



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월06일

(11) 등록번호 10-2739607

(24) 등록일자 2024년12월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/41 (2006.01) *A61K 31/16* (2006.01)
A61K 31/496 (2024.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/41 (2013.01)
A61K 31/16 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7013847
(22) 출원일자(국제) 2018년11월13일
심사청구일자 2021년11월15일
(85) 번역문제출일자 2020년05월14일
(65) 공개번호 10-2020-0074157
(43) 공개일자 2020년06월24일
(86) 국제출원번호 PCT/KR2018/013769
(87) 국제공개번호 WO 2019/098634
국제공개일자 2019년05월23일
(30) 우선권주장
1020170151253 2017년11월14일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
WO2013131018 A1*
WO2017066590 A1*
Epilepsy Research, 2015, 제111권, 페이지
85-141 1부.*
KR1020080005437 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에스케이바이오팜 주식회사
경기도 성남시 분당구 판교역로 221(삼평동)
(72) 발명자
정찬미
경기도 성남시 분당구 판교역로 221
황선관
경기도 성남시 분당구 판교역로 221
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 18 항

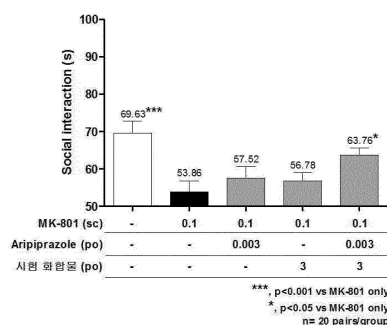
심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 카바메이트 화합물을 포함하는 조현병의 예방, 경감 또는 치료용 배합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조현병의 예방, 경감 또는 치료용 배합물에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 화학식 1의 카바메이트 화합물 및 아리피프라졸을 포함하는 배합물 및 약제학적 조성물, 및 조현병을 치료하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

이지원

경기도 성남시 분당구 판교역로 221

장용구

경기도 성남시 분당구 판교역로 221

명세서

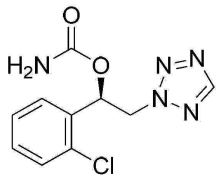
청구범위

청구항 1

하기 화학식 2의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 조현병의 예방, 경감 또는 치료용 약제학적 조성물로서,

아리피프라졸, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물과 조합 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:

[화학식 2]



청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 2의 화합물을 유리형 기준으로 12.5 mg 내지 500 mg의 양으로 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 유리형 기준으로 5 mg 내지 90 mg의 아리피프라졸과 조합 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 2의 화합물을 유리형 기준으로 12.5 mg 내지 500 mg 포함하고, 유리형 기준으로 5 mg 내지 90 mg의 아리피프라졸과 조합 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 조현병이 양성 증상, 음성 증상, 인지 증상 및 잔류 증상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 증상을 나타내는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 조현병이 편집증 유형 정신분열증, 해체 유형 정신분열증, 균열 유형 정신분열증, 구분화되지 않은 정신분열증, 잠복형 정신분열증, 정신분열병 후 우울증, 전류 정신분열병, 단순 정신분열병, 불특정 정신분열병, 정신분열형장애, 정신분열정동장애, 망상장애, 단기 조현병, 공유 정신증 장애, 일반적 의학 질환으로 인한 정신증 장애, 물질로 인한 정신증 장애 및 원인 불명의 정신증 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 포유 동물 투여용인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 2의 화합물을 아리피프라졸과 동시에 또는 순차적으로 투여하기 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 2의 화합물을 아리피프라졸과 별개로 투여하기 위한 것인, 약제학적 조성물.

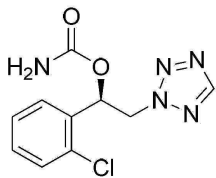
청구항 12

제1항 및 제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 키트 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 13

(a) 하기 화학식 2의 카바메이트 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 제1 조성물; 및 (b) 아리피프라졸, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 제2 조성물을 용기 내에 함유하는 것을 특징으로 하는 조현병의 예방, 경감 또는 치료용 키트:

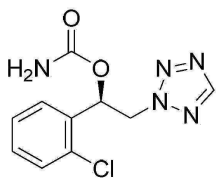
[화학식 2]



청구항 14

(a) 하기 화학식 2의 카바메이트 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 및 (b) 아리피프라졸, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용되는 담체를 1종 이상 포함하는, 조현병의 예방, 경감 또는 치료용 약제학적 조성물:

[화학식 2]



청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제14항에 있어서, 조현병이 양성 증상, 음성 증상, 인지 증상 및 잔류 증상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 증상을 나타내는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 조현병이 편집증 유형 정신분열증, 해체 유형 정신분열증, 군열 유형 정신분열증, 구분화되지 않은 정신분열증, 잠복형 정신분열증, 정신분열병 후 우울증, 전류 정신분열병, 단순 정신분열병, 불특정 정신분열병, 정신분열형장애, 정신분열정동장애, 망상장애, 단기 조현병, 공유 정신증 장애, 일반적 의학 질환으로 인한 정신증 장애, 물질로 인한 정신증 장애 및 원인 불명의 정신증 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나

