



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년03월10일

(11) 등록번호 10-2373288

(24) 등록일자 2022년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5383 (2006.01) **A61K 31/4985**
 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/5383 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2021-7012501(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2014년12월03일
 심사청구일자 2021년04월26일
 (85) 번역문제출일자 2021년04월26일
 (65) 공개번호 10-2021-0049199
 (43) 공개일자 2021년05월04일
 (62) 원출원 특허 10-2016-7017585
 원출원일자(국제) 2014년12월03일
 심사청구일자 2019년12월03일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/068443
 (87) 국제공개번호 WO 2015/085004
 국제공개일자 2015년06월11일
 (30) 우선권주장
 61/911,416 2013년12월03일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
 (56) 선행기술조사문헌
 US20060178362 A1
 WO2011133224 A1
 WO2009145900 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티드.
 미국 10016 뉴욕주 뉴욕 스위트 900 이스트 텐티
 나인쓰 스트리트 430
 (72) 발명자
 배노버 김벌리
 미국 10016 뉴욕주 뉴욕 이스트 29 스트리트 430
 스위트 900 인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이
 티드. 내
 리 펄
 미국 10016 뉴욕주 뉴욕 이스트 29 스트리트 430
 스위트 900 인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이
 티드. 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 신규한 방법

(57) 요약

본 개시내용은 정신병 또는 정신분열병의 잔류 증상의 치료를 위한 약제로서의 특정한 치환 헤테로사이클 융합
 감마-카르볼린 화합물의 용도를 제공한다. 또한, 본 개시내용은 특정한 치환 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린
 화합물의 신규한 장기 지속성 주사 가능한 제제, 및 정신병 또는 정신분열병의 잔류 증상의 치료를 위한 상기 장
 기 지속성 주사 가능한 제제의 용도를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0024 (2013.01)

A61K 9/5153 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

메이츠 샤론

미국 10016 뉴욕주 뉴욕 이스트 29 스트리트 430
스위트 900 인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티
드. 내

데이비스 로버트

미국 10016 뉴욕주 뉴욕 이스트 29 스트리트 430
스위트 900 인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티
드. 내

웨노글 로런스 피

미국 10016 뉴욕주 뉴욕 이스트 29 스트리트 430
스위트 900 인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티
드. 내

(30) 우선권주장

61/925,607 2014년01월09일 미국(US)

61/975,702 2014년04월04일 미국(US)

62/032,326 2014년08월01일 미국(US)

명세서

청구범위

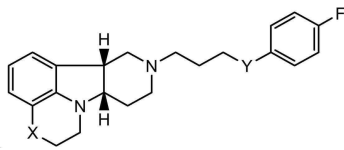
청구항 1

유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물의 유효량을 포함하는, 정신분열병의 치료가 필요한 환자에서 고프로락틴혈증, 주체외로 증상(EPS) 또는 좌불안석증, 체중 증가 또는 심혈관 부작용 없이 정신분열병을 치료하기 위한 약학적 조성물로서,

화학식 I의 화합물의 유효량은 상기 화합물의 해당 유리 염기 형태의 중량을 기준으로 측정시 1일당 40 mg 내지 60 mg이고,

화합물은 톨루엔술포산 부가 염 형태로 존재하고, 화학식 I의 화합물의 유효량은 1일당 1회로 투여되는 60 mg의 상기 염 형태(41.7 mg의 유리 염기에 해당)인 약학적 조성물:

<화학식 I>



상기 화학식에서,

X는 -N(CH₃)-이고,

Y는 -C(O)-이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, 환자는 또 다른 항정신병제를 사용한 치료 후에 여전히 정신분열병의 음성 증상을 앓고 있는 것인 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 환자는 이전에 또 다른 항정신병제를 사용한 치료에 충분히 반응하지 않았던 것인 약학적 조성물.

청구항 8

유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물의 유효량을 포함하는, 정신분열병의 치료가 필요한 환자에서 정신분열병을 치료하기 위한 약학적 조성물로서,

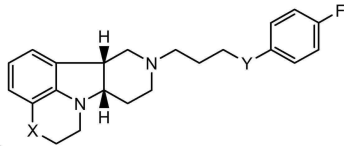
환자는 동반이환 우울증을 갖고, 환자는 또 다른 항정신병제를 사용한 치료의 개시 시점 및 치료 후에 정신분열

병의 주요한 음성 증상을 가지며,

화학식 I의 화합물의 유효량은 상기 화합물의 해당 유리 염기 형태의 중량을 기준으로 측정시 1일당 40 mg 내지 60 mg이고,

화합물은 톨루엔술포산 부가 염 형태로 존재하고, 화학식 I의 화합물의 유효량은 1일당 1회로 투여되는 60 mg의 상기 염 형태(41.7 mg의 유리 염기에 해당)인 약학적 조성물:

<화학식 I>



상기 화학식에서,

X는 $-N(CH_3)-$ 이고,

Y는 $-C(=O)-$ 이다.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제8항에 있어서, 환자는 치료의 개시 시점에 6 초과의 정신분열병에 대한 켈거리 우울증 스케일(CDSS) 스코어를 갖는 것인 약학적 조성물.

청구항 14

제8항에 있어서, 환자의 CDSS 스코어의 변화에 의해 측정시 환자의 우울증 증상을 감소시키는데 효과적인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2013년 12월 3일자로 제출된 미국 가출원 제61/911,416호; 2014년 1월 9일자로 제출된 미국 가출원 제 61/925,607호; 2014년 4월 4일자로 제출된 미국 가출원 제61/975,702호; 2014년 8월 1일자로 제출된 미국 가출원 제62/032,326호를 우선권으로 주장하며, 이들 출원 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 기술 분야

[0003] 본 발명은, 특히 잔류 증상, 예컨대 능동적인 사회적 회피, 수동적인 사회적 회피, 정서적 위축, 불안, 긴장, 고정화된 사고(stereotyped thinking) 및 신체적 염려(somatic concern)의 치료를 포함하는, 정신분열병의 급성기 및 잔류기의 치료에서의 주요 요법 또는 보조 요법으로서의 약제 및 약학 조성물로서, 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 본원에 기재된 특정한 치환 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린의 용도에 관한 것이다. 본원에 개시된 화합물은 급성 증상, 그리고 급성 악화 동안에 나타나지만 급성 증상이 약해지면 질병,

예컨대 정신분열병의 잔류기를 규정하는 잔류 증상 모두를 치료하는 데에 사용될 수 있다. 그러므로, 본원에 개시된 화합물은 단독으로 사용되거나, 동반이환 장애, 예컨대 우울증 및/또는 수면 장애를 치료하는 다른 활성 약물 및 다른 항정신병제와 조합되어 사용될 수 있다. 정신분열병과 관련된 증상에 대한 반응 프로파일은 사회적 기능의 개선에 특히 이로울 수 있으므로, 본원에 개시된 화합물은 사회적 통합 및 사회적 기능의 개선에 사용될 수 있다. 그러한 반응 프로파일은 정신분열병의 전구기, 악화기 및 잔류기에 이로울 수 있다.

배경 기술

[0004] 정신병, 특히 정신분열병은 전세계 인구의 1.1%에게서 발병된다. 이러한 질병은 전구기, 활성기 및 잔류기의 3가지 단계를 포함한다. 전구기는 무증상 징후 및 증상이 관찰되는 초기 단계이다. 이러한 증상은 일상의 활동에서의 관심 상실, 친구 및 가족 구성원으로부터의 위축, 혼란, 집중력 문제, 무기력감 및 무관심을 포함할 수 있다. 활성기는 양성 징후의 악화, 예컨대 망상, 환각 및 의심을 특징으로 한다. 잔류기는 능동적인 사회적 회피, 불안, 긴장 및 신체적 염려를 비롯한 일반적인 정신병리학의 음성 증상, 예컨대 정서적 위축, 수동적인 사회적 회피 및 정형화된 사고 및 증상을 특징으로 한다. 잔류기 증상은 우울증, 인지적 기능장애 및 불면증이 종종 수반된다. 총괄적으로, 이들 잔류기 증상은 현재 시장에서 입수 가능한 다수의 항정신병약으로는 잘 치료되지 않으며, 그래서 일반적으로 활성기 증상이 치료후 진정된 후 관찰된다. 질병의 이러한 단계는 환자가 생산적이며 성취감을 주는 생활로 돌아갈 것같은 때이지만, 잔류 음성 증상 및 인지 장애는 적절히 치료되지 않으므로, 이러한 목표는 좌절된다. 단지 활성 또는 급성 단계 증상을 치료할 수는 없으나, 또한 정신병, 예를 들면 정신분열병의 잔류기 증상을 치료할 수 있는 항정신병제에 대한 시급한 필요가 존재한다.

