



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0029200  
(43) 공개일자 2009년03월20일

(51) Int. Cl.

*A61K 31/401* (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7029908

(22) 출원일자 2008년12월08일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년12월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/069373

국제출원일자 2007년05월21일

(87) 국제공개번호 WO 2007/137227

국제공개일자 2007년11월29일

(30) 우선권주장

60/747,861 2006년05월22일 미국(US)

(71) 출원인

반다 파마슈티칼즈, 인코퍼레이티드.

미국, 메릴랜드 20850, 록빌레, 스위트 300, 메디  
칼 센터 드라이브 9605

(72) 별명자

울프강 커트 디.

미국 메릴랜드주 20874 저먼타운 니어윈더 플레이  
스 13331

폴리머오포울로스 미하엘 에이치.

미국 메릴랜드주 20854 포토맥 릿지 미스트 테라  
스 11300

(74) 대리인

특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 우울증 질환에 대한 치료

### (57) 요 약

멜라토닌 효능제를 투여하는 것을 포함하는 우울증 치료 방법.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

동물에게 유효량의 일로페리돈 또는 그 활성 대사산물을 체내 투여하는 것을 포함하는 동물에서 주요 우울증, 강박장애 질환, 공황 질환, 사회 불안 질환, 사회 공포증, 외상후 스트레스 질환, 월경전 불안 질환, 산후 우울증, 주요 우울증, 기분부전증, 치료-저항성 주요 우울증, 치료-저항성 조울증 및 범불안 장애 또는 이들의 증상 중 하나 이상을 치료하기 위한 방법.

### 청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 질환은 강박장애 질환, 공황 질환, 사회 불안 질환, 사회 공포증, 외상후 스트레스 질환, 월경전 불안 질환, 기분부전증, 범불안 장애 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

### 청구항 3

청구항 1에 있어서.

상기 증상은 지속적인 슬픔, 걱정 또는 공허한 기분; 희망없다는 느낌; 비관주의; 죄의식, 가치없다는 느낌, 무력감; 성욕을 포함하여 과거에 즐겼었던 취미나 활동들에 대한 흥미 또는 즐거움을 잃어버림; 활력 감퇴, 피로, 느려지는 것; 집중, 기억, 의사결정하기 어려움; 불면증, 새벽에 깨 또는 늦잠을 잠; 식욕 및/또는 체중 감소 또는 과식 및 체중 증가; 죽음 또는 자살에 대한 생각; 자살 시도; 침착하지 못함; 성급함; 두통, 소화계 질환 및 만성 통증과 같이 치료에 반응하지 않는 지속적인 물리적 증상; 및 이들의 임의의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 방법.

### 청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서,

제2 항정신병 약물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

### 청구항 5

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서,

일로페리돈 또는 그 활성 대사산물을 항우울제와 조합하여 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

### 청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 항우울제는 멜라토닌 효능제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 5-HT<sub>1A</sub> 길항제, 5-HT<sub>1A</sub>/β-아드레노셉터 길항제, 5-HT<sub>1B</sub> 길항제, 선택적 및 비선택적 5-HT<sub>2C</sub> 길항제, 5-HT<sub>2C</sub> 효능제, 5-HT<sub>6</sub> 효능제, α-2 아드레날린성 (adrenergic) 길항제, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 3환계 항우울제(TCA), 트리플 모노아민 재흡수 차단제, 벤조디아제핀, NMDA 수용체 길항제, 피롤리논, 벤조티아디아자이드, 벤조일피페리딘, 비아릴로프로필슬론아미드, 메타보트로픽 글루타메이트 수용체(mGluR), GABA 길항제, NK1 길항제, NK2 길항제, CRF1 길항제, 아르기닌 바소프레신 V1b 길항제, MCH 수용체 길항제, NGF 길항제, BDNF 길항제, NT-3 길항제, NT-4 길항제, CREB 길항제 및 상기 클래스(class)의 항우울제 중 임의의 하나 이상의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

### 청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 항우울제는 멜라토닌, (1R-트랜스)-N-[[2-(2,3-디히드로-4-벤조푸라닐)시클로프로필]메틸]프로판아미드, N-[1-(2,3-디히드로-4-일)페롤리딘-3-일]-N-에틸우레아], 아고멜라탄(Valdoxan), 라멜테온, 2-페닐멜라토닌, 8-M-PDOT, 2-아이오도멜라토닌, 6-클로로멜라토닌, 플루옥세틴(Prozac), 파록세틴(Paxil), YM992, 세르