이상인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제14항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물 투여용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제14항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 2의 화합물을 유리형 기준으로 12.5 mg 내지 500 mg의 양으로 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제14항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 아리피프라졸을 유리형 기준으로 5 mg 내지 90 mg의 양으로 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 22

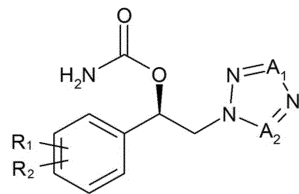
제14항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 2의 화합물을 유리형 기준으로 12.5 mg 내지 500 mg 포함하고, 아리피프라졸을 유리형 기준으로 5 mg 내지 90 mg 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조현병의 예방, 경감 또는 치료용 배합물에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 화학식 1의 카바메이트 화합물 및 아리피프라졸을 포함하는 배합물에 관한 것이다.

[0002] [화학식 1]



[0003]

[0004] 상기 화학식 1에서 R_1 , R_2 , A_1 및 A_2 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

배경 기술

[0005] 조현병(정신분열증, schizophrenia)은 대표적인 정신증 장애(psychiatric disorders)로서 사고 장애를 주된 병리로 하여 연관, 파생되는 말, 행동, 감정, 인지 등 다양한 영역에서 복합적인 증상들이 나타나는 정신병적 여러 증상들의 집합체(syndrome)이며, 인류 역사에서 오랫동안 흔히 광증(狂症, madness)이라고 불려왔던 일련의 증상들이다.

[0006] 일반적으로 흔히 조현병의 유병율은 전 세계 인구의 약 1% 정도에 해당되며, 서양과 동양, 선진국과 개발도상국과 같은 인구특성, 지역 및 문화적 차이에 관계없이 일정한 것으로 관찰되었다. 조현병의 원인은 명확하진 않지만, 유전적인 소인 또는 임신 중의 문제, 양육 환경, 스트레스 같은 환경적인 요인에 의해 발병의 가능성이 커진다고 한다.

[0007] 조현병의 증상은 양성 증상, 음성 증상, 인지 증상, 잔류 증상 등으로 분류될 수 있다. 양성 증상은 걸으로 드러나는 비정상적이고 괴이한 증상, 건강한 사람에게서는 발견할 수 없는 정신병적 증상을 의미하며, 환청이나 환시 같은 감각의 이상, 비현실적이고 기괴한 망상 같은 생각의 이상, 그리고 생각의 흐름에 이상이 생기는 사고 과정의 장애 등이 있을 수 있다. 음성 증상은, 정상적인 감정반응이나 행동이 감소하여 둔한 상태가 되고, 사고 내용이 빈곤해지며, 의욕 감퇴, 사회적 위축 등을 보이는 현상이며, 일반적으로 양성증상보다 약물치료 반응이 좋지 않다. 인지 증상은 집중력을 유지하기가 어렵고 새로운 정보를 학습하거나 자신의 생각을 정리하는

능력이 저하되는 증상을 뜻하여, 예전에는 능숙하게 처리하던 일도 제대로 해내지 못하고 기억력이나 문제해결 능력도 현저히 감소시킴으로써, 환자의 사회적, 직업적 기능을 감퇴시켜 환자들이 사회에 복귀하지 못하고 실직하여 좌절감을 맛보게 하는 원인이 된다. 인지 증상은 집중력을 유지하기 어렵고 새로운 정보를 학습하거나 자신의 생각을 정리하는 능력이 저하되는 증상을 말합니다. 예전에는 능숙하게 처리하던 일도 제대로 해내지 못하고 기억력이나 문제해결능력도 현저히 감소하게 되며, 눈에 잘 띄지는 않지만 조현병 환자의 사회적, 직업적 기능을 감퇴시켜 환자들이 사회에 복귀하지 못하고 좌절감의 원인이 된다.

[0008] 조현병은 이상과 같은 증상 및 신호에 따라 다양한 형태로 제시될 수 있다. 정신분열병에는 편집정신분열병, 파괴정신분열병, 긴장정신분열병 및 미분류정신분열병 뿐만 아니라 정신분열병 후 우울증, 전류 정신분열병, 단순 정신분열병, 불특정 정신분열병 등이 포함되고, 그 외에 정신분열형장애, 정신분열정동장애, 망상장애, 단기 조현병, 공유 정신증 장애, 일반적 의학 질환으로 인한 정신증 장애, 물질로 인한 정신증 장애 또는 원인 불명의 정신증 장애 등이 넓은 의미에서의 조현병에 포함된다.