[0005] 치환 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린은 중추신경계 질병의 치료에서 5-HT₂ 수용체, 특히 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체의 작용제 또는 길항제가 되는 것으로 공지되어 있다. 이러한 화합물은 신규한 화합물 및, 5-HT_{2A} 수용체 조정, 예컨대 비만증, 불안, 우울증, 정신병, 정신분열병, 수면 장애, 성 기능 장애, 편두통, 자폐증, 머리 통증과 관련된 병태, 사회 공포증 및 위장관 질병, 예컨대 위장관 운동성의 기능장애와 관련된 질병의 치료에 대한 의학적 용도로서 미국 특허 제6,548,493호, 제7,238,690호, 제6,552,017호, 제6,713,471호, U.S. RE39680, U.S. RE39679, 미국 특허 제7,183,282호 및 제7,071,186호에 개시되어 있다. PCT/US08/03340 및 미국 특허 출원 제10/786,935호에는 또한 치환 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린의 제조 방법 및, 중추신경계 질병, 예컨대 중독 행동 및 수면 장애의 조절 및 예방에 유용한 세로토닌 작용제 및 길항제로서 상기 감마-카르볼린의 용도가 개시되어 있다.

[0006] 게다가, WO 2009/145900, WO 2011/133224, WO 2013/155505, WO 2013/155504 및 WO 2013/155506에는 추가로 치환된 헤테로시클릭 융합된 감마-카르볼린 화합물 및/또는 5-HT_{2A}, 세로토닌 전달체(SERT) 및/또는 도파민 D1/D2 경로를 수반하는 하나 이상의 질병의 치료에서의 그의 용도가 교시되어 있다.

[0007] 치환된 헤테로시클릭 융합된 감마-카르볼린 화합물에 관한 전술한 문헌이 정신병 및/또는 우울증과 관련된 특정한 질병의 치료를 교시하기는 하나, 상기 문헌에는 정신병의 잔류 증상, 특히 정신분열병의 잔류 증상의 치료가 개시되어 있지 않다.

발명의 내용

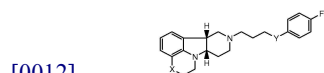
[0008] 특정한 치환 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린 화합물(하기의 본원에 기재된 화합물)은 제1의 항정신병 요법을 산출할 가능성을 갖는 것으로 여겨지는 작용 기전을 지니는 것으로 밝혀졌다. 화학식 I의 화합물은 유효한 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체 길항작용, 도파민 수용체 인단백질 조정 또는 DPPM, 글루탐산성(glutamatergic) 조정 및 세로토닌 재흡수 억제를 급성 및 잔류 정신분열병의 치료를 위한 단일 약물 후보로 조합한다. 도파민 D2 수용체에서, 화학식 I의 화합물은 2중 성질을 가지며, 시냅스이후 길항제 및 시냅스이전 부분 작용제 모두로서 작용한다. 화학식 I의 화합물은 또한 중변연계 특이성 방식으로 글루탐산성 NMDA NR2B 또는 GluN2B, 수용체의 인산화를 자극한다. 세로토닌성, 글루탐산성 및 도파민성 상호작용과 함께 항정신병약의 효능을 매개하는 것으로 생각되는 뇌 영역에서의 상기 부위 선택성은 정신분열병과 관련된 양성, 음성, 정동 및 인지 증상에 대한 항정신병 효능을 생성할 수 있는 것으로 여겨진다. 세로토닌 재흡수 억제는 분열정동성 장애, 동반이환 우울증의 치료를 위한 항우울 활성에 대하여 및/또는 주요 우울 장애에 대한 독립형 치료로서 허용된다. 화학식 I의 화합물은 또한 양극성 장애 및 기타 정신 및 신경변성 장애, 특히 치매, 자폐증 및 기타 CNS 질환과 관련된 행동 장애의 치료에 유용할 수 있는 것으로 여겨진다. 화학식 I의 화합물의 상기 특징은 정신분열병을 갖는 환자의 삶의 질을 개선시킬 수 있으며, 환자가 그들의 가족 및 그들의 업무현장에 보다 충실히 몰입하도록 하는 사회적

기능을 향상시킬 수 있다. 게다가, 화학식 I의 화합물은 저-투여량(예컨대, 수면, 공격성 및 동요) 또는 고-투여량(예컨대, 급성 악화된 및 잔류 정신분열병, 양극성 장애 및 기분 장애)으로 질병을 치료하는 것으로 나타날 수 있다.

[0009] 하기 기재된 화합물은 급성 증상뿐 아니라, 정신병의 잔류 증상을 치료하는데 효과적이므로, 본 발명은 한 구체예에서 특정 치환 헥테로사이클 융합 감마-카르볼린 화합물(하기 본원에 기재된 화합물)을 단독으로 또는 정신병, 특히 정신분열병의 잔류 증상의 치료를 위한 보조 요법으로서 사용하는 방법을 제공한다.

[0010] 따라서, 본 발명은 잔류 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 유효량의 하기 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 잔류 증상의 치료를 위한 방법(방법 A)에 관한 것이다:

[0011] <화학식 I>



[0013] 상기 화학식에서,

[0014] X는 -O-, -NH- 또는 -N(CH₃)-이고,

[0015] Y는 -O-, -C(R₂)(OH)-, -C(R₃)(OR₁) 또는 -C(O)-이며,

[0016] R₁은 C₁₋₆알킬(예컨대, 메틸) 또는 생리학적으로 가수분해성 및 허용 가능한 아실이고, 예를 들면 -C(O)-C₁₋₂₁알킬(예컨대, -C(O)-C₁₋₅알킬, -C(O)-C₆₋₁₅알킬 또는 -C(O)-C₁₆₋₂₁알킬)로부터 선택되며, 예를 들면 R₁은 -C(O)-C₆알킬, -C(O)-C₇알킬, -C(O)-C₉알킬, -C(O)-C₁₁알킬, -C(O)-C₁₃알킬 또는 -C(O)-C₁₅알킬이고, 예를 들면, 이때 상기 화합물은 가수분해되어 화학식 R₁-OH의 천연 또는 비천연의 포화 또는 불포화 지방산 및 Y가 -C(R₂)(OH)-인 화학식 I의 화합물을 제공하며, 예를 들면 상기 화합물은 가수분해되어 한편으로는 Y가 -C(R₂)(OH)-인 화학식 I의 히드록시 화합물을 형성하고, 다른 한편으로는 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산 또는 헥사데칸산을 형성하며,

[0017] R₂는 H 또는 -C₁₋₆알킬(예컨대, 메틸)이고,

[0018] R₃은 H 또는 -C₁₋₆알킬(예컨대, 메틸)이며,

[0019] 예를 들면 "알킬"은 임의로 포화 또는 불포화이며, 하나 이상의 히드록시 또는 C₁₋₂₂알콕시(예컨대, 에톡시) 기로 임의로 치환된 직쇄형 탄화수소 모이어티를 지칭한다.

[0020] 추가의 실시양태에서, 방법 A의 화학식 I의 화합물은

[0021] X가 -O-, -NH- 또는 -N(CH₃)-이고,

[0022] Y가 -O-, -C(H)(OH)-, -C(H)(OR₁) 또는 -C(O)-이며,

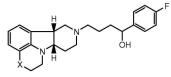
[0023] R₁은 예를 들면 -C(O)-C₁₋₂₁알킬(예컨대, -C(O)-C₁₋₅알킬, -C(O)-C₆₋₁₅알킬 또는 -C(O)-C₁₆₋₂₁알킬)로부터 선택된 생리학적으로 가수분해성 및 허용 가능한 아실이며, 예를 들면 R₁은 -C(O)-C₆알킬, -C(O)-C₇알킬, -C(O)-C₉알킬, -C(O)-C₁₁알킬, -C(O)-C₁₃알킬 또는 -C(O)-C₁₅알킬인 화합물이며, 예를 들면, 이때 상기 화합물은 가수분해되어 화학식 R₁-OH의 천연 또는 비천연의 포화 또는 불포화 지방산 및 Y가 -C(R₂)(OH)-인 화학식 I의 화합물을 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 제공하며, 예를 들면 상기 화합물은 가수분해되어 한편으로는 Y이 -C(R₂)(OH)-인 화학식 I의 히드록시 화합물을 형성하며, 다른 한편으로는 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산 또는 헥사데칸산을 형성하며,

[0024] 예를 들면 "알킬"은 임의로 포화 또는 불포화이며, 하나 이상의 히드록시 또는 C₁₋₂₂알콕시(예컨대, 에톡시) 기로 임의로 치환된 직쇄형 탄화수소 모이어티를 지칭한다.