트랄린(Zoloft), 벤라파신(Effexor), 부프로피온(Wellbutrin), 레복세틴(Edronax), WAY-100635, 펀돌롤, SB-224289, SB242084, RS102221, 케탄세린, 이린달론, Org 37684, Ro 60-0175, WAY-161503, YM348, WAY-629, WAY-163909, LY586713, WAY-466, WAY-1811187, 미르타자핀(Remeron), DOV 21,947, MK-801, 메만틴, 케타민, 펠바메이트, 글리신, D-세린, D-시클로세린, L-글루타메이트, 이펜프로딜, 피라세탐, 아니라세탐, 시클로티아자이드, CX516, CX546, LY392098, LY404187, LY451646, 2-메틸-6-(페닐에티닐)-파리딘(MPEP), 3-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)에티닐]-파리딘(MTEP), JNJ16259685, CPCOOEt, MGS0039, LY341495, LY354740, ACPT-1/L-SOP(L-세린-0-포스페이트), 호모AMPA, N-페닐-7-(히드록시이미노)시클로프로파[b] 크로멘-1a-카르복사미드, CGP36742, CGP56433, CGP56999, GW823296, GW679769, GW597599(Vestipitant), R673, CP-122,721, L-759274, GR205171, L733060, SR48968, DMP696, DMP904, GW876008, AAG561, TS-041, CP-154,526(antalarmin), SSR125543, R278995/CRA0450, R121919, SSR149415, T-226296 및 이들의 임의의 활성 대사산물을 포함하여 상기 항우울제의 임의의 하나 이상의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 8

청구항 1 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항정신병제 및 항우울제는 비경구, 정맥내, 근육내, 구강, 로젠지, 경피 및 점막내로부터 선택된 것과 동일한 또는 다른 경로에 의해 투여되는 방법.

#### 청구항 9

일로페리돈 또는 그 활성 대사산물을 다른 항정신병제 또는 다른 항우울제 또는 이들 모두와 조합하는 것을 포함하는 우울증 질환 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 10

청구항 9에 있어서,

상기 일로페리돈 또는 그 활성 대사산물과 다른 제제(들)를, 단일 복용으로 투여되거나 또는 다중 복용으로 투여될 때 효과적인 양으로 포함하는 단위 복용 형태인 약학적 조성물.

#### 청구항 11

항정신병제의 하나 이상의 약학적 복용 단위 및 항우울제의 하나 이상의 약학적 복용 단위를 포함하는 키트로서, 상기 항정신병제 복용 단위 및 항우울제 단위 중 하나 또는 이들 모두는 또한 각각 항우울제 또는 항정신병제, 및 선택적으로는 하나 이상의 추가 약학적 활성 성분을 포함할 수 있는 키트.

#### 청구항 12

주요 우울증, 강박장애 질환, 공황 질환, 사회 불안 질환, 사회 공포증, 외상후 스트레스 질환, 월경전 불안 질환, 산후 우울증, 주요 우울증, 기분부전증, 치료-저항성 주요 우울증, 치료-저항성 조울증 및 범불안 장애 중 하나 이상을 치료하기 위한 일로페리돈의 용도.

#### 청구항 13

청구항 12에 있어서,

상기 질환은 강박장애 질환, 공황 질환, 사회 불안 질환, 사회 공포증, 외상후 스트레스 질환, 월경전 불안 질환, 기분부전증 및 범불안 장애로 구성된 군으로부터 선택되는 일로페리돈의 용도.

#### 청구항 14

우울증 질환, 강박장애 질환, 공황 질환, 사회 불안 질환, 사회 공포증, 외상후 스트레스 질환, 월경전 불안 질환, 산후 우울증 및 범불안 장애 중 하나 이상을 치료하기 위한 약물을 제조하기 위한 일로페리돈의 용도.

#### 청구항 15

청구항 14에 있어서,

상기 약물은 항우울제를 추가로 포함하는 용도.

## 청구항 16

청구항 15에 있어서,

상기 항우울제는 멜라토닌 효능제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 5-HT<sub>1A</sub> 길항제, 5-HT<sub>1A</sub>/β-아드레노셉터 길항제, 5-HT<sub>1B</sub> 길항제, 선택적 및 비선택적 5-HT<sub>2C</sub> 길항제, 5-HT<sub>2C</sub> 효능제, 5-HT<sub>6</sub> 효능제, α-2 아드레날린성 길항제, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 3환계 항우울제(TCA), 트리플 모노아민 재흡수 차단제, 벤조디아제핀, NMDA 수용체 길항제, 피롤리논, 벤조티아디아자이드, 벤조일피페리딘, 비아릴로프로필솔폰아미드, 메타보트로핀 글루타메이트 수용체(mGluR), GABA 길항제, NK1 길항제, NK2 길항제, CRF1 길항제, 아르기닌 바소프레신 V1b 길항제, MCH 수용체 길항제, NGF 길항제, BDNF 길항제, NT-3 길항제, NT-4 길항제, CREB 길항제 및 상기 클래스의 항우울제 중 임의의 하나 이상의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 용도.