[0009] 할로페리돌(haloperidol), 클로로프로마진(chlorpromazine) 등의 전형적 항정신병 약물과 아리피프라졸(aripiprazole), 리스페리돈(risperidone), 클로자핀(clozapine) 등의 비전형적 항정신병 약물이 개발되어 왔고 특히 조현병의 양성 증상에 효과적인 것으로 알려져 있다. 약물 치료를 시작하면 급성기의 정신운동성 초조, 환청 등은 수 일 내에 호전되고 망상 또한 수 주 내에 호전되는 것이 일반적이고, 대부분의 환자에서 적절한 약물을 적절한 용량으로 6-8주 유지할 경우 급성기 증상의 상당 부분이 호전되는 것으로 알려져 있다. 그러나 항정신병 약물을 처음 복용하면 졸리거나, 어지러움을 경험하는 경우가 많고 시야가 흐릿해 지거나 심계항진이 나타나기도 하고, 월경의 변화가 생기기도 하며 피부 발진이 나타나기도 한다.

[0010] 통상적인 항정신병 약물들은 환자들의 증상을 경감시키거나 해소시켜 삶의 질을 개선하지만 이것이 완전한 치유를 유도하지는 않으며 부작용으로 인하여 사용이 제한되고 있다. 따라서 이 약물들은 조현병의 관리에 있어 제한적인 치료학적 가치를 가지며 약효와 부작용이 개선된 새로운 약물의 개발이 요구되고 있다. 특히 조현병의 음성 또는 인지 증상을 치료하기에 만족할만한 약물이 없어 개발이 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

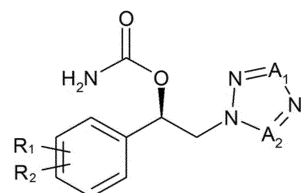
[0011] 본 발명은, 부작용의 증가 없이, 조현병의 예방, 경감 또는 치료에 있어서 향상된 효과를 나타내는 배합물 및 약제학적 조성물을 제공하고자 하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자는 아리피프라졸과 같은 기존의 항정신병제 및 이와는 작용 메커니즘이 다른 약물을 조합하여 기존 항정신병제의 약효에 필요한 용량을 저하시켜 부작용을 경감시키면서도 약효를 유지 또는 상승시킬 수 있을 것으로 생각하여 열심히 연구를 수행하였다.

[0013] 이에, 기존의 항정신병제와는 작용 메커니즘이 다른 약물로서 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 선택하였다:

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] 상기 화학식 1에서,

[0017] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬, 할로 C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 티오알콕시 및 C₁-C₈ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0018] A₁ 및 A₂에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[0019] 또한, 기존의 항정신병제 약물은 아리피프라졸(aripiprazole), 아세나핀(asenapine), 클로자핀(clozapine), 일로페리돈(iloperidone), 올란자핀(olanzapine), 루라시돈(lurasidone), 팔리페리돈(paliperidone), 쿠에티아핀(quetiapine), 리스페리돈(risperidone) 및 지프라시돈(ziprasidone)으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 비전형적(atypical) 항정신병제를 선택하였다. 본 발명의 일 구체적에서, 상기 비전형적 항정신병제는 아리피프라졸이다.

[0020] 이에, 본 발명의 일 구체예는 (a) 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 및 (b) 아리피프라졸, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 조현병의 예방, 경감 또는 치료용 배합물을 제공한다.

[0021] 또한, 본 발명은, 유효성분으로서, (a) 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 및 (b) 아리피프라졸, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용되는 담체를 1종 이상 포함하는, 조현병의 예방, 경감 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0022] 또한, 본 발명은 (a) 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 제1 조성물; 및 (b) 아리피프라졸, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 제2 조성물을 용기 내에 함유하는 조현병의 예방, 경감 또는 치료용 키트를 제공한다.

발명의 효과

[0023] 본 발명의 배합물 및 약제학적 조성물은, 부작용의 증가 없이, 향상된 조현병의 예방, 경감 또는 치료 효과를 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명의 배합물 및 약제학적 조성물은 조현병의 예방, 경감 또는 치료에 있어서 상승적 효과를 나타낸다. 특히 본 발명의 배합물 및 약제학적 조성물은 조현병의 음성 증상을 치료하거나 인지 기능 장애를 개선하는데 효과적이다.

[0024] 또한, 본 발명의 배합물 및 약제학적 조성물은, 기존의 항정신병제와는 작용 메커니즘이 다른 약물로서 화학식 1의 카바메이트 화합물을 기존의 비전형적 항정신병 약물인 아리피프라졸과 조합함으로써 약효에 필요한 용량을 저하시키고도 약효를 유지 또는 상승한 상태에서 기존의 항정신병제의 부작용을 경감할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 디조실핀(dizocilpine; MK-801) 처리에 의해 조현병 유사 증상이 유도된 동물 모델에서 시험 화합물 및 아리피프라졸의 조현병의 음성 증상과 관련된 사회적 상호작용 동물 행동 검사 결과를 도시한 것이다. 도 1에서 각 기호의 설명은 다음과 같다:

Social interaction (사회적 상호작용) = the total amount of time spent active social interaction (적극적 사회적 상호작용에 소요된 총 시간)

s = 초(seconds)

sc = mg/kg, 피하 투여(subcutaneously)

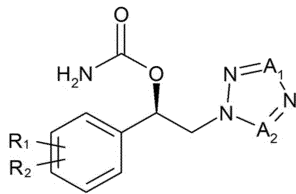
po = mg/kg, 경구 투여(per os)

- = 비처리 (Not treated)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 이하에서 본 발명을 구체적으로 설명한다.