- [0025] 추가의 실시양태에서, 방법 A의 환자는 정신병, 예를 들면 정신분열병(예컨대, 잔류 아형), 망상 장애(예컨대, 신체형), 정신병을 지닌 주요 우울증, 정신병적 증상을 지닌 양극성 장애, 단기 정신병적 장애, 정신분열형 장애, 분열정동성 장애, 또는 의학적 병태 또는 약물 사용에 의하여 야기된 정신병의 잔류 증상을 앓고 있다. 바람직하게는, 환자는 정신분열병의 잔류 증상을 앓고 있다.
- [0026] 또 다른 추가의 실시양태에서, 잔류기 증상은 음성 증상, 예컨대 둔화 정동, 정서적 위축, 친밀감 부족, 수동적 또는 무감동적인 사회적 위축, 추상적 사고의 어려움, 대화의 흐름 및 자발성의 결핍 및 정형화된 사고; 일반 정신병리학 증상, 예컨대 신체적 염려, 불안, 죄의식, 긴장, 매너리즘 및 가식, 우울, 운동 지연(motor retardation), 비협조, 이상한 사고 내용, 방향 감각 상실, 주의력 부족, 판단력 및 통찰력의 결핍, 의지 장애, 충동 조절 부족, 집착 및 능동적인 사회적 회피; 인지 장애 및 수면 장애(예컨대, 불면증)를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 방법 A는 정신분열병과 관련된 잔류 증상(음성, 유효 및 인지 증상)을 치료한다.
- [0027] 또 다른 추가의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 유효량은 1일 투여당 약 1 mg 내지 약 140 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 2.5 mg 내지 약 120 mg, 또 다른 실시양태에서, 1일 투여당 약 10 mg 내지 약 120 mg, 또 다른 실시양태에서, 1일 투여당 약 60 mg 내지 약 120 mg, 또 다른 실시양태에서, 1일 투여당 약 10 mg 내지 약 60 mg, 또 다른 실시양태에서, 1일 투여당 약 20 mg 내지 약 60 mg, 또 다른 실시양태에서, 1일 투여당 약 20 mg, 약 40 mg 또는 약 60 mg이다. 본 발명의 화합물은 정신병의 활성 또는 급성 단계 중에 발생하는 양성 증상(예컨대, 양성 증상, 예컨대 망상 및 환각의 치료에 유용함)뿐 아니라, 잔류기에서 일반적으로 관찰되는 음성 및 기타 잔류 증상 모두를 치료하는데 효과적이다. 바람직하게는, 정신분열병의 급성 및 잔류 증상의 치료에 유효량은 1일 약 60 mg이다. 특정한 실시양태에서, 경구 투여에 대한 본원에 개시된 투여량은 산 부가 염 형태, 특히 톨루엔 술포산 부가 염 형태로 화학식 I의 화합물의 양을 기준으로 한다.
- [0028] 그러므로, 본 발명은 하기와 같은 방법을 제공한다:
- [0029] 1.1 X는 -N(CH₃)인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 A;
- [0030] 1.2 X는 -NH인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 A;
- [0031] 1.3 X는 O인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 A;
- [0032] 1.4 Y는 -C(O)-인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 A 또는 임의의 1.1-1.3;
- [0033] 1.5 Y는 -O-인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 A 또는 임의의 1.1-1.3;
- [0034] 1.6 Y는 -C(R₂)(OH)-, 예를 들면 -C(H)(OH)-인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 A 또는 임의의 1.1-1.3;
- [0035] 1.7 Y는 -C(R₃)(OR₁), 예를 들면 -C(H)(OR₁)인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 A 또는 임의의 1.1-1.3;
- [0036] 1.8 R₁은 -C(O)-C₁₋₂₁알킬(예컨대, -C(O)-C₁₋₅알킬, -C(O)-C₆₋₁₅알킬 또는 -C(O)-C₁₆₋₂₁알킬)이며, 바람직하게는 상기 알킬은, 임의로 포화 또는 불포화되고 하나 이상의 히드록시 또는 C₁₋₂₂알콕시(예컨대, 에톡시) 기로 임의로 치환된 직쇄이며, 예를 들면 R₁은 -C(O)-C₆알킬, -C(O)-C₇알킬, -C(O)-C₉알킬, -C(O)-C₁₁알킬, -C(O)-C₁₃알킬 또는 -C(O)-C₁₅알킬이며, 이때 상기 화합물은 가수분해되어 천연 또는 비천연의 포화 또는 불포화 지방산의 잔류물을 형성하며, 예를 들면 상기 화합물은 가수분해되어 한편으로는 히드록시 화합물을 형성하며, 다른 한편으로는 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산 또는 헥사데칸산을 형성하는 것인 방법 A 또는 포물러 1.7;
- [0037] 1.9 R₁은 -C(O)-C₆₋₁₅알킬, 예를 들면 -C(O)-C₉알킬인 방법 A 또는 포물러 1.7;
- [0038] 1.10 R₁은 -C(O)-C₁₋₅알킬, 예를 들면 -C(O)-C₃알킬인 방법 A 또는 포물러 1.7
- [0039] 1.11 R₁은 -C₁₋₆알킬(예컨대, 메틸)인 방법 A 또는 포물러 1.7;
- [0040] 1.12 R₂는 H 또는 -C₁₋₆알킬(예컨대, 메틸)인 방법 A 또는 임의의 포물러 1.1-1.11;
- [0041] 1.13 R₂는 H인 방법 A 또는 임의의 포물러 1.1-1.11;
- [0042] 1.14 R₂는 -C₁₋₆알킬(예컨대, 메틸)인 방법 A 또는 임의의 포물러 1.1-1.11;

- [0043] 1.15 R_3 은 H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬(예컨대, 메틸)인 방법 A 또는 임의의 포물러 1.1-1.11;
- [0044] 1.16 R_3 은 H인 방법 A 또는 임의의 포물러 1.1-1.11;
- [0045] 1.17 R_3 은 $-C_{1-6}$ 알킬(예컨대, 메틸)인 방법 A 또는 임의의 포물러 1.1-1.11;
- [0046] 1.18 화학식 I의 화합물은
- [0047] X는 $-O-$ 이고, Y는 $-C(H)(OH)-$ 이며,
- [0048] X는 $-NH-$ 이고, Y는 $-C(H)(OH)-$ 이며,
- [0049] X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $-C(H)(OH)-$ 이며,
- [0050] X는 $-O-$ 이고, Y는 $-C(O)-$ 이며,
- [0051] X는 $-O-$ 이고, Y는 $-O-$ 이며,
- [0052] X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $-C(O)-$ 이며,
- [0053] X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $-O-$ 이며,
- [0054] X는 $-NH-$ 이고, Y는 $-C(O)-$ 이며,
- [0055] X는 $-NH-$ 이고, Y는 $-O-$ 이며,
- [0056] X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $-C(H)(OR_1)-$ 이며,
- [0057] X는 $-NH-$ 이고, Y는 $-C(H)(OR_1)-$ 이고,
- [0058] X는 $-O-$ 이고, Y는 $-C(H)(OR_1)-$ 이며;
- [0059] X는 $-O-$ 이고, Y는 $-C(CH_3)(OH)-$ 이며,
- [0060] X는 $-NH-$ 이고, Y는 $C(CH_3)(OH)-$ 이며, 또는
- [0061] X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $C(CH_3)(OH)-$ 인 화학식 I의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 상기 방법;
- [0062] 1.19 화학식 I의 화합물에서 X는 $-O-$ 이고, Y는 $-C(O)-$ 인 임의의 상기 방법;
- [0063] 1.20 화학식 I의 화합물에서 X는 $-NH-$ 이고, Y는 $-C(H)(OH)-$ 인 임의의 상기 방법;
- [0064] 1.21 화학식 I의 화합물에서 X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $-C(H)(OH)-$ 인 임의의 상기 방법;
- [0065] 1.22 화학식 I의 화합물에서 X는 $-O-$ 이고, Y는 $-C(O)-$ 인 임의의 상기 방법;
- [0066] 1.23 화학식 I의 화합물에서 X는 $-O-$ 이고, Y는 $-O-$ 인 임의의 상기 방법;
- [0067] 1.24 화학식 I의 화합물에서 X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $-C(O)-$ 인 임의의 상기 방법;
- [0068] 1.25 화학식 I의 화합물에서 X는 $-O-$ 이고, Y는 $-C(H)(OH)-$ 인 임의의 상기 방법;
- [0069] 1.26 화학식 I의 화합물에서 X는 $-NH-$ 이고, Y는 $-C(H)(OH)-$ 인 임의의 상기 방법;
- [0070] 1.27 화학식 I의 화합물에서 X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $-C(H)(OH)-$ 인 임의의 상기 방법;
- [0071] 1.28 화학식 I의 화합물에서 X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $-C(H)(OR_1)-$ 이고, R_1 은 $-C(O)-C_{1-21}$ 알킬인 임의의 상기 방법;
- [0072] 1.29 화학식 I의 화합물에서 X는 $-N(H)-$ 이고, Y는 $-C(H)(OR_1)-$ 이며, R_1 은 $-C(O)-C_{1-21}$ 알킬인 임의의 상기 방법;
- [0073] 1.30 화학식 I의 화합물에서 X는 $-O-$ 이고, Y는 $-C(H)(OR_1)-$ 이며, R_1 은 $-C(O)-C_{1-21}$ 알킬인 임의의 상기 방법;
- [0074] 1.31 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 IA의 화합물인 임의의 상기 방법:

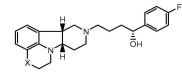
[0075] <화학식 IA>



[0076]

[0077] 1.32 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 IB의 화합물인 임의의 상기 방법:

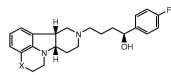
[0078] <화학식 IB>



[0079]

[0080] 1.33 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 IC의 화합물인 임의의 상기 방법:

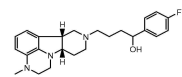
[0081] <화학식 IC>



[0082]

[0083] 1.34 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 ID의 화합물(때때로 본원에서 화합물 B로서 지칭함)인 임의의 상기 방법:

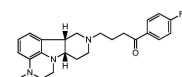
[0084] <화학식 ID>



[0085]

[0086] 1.35 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 IE의 화합물(때때로 본원에서 화합물 A로서 지칭함)인 임의의 상기 방법:

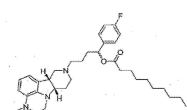
[0087] <화학식 IE>



[0088]

[0089] 1.36 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 IF의 화합물인 임의의 상기 방법:

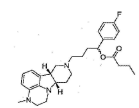
[0090] <화학식 IF>



[0091]

[0092] 1.37 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 IG의 화합물인 임의의 상기 방법:

[0093] <화학식 IG>

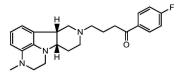


[0094]

[0095] 1.38 화학식 I의 화합물이 예를 들면 1일 1회 단일 1일 용량으로 또는 1일 2회 분할 투여량으로, 예를 들면 정제 또는 캡슐제의 형태로 경구 투여되는 임의의 상기 방법;

[0096] 1.39 화학식 I의 화합물의 유효량은 10-120 mg/일의 1일 경구 투여량, 예를 들면 약 60 mg의 하기 화학식 IE의 화합물의 p-톨루엔 술폰산 부가 염인 임의의 상기 방법:

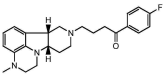
[0097] <화학식 IE>



[0098]

[0099] 1.40 화학식 I의 화합물이 서방성 방출의 주사 가능한 형태, 예를 들면 주사 가능한 데포 형태로써 투여되며, 예를 들면 1개월당 1회 또는 2회로, 예를 들면 생분해성 마이크로입자의 형태로, 예를 들면 하기 화학식 IE의 화합물을 예를 들면 유리 염기 형태로 투여하는 것인 임의의 상기 방법;

[0100] <화학식 IE>



[0101]

[0102] 1.41 화학식 I의 화합물의 장기 지속성(long-acting) 주사 가능한 제제, 예를 들면 조성물 2, 예를 들면 하기 기재된 바와 같은 조성물 2.1 및 그 이하의 조성물 중 임의의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 임의의 상기 방법;

[0103] 1.42 하나 이상의 다른 치료제, 예컨대 추가의 항정신병제 및/또는 항우울제 및/또는 수면제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 임의의 상기 방법;

[0104] 1.43 하나 이상의 다른 치료제가 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 항우울제, 예컨대 GABA 활성을 조절하는(예컨대, 그 활성을 향상시키고, GABA 전달을 용이하게 하는) 화합물, GABA-B 수용체 작용제, 5-HT 조절제(예컨대, 5-HT_{1A} 수용체 작용제, 5-HT_{2A} 수용체 길항제, 5-HT_{2A} 수용체 역작용제 등), 멜라토닌 수용체 작용제, 이온 채널 조절제(예컨대, 차단제), 세로토닌-2 수용체 길항제/재흡수 억제제(SARI), 오렉신 수용체 길항제, H3 수용체 작용제, 노르아드레날린 수용체 길항제, 갈라닌 수용체 작용제, CRH 수용체 길항제, 인간 성장 호르몬, 성장 호르몬 수용체 작용제, 에스트로겐, 에스트로겐 수용체 작용제, 뉴로키닌-1 약물; 및 항정신병제, 예를 들면 비정형 항정신병제로부터 선택되는 방법 1.38;

[0105] 1.44 하나 이상의 다른 치료제가 항정신병제, 예를 들면 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메소리다진 몰린돈, 페르페나진, 피모지드, 프로클로르페라진 프로마진, 티오리다진, 티오틱센, 트리플 루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 팔리페리돈, 아세나핀, 루라시돈, 일로페리돈, 카리프라진, 아미수프리드, 조테핀, 세르틴돌이며, 하나 이상의 다른 치료제가 화학식 I의 화합물에 부가로서 투여되거나 또는 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 다른 치료제에 부가되는 방법 1.42 또는 1.43;

[0106] 1.45 유효량이 1일당 1 mg 내지 120 mg 또는 1일당 10 mg 내지 120 mg 또는 1일당 10 mg 내지 60 mg 또는 1일당 10 mg 내지 40 mg 또는 1일당 1 mg 내지 10 mg 또는 1일당 10 mg, 1일당 20 mg, 1일당 40 mg 또는 1일당 60 mg 이며; 특정한 실시양태에서, 상기 포물러에서 개시된 화학식 I의 화합물의 유효량이 산 부가 염, 비-프로드러그 형태, 예를 들면 톨루엔술포산 부가 염, 비-프로드러그 형태로 화학식 I의 화합물의 양을 기준으로 하는 임의의 상기 방법;

[0107] 1.46 하나 이상의 다른 치료제가 항우울제, 예를 들면 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)(예, 시탈로프람, 에스시탈로프람 옥살레이트, 플루옥세틴, 플루복사민 말레에이트, 파록세틴, 세르트랄린, 다폭세틴으로부터 선택됨), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)(예, 벤라팍신, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 밀나시프란, 레보밀나시프란, 시부트라민으로부터 선택됨) 및 삼환계 항우울제; 삼중 재흡수 억제제, 항불안제, 부스페론 및 트라자돈으로부터 선택된 하나 이상의 항우울제인 방법 A 또는 임의의 1.38-1.45;

[0108] 1.47 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 다른 치료제, 예컨대 SSRI 항우울제에 부가로서 투여되거나 또는 SSRI 항우울제가 화학식 I의 화합물에 부가로서 투여되는 방법 1.45;

[0109] 1.48 상기 하나 이상의 항우울제가 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로SSRI, 예컨대 시탈로프람 (셀렉사(Celexa), 시프라밀(Cipramil), 에모칼(Emocal), 세프람(Sepram), 세로프람(Seropram)), 에스시탈로프람 옥살레이트(렉사프로(Lexapro), 시프랄렉스(Ciprallex), 에세르티아(Esertia)), 플루옥세틴(프로작(Prozac), 폰텍스(Fontex), 세로맥스(Seromex), 세로닐(Seronil), 사라렘(Sarafem), 플룩틴(Fluctin)(EUR)), 플루복사민 말레에이트(루복스(Luvox), 파베린(Paverin)), 파록세틴(팍실(Paxil), 세록사트(Seroxat), 아로팍스(Aropax),

데록사트(Deroxat), 파록사트(Paroxat)), 세르트랄린(졸로프트(Zoloft), 루스트랄(Lustral), 세를라인(Serlain)), 다록세틴으로부터 선택되는 1.47의 방법;