## 청구항 17

청구항 16에 있어서,

상기 항우울제는 멜라토닌, (1R-트랜스)-N-[[2-(2,3-디히드로-4-벤조푸라닐)시클로프로필]메틸]프로판아미드, N-[1-(2,3-디히드로벤조푸란-4-일)피롤리딘-3-일]-N-에틸우레아], 아고멜라탄(Valdoxan), 라멜테온, 2-페닐멜라토닌, 8-M-PDOT, 2-아이오도멜라토닌, 6-클로로멜라토닌, 플루옥세틴(Prozac), 파록세틴(Paxil), YM992, 세트랄린(Zoloft), 벤라팍신(Effexor), 부프로피온(Wellbutrin), 레복세틴(Edronax), WAY-100635, 펀돌롤, SB-224289, SB242084, RS102221, 케탄세린, 이린달론, Org 37684, Ro 60-0175, WAY-161503, YM348, WAY-629, WAY-163909, LY586713, WAY-466, WAY-1811187, 미르타자핀(Remeron), DOV 21,947, MK-801, 메만틴, 케타민, 펠바메이트, 글리신, D-세린, D-시클로세린, L-글루타메이트, 이펜프로딜, 피라세탐, 아니라세탐, 시클로티아자이드, CX516, CX546, LY392098, LY404187, LY451646, 2-메틸-6-(페닐에티닐)-피리딘(MPEP), 3-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)에티닐]-피리딘(MTEP), JNJ16259685, CPCOOEt, MGS0039, LY341495, LY354740, ACPT-1/L-SOP(L-세린-0-포스페이트), 호모AMPA, N-페닐-7-(히드록시이미노)시클로프로파[b] 크로멘-1a-카르복사미드, CGP36742, CGP56433, CGP56999, GW823296, GW679769, GW597599(Vestipitant), R673, CP-122,721, L-759274, GR205171, L733060, SR48968, DMP696, DMP904, GW876008, AAG561, TS-041, CP-154,526(antalarmin), SSR125543, R278995/CRA0450, R121919, SSR149415, T-226296 및 이들의 임의의 활성 대사산물을 포함하여 상기 항우울제의 임의의 하나 이상의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 용도.

## 명세서

### 기술분야

- <1> 본 출원은 그 전체가 본 명세서에 포함되어 있고 2006년 5월 22일자로 출원되어 동시 계류중인 미국 특허 출원 60/747,861을 우선권 주장한다.
- <2> 본 발명은 우울증 질환에 대한 약물 치료 분야에 관한 것이다.

### 배경기술

- <3> 우울증 질환은 미국에서만 거의 2천만 명의 성인에게 영향을 미친다. 치료하지 않고 방치하면, 우울증 질환은 감정적으로 뿐만 아니라 육체적으로도 쇠약하게 할 수 있다.
- <4> 우울증 질환은 일련의 증상들을 포함하며, 이들은 미국 국립 정신 보건 연구소(National Institute of Mental Health, NIMH)에서 발간한 제목이 "우울증"인 책자에 나열되어 있고, 다음과 같다:
- <5> 『지속적인 슬픔, 걱정 또는 "공허한" 기분
- <6> 희망없다는 느낌, 비관주의
- <7> 죄의식, 가치없다는 느낌, 무력감
- <8> 성욕을 포함하여 과거에 즐겼었던 취미나 활동들에 대한 흥미 또는 즐거움을 잃어버림
- <9> 활력 감퇴, 피로, "느려지는 것"

- <10> 집중, 기억, 의사결정하기 어려움
- <11> 불면증, 새벽에 깨 또는 늦잠을 잡
- <12> 식욕 및/또는 체중 감소 또는 과식 및 체중 증가
- <13> 죽음 또는 자살에 대한 생각; 자살 시도
- <14> 침착하지 못함, 성급함
- <15> 두통, 소화계 질환 및 만성 통증과 같이 치료에 반응하지 않는 지속적인 물리적 증상』
- <16> NIMH 책자에 따르면, 우울증 질환의 가장 흔한 3가지 유형은 다음과 같다:
- <17> 『주요 우울증(major depression)은 일하고, 연구하고, 잠자고, 먹고, 즐거운 활동을 즐기는 능력을 방해하는 증상(증상 리스트 참조)의 조합에 의해 명백해진다. 이러한 우울증의 불능 에피소드(episode)는 한번만 일어날 수도 있지만, 보다 일반적으로는 일생동안 수차례 나타난다.
- <18> 덜 심각한 유형의 우울증인 기분부전증(dysthymia)은 무력하게 하시는 않지만 잘 생활하거나 또는 좋게 느끼지 못하게 하는 장기간의 만성 증상을 포함한다. 기분부전증을 갖는 많은 사람들은 또한 일생동안 어떤 시기에 주요 우울증 에피소드를 경험한다.
- <19> 다른 유형의 우울증은 조울병 질환이라고도 불리는 조울증(bipolar disorder)이다. 다른 형태의 우울증 질환만큼 흔하지는 않으며, 조울증은 반복되는 기분의 변화, 즉 매우 좋음(조증) 및 나쁨(울증)에 의해 특정된다. 때때로, 기분의 바뀜은 극적이고 빠르지만, 대부분은 점진적이다. 울증 사이클에 있을 때, 개인은 우울증 질환의 일부 혹은 모든 증상을 가질 수 있다. 조증 사이클에 있을 때, 개인은 과다활동적이고, 지나치게 수다를 멎 수 있으며, 에너지가 넘칠 수 있다. 조증은 종종 심각한 문제와 기능장애(embarassment)를 초래하는 방식으로 사고, 판단 및 사회적인 행동에 영향을 미친다. 예를 들면, 조증기에 있는 개인은 현명하지 않은 사업적 결단에서부터 몽상적 탐닉(romantic spree)에까지 걸쳐 있을 수 있는 고무되고, 웅대한 계획으로 충만한 느낌일 수 있다. 조증은 치료하지 않고 남겨두면 정신병 상태로까지 나빠질 수 있다.』