[0027] 본 발명은 (a) 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 및 (b) 아리피프라졸, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 조현병의 예방, 경감 또는 치료용 배합물을 제공한다:



[0028]

[0029]

[0030]

[0031]

[0032]

[0033]

[0034]

[0035]

[0036]

[0037]

[0038]

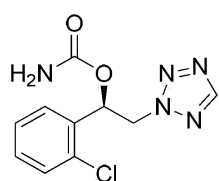
[0039]

[0040]

[0041]

[0042]

[0043]

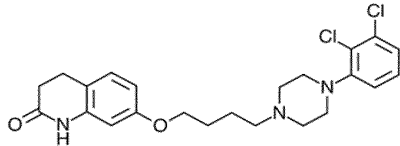


[0044]

[0045]

공지의 화합물들 또는 이로부터 용이하게 제조할 수 있는 화합물들을 사용하여 제조할 수 있다. 특히, 상기 화학식 1 화합물의 제조 방법은 국제공개특허 WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 및 WO 2011/046380 A2에 상세히 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참고로서 인용된다. 화학식 1 화합물은 상기 문헌에 기재된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있으나, 이는 하나의 예시적인 방법들을 제시하는 것에 지나지 않으며, 필요에 따라 단위 조작의 순서 등이 선택적으로 바뀔 수 있는 것으로서, 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0046] 아리피프라졸은 Abilify® 라는 상품명으로 시판되는 제품이다. 화학식 명은 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일]부톡시}-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one) 이며, 그 구조는 다음과 같다:



[0047]

[0048] 본 발명의 일 구체에서는, 아리피프라졸 외에 아세나핀(asenapine), 클로자핀(clozapine), 일로페리돈(iloperidone), 올란자핀(olanzapine), 루라시돈(lurasidone), 팔리페리돈(paliperidone), 쿠에티아핀(quetiapine), 리스페리돈(risperidone) 및 지프라시돈(ziprasidone)으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 비전형적 항정신병제가 또한 바람직하게 사용될 수 있다.

[0049] 본 발명에서는 상기 화학식 1 또는 2의 화합물 및 아리피프라졸로서, 각각 이들의 유리형(free form), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물이 사용될 수 있다.

[0050] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1 또는 2의 화합물 및 아리피프라졸로서, 각각 이들의 유리형(free form)이 사용된다.

[0051] 예를 들어, 상기 화학식 1 또는 2의 화합물 또는 아리피프라졸의 약제학적으로 허용가능한 염에는, 예를 들어, 독립적으로, 아세이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비타르트레이트, 칼슘아세이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜로일아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로겐카르보네이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락트유로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세이트, 석시네이트 또는 헤미-석시네이트, 설페이트 또는 헤미-설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 옥살레이트(oxalate) 또는 헤미-타르트레이트, 테오클레이트, 트리에티오다이드, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 등이 포함된다.

[0052] 본 발명의 일 구체예에 따른 배합물 또는 약제학적 조성물에 있어서 화학식 1의 화합물의 치료학적 유효량 또는 용량은 인간에게 투여 시 1일 1회 투여 기준, 유리형 기준으로 12.5 내지 500 mg, 12.5 내지 400 mg, 25 내지 400mg, 25 내지 300 mg, 25 내지 200 mg, 50 내지 400 mg, 50 내지 300 mg, 50 내지 200 mg, 또는 100 내지 200 mg으로 포함할 수 있다.

[0053] 본 발명의 일 구체예에 따른 배합물 또는 약제학적 조성물에 있어서 아리피프라졸의 치료학적 유효량 또는 용량은 인간에게 투여 시 1일 1회 투여 기준, 유리형 기준으로 5 내지 90 mg, 바람직하게는 5 내지 60 mg, 더 바람직하게는 5 내지 30 mg으로 포함할 수 있다.

[0054] 본 발명의 일 구체예에서, 아리피프라졸을 포함한 비전형적 항정신병제의 용량은, 화학식 1의 카바메이트 화합물 없이 단독으로 투여되었을 경우 치료학적 유효량을 나타내기 위해 필요한 용량 보다 낮은 용량일 수 있다. 이는 화학식 1의 카바메이트 화합물과의 배합을 통해 상기 비전형적 항정신병제의 약효에 필요한 용량을 저하시키면서도 유효한 약효를 유지할 수 있기 때문이다.

[0055] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 구성성분 a) 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 대 b) 아리피프라졸, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 배합 중량비는 1:1 내지 40:1, 1:1 내지 20:1, 2:1 내지 20:1, 또는 2:1 내지 10:1이다.