- [0110] 1.49 화학식 I의 화합물이 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구 조성물의 일부로서 투여되는 임의의 상기 방법;
- [0111] 1.50 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구 조성물이 본원의 하기 2.1 내지 2.22 중 임의의 하나에 의한 조성물인 1.49의 방법.
- [0112] 방법 A 및 그 이하의 특정 실시양태에서, 환자는 또 다른 항정신병제, 예를 들면 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메소리다진 몰린돈, 페르페나진, 피모지드, 프로클로르페라진 프로마진, 티오리다진, 티오악센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 팔리페리돈, 아세나핀, 루라시돈, 일로페리돈, 카리프라진, 아미술프리드, 조테핀, 세르틴돌을 사용한 치료에 반응하지 않았거나 또는 충분히 반응하지 않았던 환자이다. 그러므로, 화학식 I의 화합물은 주요 요법 또는 보조 요법으로서, 예를 들면 또 다른 항정신병제에 대한 부가로서 투여될 수 있다.
- [0113] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 분열정동성 장애, 동반이환 우울증, 주요 우울 장애, 양극성 장애(예컨대, 양극성 I 및/또는 양극성 II 장애), 자폐 스펙트럼 장애(예컨대, 자폐 장애, 아스퍼거 장애, 상제 불명의 전반적 발달 장애(PDD-NOS), 레트 장애(레트 증후군), 소아기 붕괴성 장애)인 장애 중 하나 이상의 치료를 위한 방법(방법 B)을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 방법 B의 장애는 양극성 장애(양극성 I 및/또는 양극성 II 장애)이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 방법 B의 장애는 자폐 스펙트럼 장애이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 방법 B의 장애는 주요 우울 장애이다.
- [0114] 그러므로, 치료되는 장애의 조합에 의존하여 화학식 I의 화합물은 전략적으로 사용될 수 있다. 예를 들면 저 투여량(예를 들면 톨루엔술포산 부가 염 형태로 화학식 I의 화합물의 1-10 mg, 예를 들면 1 mg, 5 mg 및 10 mg의 1일 경구 투여량)으로 화학식 I의 화합물은 수면 장애, 공격성 및 동요, 알츠하이머병 및 기타 치매, 자폐 스펙트럼 장애, 파킨슨병 및 간헐성 폭발 장애(IED)의 치료에 유용하다. 고 투여량(예를 들면 톨루엔술포산 부가 염 형태로 화학식 I의 화합물의 60 mg의 1일 경구 투여량)으로 화학식 I의 화합물은 급성 악화된 및 잔류 정신분열병, 양극성 우울증, 주요 우울 장애, 범불안 장애를 치료하는데 유용하다. 매우 높은 투여량(예를 들면 톨루엔술포산 부가 염 형태로 화학식 I의 화합물의 120 mg의 1일 경구 투여량)으로 아침 투여는 졸림/진정을 일으킬 수 있다. 그러므로, 상기 매우 높은 1일 용량에서는 저녁 투여가 바람직하다.
- [0115] 화학식 I의 화합물은 유리 형태 또는 염 형태로, 예를 들면 산 부가 염으로서 존재할 수 있다. 본 명세서에서 다른 의미로 나타내지 않는다면, 예컨대 "화학식 I의 화합물", "항정신병제", "항우울제", "다른 치료제" 등은 임의의 형태, 예를 들면 유리 형태 또는 산 부가 염 형태로 화합물을 포함하거나 또는 화합물이 염기 부가 염 형태로 산성 치환기를 함유하는 것으로 이해하여야 한다. 화학식 I의 화합물은 약제로서 사용하고자 하며, 그리하여 약학적으로 허용 가능한 염이 바람직하다. 약학적 용도에 부적절한 염이 유용할 수 있으며, 예를 들면 화학식 I의 유리 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 분리 또는 정제의 경우 포함된다. 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들면 염산염, 메실레이트 및 토실레이트 염을 포함한다. 바람직하게는, 특히 X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $-C(O)-$ 인 화학식 I의 화합물은 토실레이트(톨루엔술포산 부가) 염 형태로 존재한다. 염의 투여량이 중량 단위, 예를 들면 1일당 밀리그램 또는 단위 투여당 밀리그램으로 제시될 경우, 염의 투여량은 해당 유리 염기의 중량을 기준으로 할 수 있거나 또는 다른 의미로 나타낸 바와 같다. 특정한 실시양태에서, 경구 투여를 위한 산 부가 염 형태로 화학식 I의 화합물의 투여량은 유리 염기 형태가 아니라 톨루엔술포산 부가 염 형태의 중량을 기준으로 한다. 예를 들면 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 10 mg, 60 mg, 120 mg 투여량은 각각 유리 염기의 양을 기준으로 하지 않고, 톨루엔술포산 부가 염 형태의 형태로 화학식 I의 화합물 10 mg, 60 mg 및 120 mg을 기준으로 한다. 예를 들면 톨루엔 술포산 부가 염 형태로 화학식 I의 화합물(예를 들면 X는 $-N(CH_3)-$ 이고, Y는 $-C(O)-$ 임)의 경구 투여를 위한 화합물 60 mg 투여량은 유리 염기 형태의 상기 화합물 대략 41.7 mg에 해당하는 토실레이트 염 형태의 화합물을 지칭한다.
- [0116] 또한, 본 발명은 예를 들면 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 화학식 I의 화합물을 조성물에 투여하며, 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 상기 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 또는 이와 혼합하는 방법 A, 예를 들면 임의의 1.1-1.50 및 방법 B의 상기 방법을 제공한다.
- [0117] 특정한 실시양태에서, 본 발명은 또한 상기 방법, 예를 들면 방법 A, 예컨대 임의의 1.1-1.50 중 어느 하나 및,

유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 화학식 I의 화합물을 즉시 방출 또는 서방성 또는 지연성 방출 제제(sustained or delayed release formulation), 예를 들면 데포 제제로 투여하는 방법 B를 제공한다.

[0118] 한 실시양태에서, 서방성 또는 지연성 방출 제제는 중합체 매트릭스로 본원에 개시된 화학식 I의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 임의의 포몰러 1.1-1.50에 기재된 것)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 중합체 매트릭스 중에 분산 또는 용해된다. 추가의 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 데포 제제에 사용된 표준 중합체, 예컨대 히드록시 지방산 및 그의 유도체의 폴리에스테르로부터 선택된 중합체 또는 알킬 알파-시아노아크릴레이트의 중합체, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리(오르토) 에스테르, 폴리카르보네이트, 폴리오르토-카르보네이트, 폴리아미노산, 히알루론산 에스테르 및 그의 혼합물을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 중합체는 폴리락티드, 폴리 d,l-락티드, 폴리 글리콜리드, PLGA 50:50, PLGA 75:25, PLGA 85:15 및 PLGA 90:10 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 중합체는 폴리(글리콜산), 폴리-D,L-락트산, 폴리-L-락트산, 상기의 공중합체, 폴리(지방족 카르복실산), 코폴리옥살레이트, 폴리카프롤락톤, 폴리디옥소논, 폴리(오르토 카르보네이트), 폴리(아세탈), 폴리(락트산-카프롤락톤), 폴리오르토에스테르, 폴리(글리콜산-카프롤락톤), 다가무수물 및, 알부민, 카제인 및 왁스를 비롯한 천연 중합체, 예컨대 글리세롤 모노- 및 디스테아레이트 등으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 폴리(d,l-락티드-co-글리콜리드)를 포함한다. 중합체 매트릭스 중의 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 혼합 또는 회합될 수 있다.

[0119] 상기 기재된 바와 같은 서방성 또는 지연성 방출 제제는 화학식 I의 화합물이 중합체 매트릭스의 분해시 방출되는 서방성 또는 지연성 방출에 특히 유용하다. 상기 제제는 180 일 이하, 예를 들면 약 14 내지 약 30 내지 약 180 일의 기간에 걸쳐 화학식 I의 화합물을 방출할 수 있다. 예를 들면 중합체 매트릭스는 약 30, 약 60 또는 약 90 일의 기간에 걸쳐 분해 및 화학식 I의 화합물을 방출할 수 있다. 또 다른 예에서, 중합체 매트릭스는 약 120 또는 약 180 일의 기간에 걸쳐 분해 및 화학식 I의 화합물을 방출할 수 있다.

[0120] 또 다른 추가의 실시양태에서, 서방성 또는 지연성 방출 제제는 주사에 의한 투여를 위하여 제제화된다.

[0121] 예를 들면 본 개시내용은 화학식 I의 화합물의 장기 지속성 주사 가능한(LAI) 제제를 제공한다. 상기 LAI는 예를 들면 실시예에 기재된 바와 같은 담체 조성, 입자 크기, 담체의 분자량, 활성 성분의 로딩 및 투여량에 관하여 최적화될 수 있다. 투여의 편의성 및 환자 순응도를 보장하는 것 이외에, 화학식 I의 화합물의 LAI 제제는 놀랍게도 약물동력학 및 부작용에 관한 이점을 제공한다. 경구 제형과는 반대로 LAI 제제를 사용하여 화학식 I의 화합물을 투여할 경우, 간에서의 초회 통과 대사를 피하게 되며, 이는 낮은 비율의 화학식 I의 화합물이 뇌에 도달하기 이전에 대사된다는 것을 의미한다. 본원에 기재된 바와 같은 서방성 또는 지연성 방출 제제는 일반적으로 더 적은 체외로 부작용을 부여하며, 해당 즉시 방출 제제보다 더 우수한 용인성 및 감소된 총 투여량을 제공한다. 서방성 또는 지연성 방출 제제 및 특히 장기 지속성 주사 가능한 제제는 즉시 방출 경구 제제를 사용하여 약물의 동일한 체내 레벨을 달성하는데 요구되는 것보다 훨씬 더 적은 총 투여량을 수용하면서 환자가 CNS에서의 약물의 치료적 유효 레벨을 달성 및 유지하도록 한다. 특히 장기 지속성 주사 가능한 제제의 경우, 이러한 효과는 부분적으로는 경구 서방성 및 지연성 방출 투약을 비롯한 경구 투약으로 발생하는 초회 통과 대사의 회피로 인한 것이다.