### 발명의 상세한 설명

- <20> 본 발명의 방법은 주요 우울증, 강박장애 질환, 공황 질환, 사회 불안 질환, 사회 공포증, 외상후 스트레스 질환, 월경전 불안 질환, 산후 우울증, 주요 우울증, 기분부전증, 치료-저항성 주요 우울증, 치료-저항성 조울증 및 범불안 장애 또는 이들의 하나 이상 증상을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.
- <21> 일로페리돈(1-[4-[3-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-페페리디닐]프로폭시]-3-메톡시페닐]에타논)은 인용에 의해 본 명세서에 포함되어 있는 미국 특허 5,364,866에 개시되어 있다. 일로페리돈의 대사산물(metabolite), 예컨대 P88("P-88-8891"로도 불림)은 본 발명에서 유용하다. 예컨대, 인용에 의해 본 명세서에 포함되어 있는 WO03020707 참조. 어떤 경우, 바람직하게는 예컨대 인용에 의해 본 명세서에 포함되어 있는 WO2006039663 및 WO2003054226에 개시되어 있는 특정 유전자형을 갖는 환자에서는 일로페리돈을 사용하는 것이 유익할 수 있다.
- <22> 일로페리돈 대사산물은 4-[3-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-페페리디닐]프로폭시]-3-메톡시- $\alpha$ -메틸벤젠메탄올, 1-[4-[3-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-페페리디닐]프로폭시]-3-히드록시페닐]에타논, 1-[4-[3-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-페페리디닐]프로폭시]-3-메톡시페닐]-2-히드록시에타논, 4-[3-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-페페리디닐]프로폭시]-3-히드록시- $\alpha$ -메틸벤젠메탄올, 4-[3-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-페페리디닐]프로폭시]-2-히드록시-5-메톡시- $\alpha$ -메틸벤젠메탄올, 1-[4-[3-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-페페리디닐]프로폭시]-2-히드록시-5-메톡시페닐]에타논 및 1-[4-[3-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-페페리디닐]프로폭시]-2,5-디히드록시페닐]에타논을 포함한다.
- <23> 인용에 의해 본 명세서에 포함되어 있는 US5,364,866, WO93/09276 및 WO95/11680 참조.
- <24> 바람직한 대사산물인 P88은 1-[4-[3-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-페페리디닐]프로폭시]-3-메톡시페닐]에탄올이다.
- <25> 일로페리돈은 넓은 스펙트럼의 모노아민 수용체에 대해 보통 내지 높은 친화도를 가지며, 선택된 도파민성(dopaminergic), 세로토닌성(serotonergic) 및 아드레날린성(adrenergic) 수용체에서 길항제(antagonist)로

작용한다. 일로페리돈은 5-HT<sub>2A</sub>, Ne<sub>a1</sub>, Ne<sub>a2c</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> 및 5-HT<sub>1A</sub> 수용체에 대해서는 높은(Kd < 10 nM) 친화도를 갖고, 5-HT<sub>1A</sub>를 포함하는 다른 도파민성, 아드레날린성 및 세로토닌성 수용체에 대해서는 보통(Kd 10-100 nM)의 친화도를 갖는다.

<26> 유효량의 일로페리돈 또는 그 대사산물은 대상 동물(전형적으로는 인간이지만, 예컨대 가축, 애완동물 및 경주동물(racing animal)과 같은 다른 동물도 또한 처리될 수 있음)에게 다수의 경로로 투여될 수 있다. 유효량은 치료하는 동안 우울증 질환 또는 그 증상을 방지하거나 개선하는 효과를 갖는 양이다. 예를 들면, 유효량은 예컨대 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린(sertraline) 등과 같은 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제와 같은 다른 항우울제와 동일한 정도로 우울증 질환 증상의 발병 또는 재발을 방지하는 양이다.