[0056] 본 발명의 배합물 및 약제학적 조성물은 다양한 형태의 경구 또는 비경구 제형으로 제조될 수 있으며, 예컨대,

정맥주사, 근육(intramuscular)주사, 피내(intracutaneous), 피하(subcutaneous) 주사, 십이지장내(intraduodenal) 주사 또는 복강내(intraperitoneal), 척수강내(intrathecal) 주사로 투여될 수 있고, 또는 경피(transdermal) 경로로 투여될 수도 있다. 또한, 상기 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다. 투여되는 경로는 치료 대상의 일반적인 조건 및 연령, 치료 조건의 성질 및 선택되는 활성 성분에 따라 달라질 수 있다.

[0057] 본 발명의 일 구체예에 따른 배합물 또는 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료 또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 일 구체예에 따른 상기 약제학적 조성물은 한 번 또는 여러 번의 투여량으로 투여될 수 있으며, 예를 들어, 하루 1회 내지 4회로 나누어 투여될 수 있다. 일 구체예에 따른 상기 약제학적 조성물은, 유리형 기준으로, a) 화학식 1의 화합물 12.5 내지 500 mg, 12.5 내지 400 mg, 25 내지 400 mg, 25 내지 300 mg, 25 내지 200 mg, 50 내지 400 mg, 50 내지 300 mg, 50 내지 200 mg, 또는 100 내지 200 mg; b) 아리피프라졸 5 내지 90 mg, 바람직하게는 5 내지 60 mg, 더 바람직하게는 5 내지 30 mg을 포함할 수 있다.

[0058] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때, 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 액스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다. 또한, 상기 약제학적 조성물은 좌약, 스프레이, 연고, 크림, 젤, 흡입제 또는 피부 패치의 형태로 투여될 수 있다. 또한 상기 약제학적 조성물은 포유동물 투여용, 더 바람직하게는 인간 투여용으로 제조될 수 있다.

[0059] 본 발명의 약제학적 조성물은, 상기 설명한 유효성분 (a) 및 (b) 이외에 추가로 약제학적으로 허용되는 담체를 1종 이상 포함한다.

[0060] 약제학적으로 허용되는 담체는 고체이거나 액체일 수 있으며, 부형제, 항산화제, 완충액, 정균제, 분산제, 흡착제, 계면활성제, 결합제, 방부제, 봉해제, 감미제, 향미제, 활택제, 방출조절제, 습윤제, 안정화제, 현탁화제 및 윤활제에서 선택되는 1종 이상일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용되는 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0061] 일 구체예에서, 적절한 부형제(filler)로는, 당(예컨대, 텍스트로스, 수크로스, 말토스 및 락토스), 전분(예컨대, 옥수수 전분), 당-알코올(예컨대, 만니톨, 솔비톨, 말티톨, 에리스리톨 및 자일리톨), 전분 가수분해물(starch hydrolysates)(예컨대, 텍스트린 및 말토텍스트린), 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체(예컨대, 미세결정질 셀룰로스) 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0062] 일 구체예에서, 적절한 항산화제(antioxidant)로는, 토코페롤, 아스코르브산, 갈레이트 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0063] 일 구체예에서, 적절한 완충액은, 시트르산 모노하이드레이트일 수 있다