[0122] 그러므로, 장기 지속성 주사 가능한 제제로서 투여시 화학식 I의 화합물의 유효량은 예를 들면 1개월당 약 100 mg 내지 1개월당 약 600 mg, 바람직하게는 1개월당 150 mg 내지 1개월당 300 mg으로 경구 투여시 유효량보다 훨씬 더 적은 것으로 밝혀졌다.

[0123] 그러므로, 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은

[0124] 폴리(D,L-락티드-co-글리콜리드) 중합체(PLGA) 중합체 매트릭스 및

[0125] 중합체 매트릭스 중에 분산, 용해 또는 캡슐화된, 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 유효량을 포함하는 중합체 마이크로구를 포함하는 장기 지속성 주사 가능한 제제(조성물 2)를 제공한다.

[0126] 예를 들면 본 개시내용은 하기를 제공한다:

[0127] 2.1 PLGA 중합체가 카르복실산 또는 카르복실산 에스테르 말단 기를 갖는 약 75:25 PLA/PLG인 조성물 2.

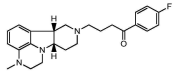
[0128] 2.2 PLGA 중합체가 카르복실산 말단 기를 갖는 약 75:25 PLA/PLG인 조성물 2 또는 2.1.

[0129] 2.3 화학식 I의 화합물이 유리 염기 형태로 존재하는 조성물 2, 2.1 또는 2.2.

[0130] 2.4 화학식 I의 화합물이 화학식 IA, IB, IC, ID, IE의 화합물로부터 선택되는 임의의 상기 조성물.

[0131] 2.5 화학식 I의 화합물이 예를 들면 유리 염기 형태의 하기 화학식 IE의 화합물인 임의의 상기 조성물:

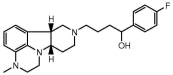
[0132] <화학식 IE>



[0133]

[0134] 2.6 화학식 I의 화합물이 예를 들면 유리 염기 형태의 하기 화학식 ID의 화합물인 임의의 상기 조성물:

[0135] <화학식 ID>



[0136]

[0137] 2.7 PLGA 중합체에 대한 평균 분자량 범위가 예를 들면 20kD 내지 200kD, 예를 들면 24,000 내지 38,000 달톤 또는 약 113,000 달톤 또는 약 159,000 달톤인 임의의 상기 조성물.

[0138] 2.8 마이크로구의 완전 분해 및 캡슐화된 약물 화합물의 방출의 기간이 예를 들면 6 개월 미만, 4 개월 미만, 3 개월 미만, 2 개월 미만 또는 1 개월 미만인 임의의 상기 조성물.

[0139] 2.9 마이크로구의 직경, 예를 들면 평균 직경(또는 D_{50}), 10번째 백분위수 직경(D_{10}), 25번째 백분위수 직경(D_{25}), 75번째 백분위수 직경(D_{75}) 또는 90번째 백분위수 직경(D_{90})이 약 10 μm 내지 약 200 μm , 예를 들면 약 20 μm 내지 약 160 μm 또는 약 20 μm 내지 약 120 μm 또는 약 20 μm 내지 약 100 μm 또는 약 20 μm 내지 약 80 μm 또는 약 20 μm 내지 약 70 μm 또는 약 20 μm 내지 약 60 μm 또는 약 20 μm 내지 약 50 μm 또는 약 20 μm 내지 약 40 μm 또는 약 20 μm 내지 약 30 μm 또는 약 25 μm 내지 약 70 μm 또는 약 25 μm 내지 약 60 μm 또는 약 25 μm 내지 약 50 μm 또는 약 25 μm 내지 약 40 μm 또는 약 30 μm 내지 약 60 μm 또는 약 30 내지 50 μm 또는 약 30 μm 내지 약 40 μm 또는 약 30 μm 내지 약 120 μm 또는 약 40 μm 내지 약 120 μm 또는 약 40 μm 내지 약 100 μm 또는 약 40 μm 내지 약 80 μm 또는 약 40 μm 내지 약 70 μm 또는 약 40 μm 내지 약 60 μm 또는 약 40 μm 내지 약 50 μm 또는 약 50 μm 내지 약 100 μm 또는 약 50 μm 내지 약 80 μm 또는 약 50 μm 내지 약 70 μm 또는 약 50 μm 내지 약 60 μm 또는 약 60 μm 내지 약 100 μm 또는 약 60 μm 내지 약 90 μm 또는 약 60 μm 내지 약 80 μm 또는 약 60 μm 내지 약 70 μm 또는 약 70 μm 내지 약 100 μm 또는 약 70 μm 내지 약 90 μm 또는 약 70 μm 내지 약 80 μm 또는 약 75 μm 내지 약 110 μm 또는 약 40 μm 내지 약 160 μm 또는 약 50 μm 내지 약 160 μm 또는 약 50 μm 내지 약 120 μm 또는 약 20 μm , 약 30 μm , 약 40 μm , 약 50 μm , 약 60 μm , 약 70 μm , 약 80 μm , 약 90 μm 또는 약 100 μm 인 임의의 상기 조성물.

[0140] 2.10 마이크로구의 직경, 예를 들면 평균 직경(또는 D_{50}), 10번째 백분위수 직경(D_{10}), 25번째 백분위수 직경(D_{25}), 75번째 백분위수 직경(D_{75}) 또는 90번째 백분위수 직경(D_{90})이 10 μm 내지 160 μm , 예를 들면 20 μm 내지 70 μm , 25 μm 내지 70 μm , 40 내지 120 μm 또는 20 μm 내지 60 μm 또는 20 μm 내지 50 μm , 30 μm 내지 60 μm , 30 내지 50 μm , 40 μm 내지 50 μm 또는 약 30 μm 또는 약 40 μm 또는 약 50 μm 인 임의의 상기 조성물.

[0141] 2.11 각각의 마이크로구 중에 분산, 용해 또는 캡슐화된 화학식 I의 화합물의 양이 평균적으로 약 5 중량% ~ 약 50 중량%, 예를 들면 약 10 중량% ~ 약 50 중량% 또는 약 20 중량% ~ 약 40 중량% 또는 약 30 중량% ~ 약 40 중량%, 또는 예를 들면 약 8.5 중량% 또는 약 16 중량% 또는 약 30 중량% 또는 약 35 중량% 또는 약 40 중량%인 임의의 상기 조성물.

[0142] 2.12 고유 점도가 약 0.1 내지 약 1, 예를 들면 약 0.3 내지 약 0.4, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9 dl/g인 임의의 상기 조성물.

[0143] 2.13 상기 기재된 바와 같은 방법 A, 예를 들면 임의의 방법 1.1 및 그 이하의 방법 또는 방법 B에 사용하기 위한 임의의 상기 조성물.

[0144] 2.14 정기적 치료 요법을 의도적으로 또는 무의식적으로 지키기가 곤란한 환자에 사용하기 위한 임의의 상기 조성물.