<27> 유효량은 예컨대 환자, 치료되는 질환 또는 증상의 정도 및 투여 경로에 따라 정량적으로 다를 수 있다. 이러한 복용량(dose)은 일상적인 연구에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로, 예컨대 경구 투여와 같은 전신 투여의 경우, 복용량의 참조점(reference point)은 인간에서 정신병 또는 그 증상을 치료하기 위해 사용되는 일로페리돈 또는 그 활성 대사산물의 복용량, 즉 경구 투여시 약 2 mg 내지 약 24 mg, 바람직하게는 약 16 mg 내지 약 24 mg의 일로페리돈, 또는 약 0.5 mg 내지 약 24 mg, 바람직하게는 약 12 mg 내지 약 16 mg의 P88이다.

<28> 실제로 투여되는 일로페리돈 또는 그 대사산물의 양을 포함하는 복용 프로토콜(protocol)은, 예를 들면 개별 환자의 치료되는 상태, 선택된 투여 경로, 연령, 체중, 반응 및 환자의 증상 정도를 포함하는 관련 환경의 견지에서 내과의사에 의해 결정될 수 있을 것임이 이해될 것이다. 물론, 환자는 가능한 부작용에 대해 모니터링(monitoring)되어야 한다.

<29> 치료 또는 예방 목적을 위하여, 일로페리돈 또는 그 대사산물은, 보통 표준의 통상 기술을 도입하여 필수 활성 성분으로서 적어도 하나의 이들 화합물과 조합된 고형 또는 액상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 선택적으로는 약학적으로 허용가능한 보조제(adjuvant) 및 부형제(excipient)를 포함하는 약학적 조성물로 투여될 것이다.

<30> 본 발명의 실시에 유용한 약학적 조성물은 경구용, 비경구용(피하, 근육내, 진피내 및 정맥내를 포함함), 경피, 기관지내 또는 비강내 투여용으로 적합한 복용 형태를 포함한다. 따라서, 고형 담체가 사용되면, 상기 제제는 정제로 되거나, 경질 젤라틴 캡슐에서 분말 또는 펠렛 형태로 존재하거나, 또는 트로키제 또는 로젠지(1ozeng e)의 형태일 수 있다. 상기 고형 담체는 결합제, 충진제, 정제용 윤활제, 붕해제, 습윤제 등과 같은 통상의 부형제를 포함할 수 있다. 정제는 필요시 통상의 기술에 의해 코팅된 필름일 수 있다. 액상 담체가 도입되면, 상기 제제는 시럽, 에멀션(emulsion), 연질 젤라틴 캡슐, 주사용 멸균 운반체(vehicle), 수용액 또는 비수용액 혼탁액의 형태일 수 있으며, 또는 사용 전에 물 또는 다른 적합한 운반체로 재구성되기 위한 건조 산물일 수 있다. 액상 제제는 혼탁제, 유화제, 습윤제, 비수용성 운반체(식용유를 포함함), 방부제뿐만 아니라 향료 및/또는 착색제와 같은 통상의 첨가제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위하여, 운반체는, 생리식염수 용액, 포도당 용액 등이 이용될 수도 있지만, 보통 적어도 상당 부분의 멸균수를 포함할 것이다. 주사가능한 혼탁액 또한 사용될 수 있으며, 이 경우 통상의 혼탁제가 도입될 수 있다. 통상의 방부제, 완충제 등도 또한 상기 비경구 복용 형태에 첨가될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 적절한 양의 일로페리돈 또는 그 대사산물을 포함하는 원하는 제제에 적합한 통상의 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17th edition, 1985 참조.

<31> 본 발명에 사용하기 위한 약학적 조성물을 제조함에 있어서, 상기 활성 성분(들)은 보통 담체와 혼합되거나, 담체에 의해 희석되거나, 담체 내에 포함될 수 있으며, 캡슐, 사쉐(sachet), 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있다. 담체가 희석제로 작용할 때, 담체는 고형, 반고형 또는 액상 물질일 수 있으며, 상기 활성 성분에 대한 운반체, 부형제 또는 매질로 작용한다. 따라서, 상기 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 사쉐, 교갑(cachet), 엘릭시르(elixir), 혼탁액, 에멀션, 용액, 시럽, 에어로졸(고형으로 또는 액상 매질 내에서), 예를 들면 상기 활성 화합물의 10 중량%까지를 포함하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균된 주사용 용액 및 멸균된 포장 분말의 형태일 수 있다.

<32> 적합한 담체 및 희석제의 몇 가지 예로는 락토오스, 렉스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정형 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로오스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 미네랄 오일을 포함한다. 상기 제형은 추가로 윤활제, 습윤제, 유화제 및 혼탁제, 방부제, 감미제 또는 착향제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 환자에게 투여된 후 활성 성분의 빠르고, 지속적이고 또는 지연된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