[0064] 일 구체예에서, 적절한 계면활성제(emulsifier)로는, 음이온성, 양이온성 또는 비이온성 계면활성제, 예컨대, 소듐 라우레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 도데칸술포네이트, 소듐 올레일 설페이트, 벤잘코늄 클로라이드, 알킬트리메틸 암모늄 브로마이드, 글리세릴 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 건조된 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리비닐 알코올 및 건조된 소르비탄 에스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0065] 일 구체예에서, 적절한 결합제(binder)로는, 포비돈, 코포비돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 젤라틴, 검류, 수크로스, 전분 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0066] 일 구체예에서, 적절한 방부제(preservative)로는, 벤조산, 소듐 벤조에이트, 벤질 알콜, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 클로르부톨, 갈레이트, 하이드록시벤조에이트, EDTA 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0067] 일 구체예에서, 적절한 봉해제(disintegrant)로는, 전분 글리콜레이트 소듐염(sodium starch glycolate), 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 카르복시메틸셀룰로스, 전분, 미세결정질 셀룰로스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [0068] 일 구체예에서, 적절한 감미제로는 수크랄로스, 사카린, 소듐 또는 포타슘 또는 칼슘 사카린, 아세설팜 포타슘 또는 소듐 시클라메이트, 만니톨, 프럭토스, 수크로스, 말토스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0069] 일 구체예에서, 적절한 활택제(glidant)로는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드를 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0070] 일 구체예에서, 적절한 방출조절제(release-modifying excipient)로는, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리에틸렌옥사이드(Polyethylene oxide), 카보머, 알긴산 등의 pH-비의존성 폴리머, pH-의존성 폴리머 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0071] 일 구체예에서, 적절한 습윤제는 하이프로멜로스(HPMC), 소르비탄 에스테르의 폴리옥시에틸렌 유도체, 예를 들면 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80, 레시틴, 폴리옥시에틸렌- 및 폴리옥시프로필렌 에테르, 소듐 데옥시콜레이트 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0072] 일 구체예에서, 적절한 현탁화제(suspending agent)로는, 셀룰로스 유도체, 예를 들면 미정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 키토산, 텍스트란, 젤라틴, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌- 및 폴리옥시프로필렌 에테르 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0073] 일 구체예에서, 적절한 윤활제(lubricant)로는, 장쇄 지방산 및 그 염, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산, 탈크, 글리세라이드 왁스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0074] 본 발명의 약제학적 조성물은 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 산제에서 담체는 활성성분과 혼합물의 형태로 섞이는 고운 고체이며, 정제에서 활성성분은 담체와 혼합되어 적절한 비율과 소망하는 형태 및 사이즈로 타정될 수 있는 결합 특징을 가질 수 있다.
- [0075] 본 발명의 약제학적 조성물은 캡슐 형태로 제조될 수 있다.
- [0076] 예를 들면, 본 발명의 약제학적 조성물은, 유리형 기준으로, a) 화학식 1의 화합물 12.5 내지 500 mg, 12.5 내지 400 mg, 25 내지 400mg, 25 내지 300mg, 25 내지 200mg, 50 내지 400mg, 50 내지 300mg, 50 내지 200 mg, 또는 100 내지 200mg; b) 아리피프라졸 5 내지 90 mg, 바람직하게는 5 내지 60 mg, 더 바람직하게는 5 내지 30mg; 및 캡슐 기제로 젤라틴 및 티타늄 디옥사이드를 포함하는 캡슐로 제조될 수 있다. 상기 양은 필요에 따라 조절될 수 있다.
- [0077] 본 발명의 배합물 및 약제학적 조성물은 조현병의 예방, 경감 또는 치료의 의약 용도를 갖는다.
- [0078] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 조현병의 증상은 조현병의 양성 증상, 음성 증상, 인지 증상 및 잔류 증상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [0079] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 조현병은, 편집증 유형 정신분열증(paranoid schizophrenia), 해체 유형 정신분열증(disorganized schizophrenia), 균열 유형 정신분열증(catatonic schizophrenia), 구분화되지 않은 정신분열증(undifferentiated schizophrenia), 잔류형 정신분열증(residual schizophrenia), 정신분열병 후 우울증, 전류 정신분열병, 단순 정신분열병, 불특정 정신분열병, 정신분열형장애, 정신분열정동장애, 망상장애, 단기 조현병, 공유 정신증 장애, 일반적 의학 질환으로 인한 정신증 장애, 물질로 인한 정신증 장애 및 원인 불명의 정신증 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [0080] 조현병의 음성 증상을 위한 약물 개발에 사용되는 사회적 상호작용 (Social interaction) 동물 행동 검사를 통해, 조현병에 대한 화학식 1의 카바메이트 화합물 및 아리피프라졸의 항정신병적 활성을 시험할 수 있다 (Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyan I, Ferguson P, Adham N, Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology., *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Jan;26(1):3-14). N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 저해물질의 투여로 인한 효과와 조현병으로 인한 증상이 유사하므로, 동물에 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 저해물질을 투여하여 조현병의 모델로 사용할 수 있다. N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 저해물질인 디조실핀(dizocilpine, MK-801)에 의해 유도된(MK-801-induced) 사회적 상호작용 (Social interaction) 동물 행동 검사에서, 디조실핀을 투여하면 조현병 유사 증상을 유도할 수 있다 (Rung JP, Carlsson A, Ryden Markinhuhta K, Carlsson ML, (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Jun;29(5):827-32.). 비전형적 항정신병 약물로 알려진 아리피프

라졸은, 디조실핀의 투여량에 비례하여 조현병 유사 증상을 억제한다 (Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Kikuchi T, Stott C, Riedel G, MK-801-induced deficits in social recognition in rats: reversal by aripiprazole, but not olanzapine, risperidone, or cannabidiol. *Behav Pharmacol.* 2015 Dec;26(8 Spec No):748-65).