- [0145] 2.15 환자에게 1주당, 2주당 또는 1개월 단위로 또는 2, 3, 4, 5 또는 6 개월당 1회로 투여하기 위한 임의의 상기 조성물.
- [0146] 2.16 근육내, 복강내, 척추강내, 경막의 또는 피하 주사, 예를 들면 피하 또는 근육내 주사, 예를 들면 근육내 주사를 위한 임의의 상기 조성물.
- [0147] 2.17 근육내 주사를 위한 임의의 상기 조성물.
- [0148] 2.18 예를 들면 화학식 1의 화합물의 산화를 억제 또는 감소시키기에 효과적인 양으로 산화방지제를 추가로 포함하는 임의의 상기 조성물.
- [0149] 2.19 산화방지제를 추가로 포함하며, 산화방지제가 수용성 산화방지제(예컨대, 아스코르브산, 리포산) 또는 지용성 산화방지제(예컨대, 리포산, 비타민 E, 토코페롤, 카로틴 또는 페놀성 산화방지제) 또는 중성 또는 약염기성 산화방지제 또는 촉매 산화방지제(예컨대, 에브셀렌) 또는 금속-함유 산화방지제인 임의의 상기 조성물.
- [0150] 2.20 산화방지제를 추가로 포함하며, 산화방지제가 지질 또는 중성 또는 약염기성 산화방지제이며, 예를 들면 중합체가 카르복시 말단 기를 포함하는 임의의 상기 조성물.
- [0151] 2.21 산화방지제를 추가로 포함하며, 산화방지제가 페놀성 산화방지제(예컨대, 부틸화 히드록시아니솔(BHA) 또는 부틸화 히드록시톨루엔(BHT))인 임의의 상기 조성물.
- [0152] 2.22 산화방지제를 추가로 포함하며, 산화방지제가 BHT인 임의의 상기 조성물.
- [0153] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물이 예를 들면 WO 2000/35419 및 EP 1 539 115(미국 공개 번호 2009/0202631)에 기재된 시스템과 유사한 화학식 I의 화합물의 전달을 위한 삼투 제어 방출 경구 전달계(OROS)로 제제화되는 상기 기재된 바와 같은 방법 A 또는 B를 제공하며, 상기 각각의 문헌의 개시내용은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다. 그러므로, 한 실시양태에서, 본 발명은 (a) 상기 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 화학식 I의 화합물을 함유하는 젤라틴 캡슐; (b) 캡슐로부터 바깥 방향 순서로 (i) 차단층, (ii) 팽창층 및 (iii) 반투과층을 포함하는 젤라틴 캡슐에 중첩된 다층벽; 및 (c) 벽을 통하여 형성되거나 또는 형성 가능한 오리피스를 포함하는 디바이스내에서 화학식 I의 화합물이 제제화되는 상기 기재된 바와 같은 방법 A 또는 B를 제공한다.(조성물 P.1).
- [0154] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같이 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 액체 화학식 I의 화합물을 함유하는 젤라틴 캡슐을 포함하는 조성물 중에서 화학식 I의 화합물이 제제화되며, 젤라틴 캡슐은 젤라틴 캡슐의 외부면과 접촉하는 차단층, 차단층과 접촉하는 팽창층, 팽창층을 둘러싸는 반투과층 및 벽 내에서 형성되거나 또는 형성 가능한 배출 오리피스를 포함하는 복합벽에 의하여 둘러싸이는 상기 기재된 바와 같은 방법 A 또는 B를 제공한다. (조성물 P.2).
- [0155] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 액체 화학식 I의 화합물을 함유하는 젤라틴 캡슐을 포함하는 조성물 중에서 화학식 I의 화합물이 제제화되며, 젤라틴 캡슐은 젤라틴 캡슐의 외부면과 접촉하는 차단층, 차단층과 접촉하는 팽창층, 팽창층을 둘러싸는 반투과층 및 벽 내에서 형성되거나 또는 형성 가능한 배출 오리피스를 포함하는 복합벽에 의하여 둘러싸이며, 차단층은 출구 오리피스에서 팽창층 및 환경 사이에서 밀봉을 형성하는 상기 기재된 바와 같은 방법 A 또는 B를 제공한다. (조성물 P.3).
- [0156] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 액체 화학식 I의 화합물을 함유하는 젤라틴 캡슐을 포함하며, 젤라틴 캡슐은 젤라틴 캡슐의 외부면과 접촉하는 차단층, 차단층의 일부와 접촉하는 팽창층, 적어도 팽창층을 둘러싸는 반투과층 및 젤라틴 캡슐의 외부면으로부터 사용 환경으로 연장된 제형으로 형성되거나 또는 형성 가능한 출구 오리피스에 의하여 둘러싸이는 조성물을 제공한다. (조성물 P.4). 팽창층은 하나 이상의 불연속 구역, 예를 들면 젤라틴 캡슐의 단부 또는 대향면에 위치하는 2개의 구역에서 형성될 수 있다.
- [0157] 특정한 실시양태에서, 상기 기재된 바와 같은 삼투-제어 방출 경구 전달계(즉, 조성물 P.1-P.4) 중의 화학식 I의 화합물은 액체 제제 중에 존재하며, 제제는 니트, 액체 활성화제, 용액, 현탁액, 에멀전 또는 자가유화 조성물 중의 액체 활성화제 동일 수 있다.
- [0158] 추가로, 젤라틴 캡슐, 차단층, 팽창층, 반투과층 및 오리피스의 특징을 포함한 삼투-제어 방출 경구 전달계 조성물에 대한 정보는 그 개시내용이 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 WO 2000/35419에서 찾아볼 수 있다. 기타

삼투-제어 방출 경구 전달계는 그 개시내용이 본원에 그 전문이 참조로 포함되는 EP 1 539 115(미국 공개 번호 2009/0202631)에서 찾아볼 수 있다.

- [0159] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 (a) 제1의 층 및 제2의 층을 포함하며, 상기 제1의 층이 본원에서 상기 기재된 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 화학식 I의 화합물을 포함하며, 상기 제2층은 중합체를 포함하는 2개 이상의 층; (b) 상기 2개 이상의 층을 둘러싸는 외부벽; 및 (c) 상기 외부벽내의 오리피스를 포함하는 디바이스내에서 화학식 I의 화합물이 제제화되는 상기 기재된 바와 같은 방법 A 또는 B를 제공한다. (조성물 P.5).
- [0160] 조성물 P.5는 바람직하게는 본원에 기재된 3-층-코어를 둘러싸는 반투과성 멤브레인을 사용하며, 이러한 실시양태에서, 제1의 층은 제1의 약물층으로 지칭하며, 소량의 약물(예컨대, 화학식 I의 화합물) 및 삼투압제, 예컨대 염을 함유하며, 제2의 약물층으로 지칭되는 중간층은 더 많은 양의 약물, 부형제를 함유하며, 염은 함유하지 않으며; 푸쉬층으로 지칭되는 제3의 층은 삼투압제를 함유하며, 약물은 함유하지 않는다. 하나 이상의 오리피스는 캡슐형 정제의 제2의 약물층 단부에서 멤브레인을 통하여 천공되어 있다. (조성물 P.6)
- [0161] 조성물 P.5 또는 P.6은 구획을 정의하며, 내부 보호 서브코트를 둘러싸며, 하나 이상의 출구 오리피스가 그 내부에서 형성되거나 또는 형성 가능하며, 멤브레인의 적어도 일부가 반투과성인 멤브레인; 출구 오리피스로부터 멀리 떨어진 구획 내에 위치하며, 멤브레인의 반투과성 부분과 유체 소통하는 팽창층; 출구 오리피스에 이웃하게 배치된 제1의 약물층; 및 제1의 약물층 및 팽창층 사이의 구획 내에 위치하며, 유리 형태 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 제2의 약물층을 포함할 수 있다. 제1의 약물층 및 제2의 약물층의 상대적 점도에 의존하여, 상이한 방출 프로파일을 얻는다. 각각의 층에 대한 최적의 점도를 확인하는 것이 필요하다. 본 발명에서, 점도는 염, 예를 들면 염화나트륨을 첨가하여 조정된다. 코어로부터의 전달 프로파일은 각각의 약물층의 중량, 제제 및 두께에 의존한다. (조성물 P.7).
- [0162] 특정한 실시양태에서, 조성물 P.7은 염을 포함하는 제1의 약물층 및, 염을 함유하지 않는 제2의 약물층을 포함한다. 조성물 P.5-P.7은 멤브레인 및 약물층 사이에 유동 촉진층을 임의로 포함할 수 있다. 조성물 P.1-P.7은 일반적으로 삼투-제어 방출 경구 전달계 조성물로서 지칭될 것이다.
- [0163] 본 발명은 추가로, 임의의 방법 A 또는 1.1-1.50에 기재된 바와 같은 잔류 증상의 치료에 사용하기 위한 또는, 방법 B에 기재된 바와 같은 질병의 치료에 사용하기 위한 장기 지속성 주사 가능한 제제를 비롯한 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 예를 들면 즉시 또는 서방성 또는 지연성 방출 제제 중에서, 예를 들면 임의의 방법 A 또는 1.1-1.50 또는 방법 B에 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 화학식 I의 화합물을 포함하는 상기 기재된 바와 같은 약학 조성물을 제공한다.
- [0164] 또 다른 측면에서, 본 발명은 임의의 방법 A 또는 1.1-1.50에 기재된 바와 같은 잔류 증상의 치료를 위하여 또는 방법 B에 기재된 바와 같은 질병의 치료를 위한, (약제의 제조에서) 상기 기재된 바와 같은 장기 지속성 주사 가능한 제제를 비롯한 즉시 방출 또는 서방성 또는 지연성 방출 제제 중에 제제화된 방법 A 또는 1.1-1.50에 기재된 바와 같이 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물 또는 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0165] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 방법 A 또는 1.1-1.50에 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 상기 기재된 바와 같은 임의의 약학 조성물(예컨대, 조성물 P.1 내지 P.7 또는 조성물 2) 또는 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하며, 상기 화합물은 산화방지제와 혼합 또는 회합된다. 임의의 특정 이론에 의하여 한정하지는 않지만, 조성물 중의 산화방지제의 존재는 화학식 I의 화합물을 안정화시킬 것으로 여겨진다. 바람직한 실시양태에서, 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구는 산화방지제를 함유하며, 산화방지제는 마이크로구로부터의 방출 중에 화학식 I의 화합물을 안정화시킬 것으로 여겨진다.