- <33> 상기 조성물은 단위 복용 형태로 제형화되고, 각 복용은 약 1 mg 내지 약 24 mg의 활성 성분을 포함하는 것이 바람직하다. "단위 복용 형태"란 용어는 인간 대상 및 다른 포유동물에 대한 단일 복용에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 나타내며, 각 단위는 필요한 약학적 단체와 함께 치료 기간 중에 걸쳐 원하는 예방 또는 치료 효과를 나타내도록 계산된 소정량의 활성 물질을 포함한다. 따라서, 예를 들면, 우울증 질환을 앓는 성인 환자는 각각 1 내지 24 mg의 일로페리돈을 갖는 1-4개의 정제로 매일 1회, 2회 또는 3회 투여되도록 처방될 수 있으며, 약 1 내지 약 12주 내에 환자의 증상이 개선될 것임을 기대할 수 있다.
- <34> 일로페리돈 및 그 활성 대사산물은 또한 조절된, 예컨대 지연된, 지속된 또는 박동성 방출 형태로 제형화될 수 있다. 일로페리돈 및 그 활성 대사산물의 조절된 방출 형태는, 예컨대 인용에 의해 포함되어 있는 2005년 12월 14일 출원된 미국 가특허 출원 60/750,229에 개시되어 있다.
- <35> 예를 들면, 본 발명의 조절된 방출 제형은 (i) 일로페리돈 또는 P-88이 표준 용해도 분석(예컨대, 주위 조건(ambient condition) 하에서 (1) pH 4.5, (2) pH 6.8 또는 (3) 0.1 N HCl에서 수성 용매)에서 시간당 약 3% 및 약 15% 사이, 보다 바람직하게는 시간당 약 4% 및 약 13% 사이, 가장 바람직하게는 시간당 약 5% 및 약 7% 사이의 속도로 용해되는 것을 포함하며, 이로부터 약 16 및 약 24시간 사이의 기간에 걸쳐 일로페리돈 또는 그 활성 대사산물의 느리고 실질적으로 일정한 복용을 제공한다. 다른 구현예에서, 일로페리돈 또는 그 활성 대사산물은 예컨대 대략 25%의 약물은 투여 직후, 대략 25%씩의 약물은 투여후 대체로 2시간, 4시간 및 6시간에 방출되거나, 또는 대략 50%의 약물은 투여 직후, 대략 25%씩의 약물은 투여후 대체로 2시간 및 4시간에 방출되거나, 또는 대략 50%의 약물은 투여 직후, 대략 25%씩의 약물은 투여후 대체로 4시간 및 6시간에 방출되는 박동성 프로필(profile)로 방출된다.
- <36> 일로페리돈 및/또는 그 유도체를 투여하는 다양한 제형 및 방법이 개시되어 있다. 예를 들면, PCT 공개공보 WO2004/006886 A2는 일로페리돈 결정을 포함하는 주사가능한 데포(depot) 제형을 개시하고 있고; 일로페리돈 및 폴리글리콜리드 폴리락타이드 글루코오스 스타 폴리머의 미세캡슐화 데포 제형은 US20030091645에 개시되어 있으며; 또한, 특히 일로페리돈 또는 일로페리돈 유도체의 증가된 농도와 관련되어 있는 수정된 심전도기록 QT(QTc) 간격이 연장되는 것을 제거하거나 또는 최소화할 목적으로 일로페리돈을 투여하는 방법은 2004년 9월 30일자로 출원된 미국 출원 제60/614,798에 개시되어 있고, 이들 모두는 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- <37> 본 발명은 일로페리돈 또는 그 활성 대사산물을 다른 제제, 예컨대 하기 약물 카테고리(category)에 있는 제제를 포함하지만 이에 한정되지는 않는 다른 CNS 제제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다:
- <38> - 멜라토닌 효능제
  - <39> - 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)
  - <40> · 5-HT<sub>1A</sub> 길항제(antagonist)
  - <41> · 5-HT<sub>1A</sub> / β-아드레노셉터(adrenoceptor) 길항제
  - <42> · 5-HT<sub>1B</sub> 길항제
  - <43> · 5-HT<sub>2C</sub> 길항제
  - <44> : 선택적 및 비선택적
  - <45> · 5-HT<sub>2C</sub> 효능제
  - <46> · 5-HT<sub>6</sub> 효능제
  - <47> · α-2 아드레날린성(adrenergic) 길항제
  - <48> - 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)
  - <49> - 모노아민 옥시다제 억제제(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)
  - <50> - 3환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)
  - <51> - 트리플 모노아민 재흡수 차단제(blocker)
  - <52> - 벤조디아제핀(benzodiazepin)