- [0081] 상기 질환의 예방, 경감 또는 치료를 위한 화학식 1의 카바메이트 화합물 및 아리피프라졸의 투여량은 통상적으로 질환의 중증도, 치료 대상의 체중 및 대사 상태에 따라 달라질 것이다. 개개의 환자에 대한 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 상기한 약리학적 효과, 즉 치료 효과를 달성하는데 충분한 양을 의미한다.
- [0082] 본 명세서에 사용된 용어 "예방하다(prevent)", "예방하는(preventing)" 및 "예방(prevention)"은 질병에 걸릴 가능성을 감소시키거나 가능성을 제거하는 것이다.
- [0083] 본 명세서에 사용된 용어 "경감시키다(alleviate)", "경감시키는(alleviating)" 및 "경감(alleviation)"은 질병 및/또는 이의 수반되는 증상을 모두 또는 일부 완화시키는 것이다.
- [0084] 본 명세서에 사용된 용어 "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 및 "치료(treatment)"는 질병 및/또는 이의 수반되는 증상을 모두 또는 일부 제거하는 것이다.
- [0085] 본 명세서에 사용된 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 객체가 되는 동물, 바람직하게는 포유동물(예컨대, 영장류(primates)(예를 들어, 사람), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 마우스 등), 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0086] 본 명세서에 사용된 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상의에 의해 모색되며, 치료될 질환 또는 장애의 징후를 경감시킴을 포함하는, 조직계, 동물 또는 사람에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.
- [0087] 본 명세서에 사용된 용어 "배합물 또는 조합물(combination)" 또는 "조합 치료제(combined therapy)"는 2개 이상의 약물을 같이 사용한다는 의미일 뿐 2개 이상의 약물이 반드시 혼합된 상태를 의미하는 것은 아니다. 2개 이상의 약물은 혼합된 상태로 단일 제제 내에 함께 존재해도 되고 각각 별개의 제제로 사용되어도 무방한 경우를 의미한다. 즉, "배합물"은 단일 제제도 포함하고 2개의 별개의 제제도 포함하므로, 동시, 별개 또는 순차적 투여가 가능하다.
- [0088] 본 명세서에 사용된 용어 "조성물"은 2개 이상의 약물이 혼합된 상태로 존재하는 단일 제제를 의미한다.
- [0089] 본 명세서에 사용된 용어 "키트"는 통상 완제품을 의미하며, 약물이 2개 이상인 경우 이들 약물을 배합물의 형태로 포함하는 완제품을 의미한다. 2개 이상의 약물은 완제품 내에 단일 제제로 포장되어 동시에 투여될 수도 있고, 또는 완제품 내에 2개의 별개의 제제로 포장되어 동시에, 별개로 또는 순차적으로도 투여될 수도 있다.
- [0090] 이하, 실시예들을 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 본 발명의 목적, 특징, 장점은 이하의 실시예들을 통해 쉽게 이해될 것이다. 본 발명은 여기서 설명되는 실시예들에 한정되지 않고, 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 여기서 소개되는 실시예들은 개시된 내용이 철저하고 완전해질 수 있도록 그리고 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다. 따라서, 이하의 실시예들에 의하여 본 발명이 제한되어서는 안 된다.
- [0091] **[실시예]**
- [0092] **제조예: 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일-에틸 에스테르의 제조**
- [0093] 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일-에틸 에스테르(화학식 2의 화합물, 이하에서 "시험 화합물"이라 고도 한다)를 국제공개특허 WO 2010/150946호의 제조예 50에 기재된 방법에 따라 제조하였다.
- [0094] **실시예: 디조실핀 처리에 의해 조현병 유사 증상이 유도된 동물 모델에서의 사회적 상호작용 동물 행동 검사에 대한 효과**
- [0095] 실험동물
- [0096] 수컷 랫트(Wistar, 4주령, Orient Bio Co., Ltd.)를 구입하여 동물 사육실에서 2개의 군으로 나누어 각각 구분된 선반에서 1주 이상 순응 사육하였다. 실험동물은 명암주기 12시간, 온도 22 내지 25℃, 상대습도 40-60%로 유지하고 물과 먹이는 자유롭게 섭취할 수 있는 환경하에, 동물실험 윤리위원회(Institutional Animal Care and

Use Committee (IACUC))의 실험실 동물 관리 기준에 따라, 보관, 관리하였다. 랫트는 일주일 이상 안정화를 시킨 후, 체중 차이가 20g 이 초과되지 않는 랫트를 쌍으로 하여 사회적 상호작용 동물 행동 검사에 사용하였다.

[0097] 사회적 상호작용 동물 행동 검사

[0098] N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 저해물질의 투여로 인한 증상과 조현병으로 인한 증상이 유사하므로, N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 저해물질인, 디조실핀을 처리하여 조현병 유사 증상이 유도되는 동물 모델을 사용했다.

[0099] 디조실핀[시그마(Sigma)사로부터 구입]은 비히클로 사용된 생리식염수에 녹여 새로이 제조하였고, 실험 4시간 전에, 랫트 체중 1kg 당 1ml의 용적으로, 0.1 mg/kg 용량을 피하로 투여하였다.

[0100] 아리피프라졸 및 시험 화합물은 비히클로 사용된 30% 폴리에틸렌글리콜 400 (polyethylene glycol 400, 시그마사)에 녹여 새로이 제조하였고, 실험 1시간 전에, 랫트 체중 1kg 당 1ml의 용적으로, 아리피프라졸은 0.003 mg/kg 용량을, 시험 화합물은 3 mg/kg 용량을 경구로 투여하였다.

