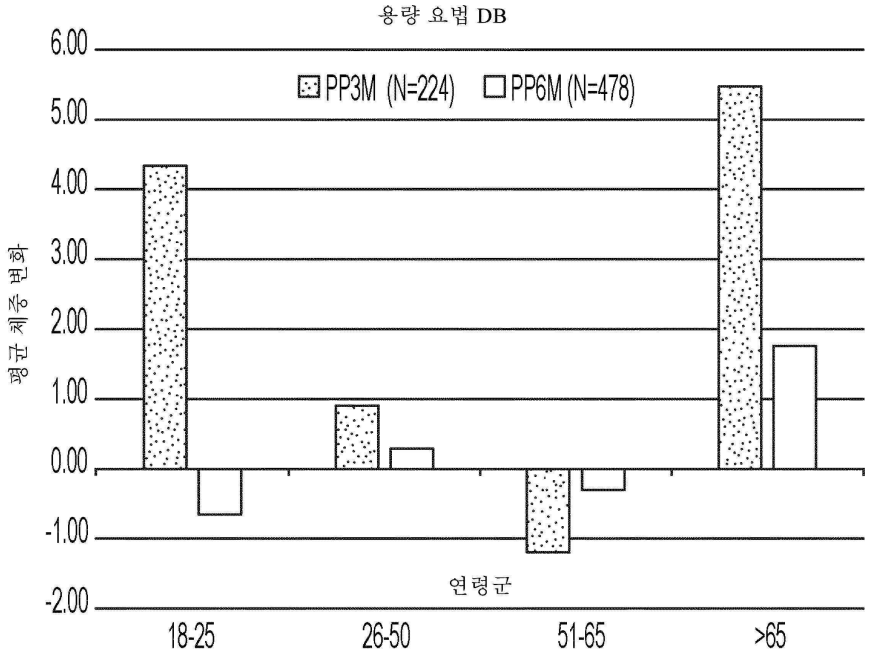
도면9


체중: DB 기준선으로부터의 평균 변화 및 비정상 변화
체중 증가 (kg)
2
1.5
1
0.5
0
0.96
PP3M
0.1
PP6M
체중(kg)
이중 맹검 기준선으로부터 12개월
중점(DB)까지의 평균 체중 변화 (kg)
PP3M
(N=219)
0.96 (5.103)
PP6M
(N=473)
0.10 (4.959)
대상체 백분율
14
12
10
8
6
4
2
0
PP3M
PP6M
PP3M
PP6M
감소 ≥ 7%
증가 ≥ 7%
체중 백분율 변화
PP3M (N=224)
PP6M (N=478)
비정상 체중을 갖는 대상체의 수 종점(DB)에서
기준선(DB)으로부터의 백분율 변화
PP3M
(N=224)
PP6M
(N=478)
감소 ≥ 7%
15 (6.8%)
43 (9.1%)
증가 ≥ 7%
29 (13.2%)
50 (10.6%)

도면10


이중 맹검 용량
PP3M (N=224)
PP6M (N=478)
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
1.42
0.28
1.15
-0,53
0.3
0.71
평균 체중 변화
정상 <25
과체중 25 내지<30
비만 >=30
체중 분류 (BMI)

도면11


용량 요법 DB
PP3M (N=224)
PP6M (N=478)
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
-1.00
-2.00
평균 체중 변화
연령군
18-25
26-50
51-65
>65