- <53> - NMDA 수용체 길항제
- <54> - 피롤리논
- <55> - 벤조티아디아자이드
- <56> - 벤조일피페리딘
- <57> - 비아릴로프로필술폰아미드
- <58> - 메타보트로픽 글루타메이트 수용체(metabotropic glutamate receptor, mGluR)
- <59> - GABA 길항제
- <60> - NK1 길항제
- <61> - NK2 길항제
- <62> - CRF1 길항제
- <63> - 아르기닌 바소프레신 V1b 길항제
- <64> - MCH 수용체 길항제
- <65> - NGF 길항제
- <66> - BDNF 길항제
- <67> - NT-3 길항제
- <68> - NT-4 길항제
- <69> - CREB 길항제
- <70> 이러한 제제의 예시로는 다음과 같지만, 이에 한정되는 것은 아니다:
- <71> 멜라토닌성 효능제: 멜라토닌, 아고멜라틴, (1R-트랜스)-N-[2-(2,3-디히드로-4-벤조푸라닐)시클로프로필]메틸]프로판아미드 및 N-[1-(2,3-디히드로벤조푸란-4-일)피롤리딘-3-일]-N-에틸우레아], 라멜테온(ramelteon), 2-페닐멜라토닌, 8-M-PDOT, 2-아이오도멜라토닌, 6-클로로멜라토닌;
- <72> 세로토닌 재흡수 억제제: 파록세틴, 플루옥세틴, 세르트랄린, 벤락사핀(venlaxafine), 시탈로프람(citalopram), 에스시탈로프람(escitalopram), 플루복사민(fluvoxamine), 트라자돈(trazadone), 네파조돈(nefazodone), 밀나시프란(milnacipran), 데시프라민(desipramine), 둘록세틴(duloxetine), YM992;
- <73> SSRI/5-HT1A 길항제: WAY-100635, 펀돌롤(Pindolol);
- <74> SSRI/5-HT1B 길항제: SB-224289;
- <75> SSRI/5-HT2C 길항제;
- <76> 선택적: SB242084, RS102221;
- <77> 비선택적: 케탄세린(Ketanserin), 이린달론(Irindalone);
- <78> SSRI/5-HT2C 효능제: Org 37684, Ro 60-0175, WAY-161503, YM348, WAY-629, WAY-163909;
- <79> SSRI/5-HT6 효능제: LY586713, WAY-466, WAY-1811187;
- <80> α-2 아드레날린성 길항제: 미르타자핀(Mirtazapine)(Remeron);
- <81> 트리플 모노아민 재흡수 차단제: DOV 21,947;
- <82> NMDA 수용체 길항제: MK-801, 메만틴(Memantine), 케타민(Ketamine), 펠바메이트(Felbamate), 글리신, D-세린, D-시클로세린, L-글루타메이트, 이펜프로딜(Ifenprodil);
- <83> 피롤리디온: 피라세탐(Piracetam), 아나라세탐(Aniracetam);
- <84> 3환계: 아미트립ти린(Amitriptyline), 클로미프라민(Clomipramine), 데시프라민(Desipramine), 도티에핀(Dothiepin), 독세핀(Doxepin), 이미프라민(Imipramine), 로페프라민(Lofepramine), 노르트립틸린

(Nortriptyline), 프로트립틸린(Protriptyline), 트리미프라민(Trimipramine), 이프린돌(Iprindole), 오피프라몰(Opipramol);

<85> 4환계: 마프로틸린(Maprotiline), 미안세린(Mianserin), 미르타자핀, 아목사핀(Amoxapine), 트라조돈(Trazodone), 네파조돈;

<86> 세로토닌 재흡수 개선제(enhancer): 티아네프틴(tianeptine);

<87> 모노아민 옥시다제 억제제: 하르말린(Harmaline), 니알라마이드(Nialamide), 셀레길린(Selegiline), 이소카르복사지드(Isocarboxazid), 이프로니아지드(Iproniazid), 이프로클로지드(Iproclozide), 모클로베마이드(Moclobemide), 페넬진(Phenelzine), 톨록사톤(Toloxatone), 트라닐시프로민(Tranylcypromine);

<88> 도파민 재흡수 억제제: 부프로피온(Bupropion), 아미넵틴(Amineptine), 메틸페니데이트(Methylphenidate), 펜메트라진(Phenmetrazine), 바녹세린(Vanoxerine);

<89> 노르에피네프린 재흡수 억제제: 아토목세틴(Atomoxetine), 레복세틴(Reboxetine), 빌록사진(Viloxazine), 마프로틸린(Maprotiline), 부프로피온(Bupropion), 레복세틴(Reboxetine);

<90> 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제: 데시프라민(Desipramine), 둘록세틴(Duloxetine), 밀나시프란(Milnacipran), 네파조돈(Nefazodone), 벤라파신(Venlafaxine);

<91> 벤조티아디아자이드: 시클로티아자이드;

<92> 벤조일피페리딘: CX516, CX546;

<93> 비아릴로프로필슬픈아미드: LY392098, LY404187, LY451646;

<94> 메타보트로핀 글루타메이트 수용체(mGluR): 2-메틸-6-(페닐에티닐)-피리딘(MPEP), 3-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)에티닐]-피리딘(MTEP), JNJ16259685, CPCOEt, MGS0039, LY341495, LY354740, ACPT-1/L-SOP(L-세린-0-포스페이트), 호모AMPA, N-페닐-7-(하드록시이미노) 시클로프로파[b] 크로멘-1a-카르복사미드;

<95> GABA 길항제: CGP36742, CGP56433, CGP56999;

<96> NK1 길항제: GW823296, GW679769, GW597599(Vestipitant), R673, CP-122,721, L-759274, GR205171, L733060;

<97> NK2 길항제: SR48968;

<98> CRF1 길항제: DMP696, DMP904, GW876008, AAG561, TS-041, CP-154,526(antalarmin), SSR125543, R278995/CRA0450, R121919;

<99> 아르기닌 바소프레신 V1b 길항제: SSR149415;

<100> MCH 수용체 길항제: T-226296.