[0101] 수컷 랫트를 쌍으로 같은 관찰 상자에 위치하게 하여 1:1로 상호작용할 수 있도록 한 후, 5분 동안 적극적 사회적 상호작용(active social interaction)으로 볼 수 있는 상호간(under or over the other rat) 스니핑(Sniffing), 글루밍(Grooming), 릭킹(Licking), 마운팅(Mounting), 및 크롤링(crawling)의 전체 시간을 측정 한 후 이를 통해 사회적 상호작용을 평가하였다.

[0102] 실험 결과 통계 분석

[0103] 모든 데이터는 평균±SEM으로 나타낸다. 그룹 간 적극적 사회적 상호작용의 전체 시간에 대한 통계 분석은, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism ver. 5.04) 프로그램을 사용하여, 단방향 ANOVA(one-way analysis of variance) 및 던넛 다중비교 방식(Dunnett's multiple comparison test)으로 분석 처리하였다.

[0104] 디조실핀만 처리된 음성 대조군의 그룹에서의 적극적 사회적 상호작용의 전체 시간 평균은 53.86±2.90초로, 양성 대조군인 비히클 그룹에서의 적극적 사회적 상호작용의 전체 시간 평균은 69.63±3.13초로 관찰되었고, 아리피프라졸 0.003mg/kg 투여군에서는 57.52±3.04초, 시험 화합물 3mg/kg 투여군에서는 56.78±2.19초, 아리피프라졸 0.003 mg/kg과 시험 화합물 3 mg/kg를 함께 투여한 군에서는 63.76±1.87초로 관찰되었다.

[0105] [표 1] 디조실핀을 처리한 사회적 상호작용 동물 행동 검사에 대한 아리피프라졸과 시험 화합물의 효과

처리약물	투여용량			동물수	사회적 상호작용 ¹⁾ (평균±SEM)
	디조실핀 (mg/kg, sc ²⁾)	아리피프라졸 (mg/kg, po ³⁾)	시험 화합물 (mg/kg, po)		
비히클	- ⁴⁾	-	-	20쌍	69.63±3.13
디조실핀	0.1	-	-	20쌍	53.86±2.90
아리피프라졸	0.1	0.003	-	20쌍	57.52±3.04
시험 화합물	0.1	-	3	20쌍	56.78±2.19
아리피프라졸과 시험 화합물	0.1	0.003	3	20쌍	63.76±1.87

[0106]

[0107] ¹⁾ 사회적 상호작용 = 스니핑(Sniffing), 글루밍(Grooming), 릭킹(Licking), 마운팅(Mounting), 및 크롤링(crawling)의 적극적 사회적 상호작용 전체 시간 (단위:초)

[0108] ²⁾ sc = mg/kg, 피하 투여 (subcutaneously)

[0109] ³⁾ po = mg/kg, 경구 투여 (per os)

[0110] ⁴⁾ - = 비처리 (Not treated)

[0111] 시험 화합물 및/또는 아리피프라졸이 처리된 그룹 및 양성 대조군인 비히클 그룹의 적극적 사회적 상호작용의 전체 시간을 디조실핀만 처리된 음성 대조군과 비교하여 회복율(%)로서 나타내면 표 2와 같다. 회복율은 다음과 같이 산출하였다.

[0112] 회복율 (%) = (시험군의 사회적 상호작용시간 - 음성대조군의 사회적 상호작용시간) / (양성대조군의 사회적 상호작용시간- 음성대조군의 사회적 상호작용시간) X 100

[0113] [표 2] 디조실핀을 처리한 사회적 상호작용 동물 행동 검사에서 음성대조군 대비 회복율 및 통계적 유의성 요약

처리약물	동물수	음성대조군 대비 회복율	음성대조군 대비 통계적 유의성 (P<0.05?)	양성대조군 대비 통계적 유의성 (P<0.05?)
비히클	20쌍	100.0%	유의함	
디조실핀	20쌍	0.0%		유의함
아리피프라졸	20쌍	23.2%	유의하지 않음	유의함
시험 화합물	20쌍	18.5%	유의하지 않음	유의함
아리피프라졸과 시험 화합물	20쌍	62.8%	유의함	유의하지 않음

[0114]

[0115]

아리피프라졸 투여군, 시험 화합물 투여군은 음성대조군 대비 각각 23.2%, 18.5%의 회복율을 보였으며, 디조실핀만 처리된 음성대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않으며, 양성대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보인다. 음성대조군 대비 유의한 회복 효과를 보이지 않는 아리피프라졸 0.003mg/kg, 시험 화합물 3mg/kg의 용량을 함께 투여한 군에서 음성대조군 대비 62.8%의 회복율을 보여 음성대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 양성대조군과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(도 1).

[0116]

이로부터 아리피프라졸과 시험 화합물을 병용한 결과, 사회적 상호작용에 대한 효과의 상승적 증가를 확인하였다. 이는 두 약물이 조현병 특히 조현병의 음성 증상 치료에 효과적임을 보여준다.

도면

도면1