<101> 어떤 환자에서, 리튬 또는 트리아이오도티로닌(triiodothyronine)과 병용시 항우울증 치료를 증가시키는데 유용하다고 보고되어 있다.

<102> 따라서, 다른 예시적인 구현예에서, 본 발명은 항정신병제의 하나 이상의 약학적 복용 단위 및 항우울제의 하나 이상의 약학적 복용 단위를 포함하는 키트(kit)를 포함하며, 상기 항정신병 복용 단위 및 항우울제 단위 중 어느 하나 또는 이들 모두는 또한 각각 항우울제 또는 항정신병제, 및 선택적으로는 하나 이상의 약학적으로 활성인 추가 성분을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명은 상기 항정신병제 및 다른 제제(들)를 다른 시간 간격으로 투여하는 것을 포함하며, 각각의 유효량은 환자의 혈류 내에서 적당한 시간에 적당한 양으로 유지된다. 이러한 키트는 예컨대 다른 시간 간격에서 다른 제제(들) 보다 섭취되는 항정신병제의 투여를 촉진 시킬 수 있다. 관련 구현예에서, 상기 키트는 한 제제 단독의 약학적 복용 단위 및 양쪽 제제를 포함하는 다른 약학적 복용 단위를 포함한다. 이러한 방식으로, 예를 들면, 상기 항정신병제는 낮 동안에는 단독으로, 저녁에는 다른 제제(들)와 함께 섭취할 수 있다.

<103> 이러한 조합으로 사용될 때, 각 제제의 복용량은 각 제제 단독의 유효량과 대략 동일하거나, 또는 이보다 적을 것으로 예측된다. 예를 들면, 각각의 약학적 활성 성분은 각 성분이 단독으로 투여될 때 복용량의 약 20% 내지 약 80%의 복용량으로 투여될 수 있다.

<104> 두가지 (또는 그 이상) 제제는 어느 정도 동시에, 즉 동시간에(예컨대, 서로 0 내지 약 5분 이내에, 바람직하게

는 약 1분 이내 간격으로) 투여될 수 있거나, 다른 시간에 투여될 수 있다. 예를 들면, 한 측면에서, 본 발명은 항정신병 제제 및 다른 제제(들) 양쪽 모두를 포함하는 약학적 조성물이다. 본 구현예는, 예를 들면, 양쪽 약학적 활성 성분이 함께 혼합되어 있거나, 또는 각 약학적 활성 성분이 알약 또는 캡슐의 분리된 부분에 있는 알약 또는 캡슐을 포함한다.

<105> 예를 들면, 상기 조성물은 각 복용 형태가 활성 성분을 모두를 포함하는 단위 복용 형태로 제형화될 수 있다. "단위 복용 형태"란 용어는 인간 대상 및 다른 포유동물에 대한 단일 복용에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 나타내며, 각 단위는 필요한 약학적 담체와 함께 치료 기간 중에 걸쳐 원하는 예방 또는 치료 효과를 나타내도록 계산된 소정량의 활성 물질을 포함한다. 따라서, 예를 들면, 우울증 질환을 앓고 있는 성인 환자는 1-4개의 정제로 하루 1회, 2회 또는 3회 섭취하도록 처방될 수 있으며, 약 1 내지 약 12주 내에 환자의 상태가 개선될 것을 기대할 수 있다.

<106> 또한, 본 발명의 단위 복용 형태는, 일로페리돈 또는 그 활성 대사산물을 유일한 약학적 활성 성분으로 포함하거나 또는 다른 제제, 예컨대 다른 항정신병제 또는 항우울제와 조합하여 포함하든 간에, 조절된, 예컨대 지연된, 지속된 또는 박동성 방출 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 형태로 조합되는 경우, 일로페리돈 또는 그 활성 대사산물은 다른 제제(들)와 동일하거나 다른 속도 및 시간에 방출될 수 있다.

<107> 본 발명은 앞서 개설한 특정 구현예에 관하여 개시하였지만, 많은 대안, 수정 및 변화가 기술분야의 당업자에게 자명하거나, 또는 그렇지 않다면 이를 포함하는 의도일 것이라는 점이 명확하다. 따라서, 전술한 본 발명의 구현예는 예시를 위한 의도이고, 한정하려는 것은 아니다. 후술하는 청구의 범위에서 정의된 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고서 다양한 변화를 줄 수 있다. 본 명세서에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 과학 논문 및 다른 공개된 문헌들은 이들이 개시하고 있는 내용에 대해 그 전체가 본 명세서에 포함되어 있다.