도면의 간단한 설명

- [0166] 도 1은 기준선에서 중요한 음성 증상을 갖는 환자 하위군에 대한 PANSS 음성 증상 하위-스케일을 도시한 것이다.
- 도 2는 기준선에서 우울증을 갖는 환자의 하위-군에서의 총 PANSS를 도시한 것이다.
- 도 3은 기준선에서 우울증을 갖는 환자의 하위-군에서의 PANSS 음성 증상 하위-스케일을 도시한 것이다.
- 도 4는 플라시보와 비교한 기준선으로부터의 친사회적 PANSS 인자 변화를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0167] 본 발명은 급성 증상뿐 아니라, 정신병, 특히 정신분열병의 잔류 증상의 치료에서의 미충족 요구를 제공한다. 정신분열병을 앓고 있는 환자는 현재 통상의 또는 비정형 항정신병제를 사용하여 치료된다. 정신병의 양성 증상을 치료하는데 효과적일 수 있는 상기 약물은 일반적으로 잔류 증상을 치료하는데는 적절하지 않다. 그래서, 각 종 또는 추가의 치료가 결과를 개선시키는데 필요하다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 정신병의 잔류 증상 및 급성 증상의 치료를 위하여 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 단독으로 사용하거나 또는 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 상이한 항정신병제들의 조합에 사용된다.
- [0168] 본원에 사용된 바와 같이, "잔류 증상"은 본원에 참조로 그 전문이 포함되는 문헌[Kay et al., *Schizophr. Bull.* (1987) 13(2):261-276]에 기재된 정신분열병에 대하여 양성 및 음성 증상 스케일(PANSS)에서 기재된 바와 같은 음성 증상 및 일반 정신병리학 증상을 포함한다. 음성 증상은 둔화 정동, 정서적 위축, 친밀감 부족, 수동적/무관심 사회적 회피, 추상적 사고의 어려움, 대화의 흐름 및 자발성의 결핍 및 정형화된 사고를 포함한다. 일반 정신병리학 증상은 신체적 염려, 불안, 죄의식, 긴장, 매너리즘 및 가식, 우울, 운동 지연, 비협조, 이상한 사고 내용, 방향 감각 상실, 주의력 부족, 판단력 및 통찰력의 결핍, 의지 장애, 충동 조절 부족, 집착 및 능동적인 사회적 회피를 포함한다. 잔류 증상은 또한 우울증, 인지 장애 및 수면 장애(예컨대, 불면증)를 포함할 수 있다. 이들 잔류 증상 중에서 화학식 I의 화합물은 수동적인 사회적 회피, 정형화된 사고, 신체적 염려, 불안, 긴장, 능동적인 사회적 회피 및 우울증의 치료에 특히 유용하다. 정신분열병을 갖는 대부분의 환자는 사회로의 성공적인 복귀를 방해하는 사회 기능에서의 결핍을 나타낸다. 사회 기능 결핍은 PANSS-유래 친사회적 요인을 사용하여 측정할 수 있다. 친사회적 요인은 양성, 음성 및 일반적 정신병리학 서브스케일, 예컨대 능동적인 사회적 회피, 정서적 위축, 수동적인 사회적 회피, 정형화된 사고, 환각 행동 및 의심으로부터의 항목으로 이루어진다. 이러한 요인은 임상 시험 설정에서의 변화에 민감한 것으로 나타났다. 화학식 I의 화합물, 특히 실시예 1에서 정의된 바와 같은 화합물 A는 음성 증상을 감소시키며, 또한 여러가지 기타 증상 도메인을 치료하기 때문에, 화학식 I의 화합물은 사회 기능 결핍을 치료하는데 유용할 수 있는 것으로 여겨진다. 그러므로, 본 발명의 화합물은 정신분열병을 앓고 있는 환자에서 사회 통합 및 사회 기능의 개선에서 특히 유용하다. 사회 기능은 문제를 해결하고, 작업 성능을 유지하며, 대인 관계를 처신하기 위한 외적 단서를 인지, 이해, 처리 및 사용하는 능력이다.
- [0169] 또한, 상기 잔류 증상의 치료는 우울증을 또한 앓고 있는 정신분열병 환자에 있어서 특히 효과적이다. 아침에 1일 1회 투여되는 60 mg의 화학식 I의 화합물, 특히 톨루엔술포산 부가 염 형태로 실시예 1에서 정의된 바와 같은 화합물 A는 처치 28일 후 PANSS 총 스코어에서 통계적으로 유의하며, 임상적으로 의미있는 감소에 의하여 측정된 정신분열병과 관련된 증상을 개선시킨다. 이러한 화합물 A는 또한 고프로락틴혈증, EPS/좌불안석증, 체중 증가 또는 심혈관 안전성 문제를 야기하지 않는다. 동일한 투여량에서, 상기 화합물 A는 또한 양성 증상 서브스케일 및 PANSS의 일반적인 정신병리학 서브스케일을 통계적으로 유의하게 개선시킨다. 추가로, 화학식 I의 화합물, 특히 톨루엔술포산 부가 염 형태의 실시예 1에 정의된 바와 같은 화합물 A는 60 mg에서 기준선에서 주요한 음성 증상을 갖는 환자의 하위군에서 음성 증상을 개선시킨다. 유의적으로, 개선된 사회 기능과 일치하는 음성 증상 및 일반적인 정신병리학 서브스케일에 대한 특정한 항목을 개선시킨다.
- [0170] 정신병 또는 정신분열병의 용어 "급성 증상"은 PANSS의 양성 증상, 예컨대 망상, 개념의 와해, 환각 행동 및 의심을 지칭한다.
- [0171] 용어 "정신병"은 질병, 예컨대 정신분열병, 망상 장애, 정신병을 지닌 주요 우울증, 정신병적 증상을 지닌 양극성 장애, 단기 정신병적 장애, 정신분열형 장애, 분열정동성 장애, 또는 의학적 병태 또는 약물 사용에 의하여 야기된 정신병을 지칭한다. 바람직하게는, 정신병의 잔류 증상을 앓고 있는 환자는 정신분열병의 잔류 증상을 앓고 있는 환자이다.
- [0172] 용어 "양극성 장애"는 기분의 극심한 변화를 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 양극성 장애를 갖는 개체는 조증 에피소드로 지칭되는 과대 신념 및 경주 생각과 함께 지나친 흥분, 성급함 및 충동성의 강한 느낌을 경험할 수 있다. 우울증의 증상은 집중 곤란 및 자살 생각과 함께 피로감, 절망감 및 슬픔을 포함할 수 있다. 일부 사람은 동일한 "혼합" 에피소드에서의 2가지 증상 모두를 경험한다. 양극성 장애의 중증 증상은 정신병으로도 지칭되는 환각 또는 망상과 연관될 수 있다.
- [0173] 용어 "치료" 및 "치료하는"은 따라서 질환 증상의 예방 및 치료 또는 향상 및/또는 질환의 원인의 치료를 포함하는 것으로 이해한다.

[0174] 용어 "환자"는 사람 또는 비-사람 환자를 포함할 수 있다.

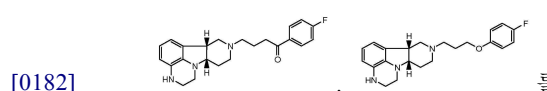
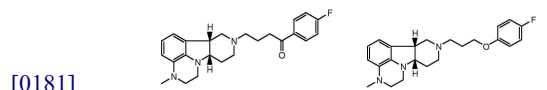
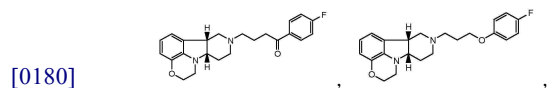
[0175] 다른 의미로 명시하지 않거나 또는 문맥으로부터 명백하지 않을 경우, 본원에서의 하기 용어는 하기 의미를 갖는다:

[0176] (i) 본원에서 사용된 바와 같은 "알킬"은 선형 또는 분지형(예컨대, n-부틸 또는 tert-부틸), 바람직하게는 다른 의미로 명시하지 않는다면 선형일 수 있는 예를 들면 1 내지 21개의 탄소 원자 길이의 포화 또는 불포화 탄화수소 모이어티이다. 예를 들면 "C₁₋₂₁ 알킬"은 1 내지 21개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 한 실시양태에서, 알킬은 하나 이상의 히드록시 또는 C₁₋₂₂알콕시(예컨대, 에톡시) 기로 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 바람직하게는 직쇄형이고 임의로 포화 또는 불포화된 1 내지 21개의 탄소 원자를 함유하며, 예를 들면 R₁은 1 내지 21개의 탄소 원자, 바람직하게는 6-15개의 탄소 원자, 16-21개의 탄소 원자를 함유하는 알킬쇄이며, 그리하여 예를 들면 이들이 결합되어 있는 -C(O)-와 함께 예를 들면 화학식 I의 화합물로부터 분해될 때 천연 또는 비천연의 포화 또는 불포화 지방산의 잔기를 형성한다.

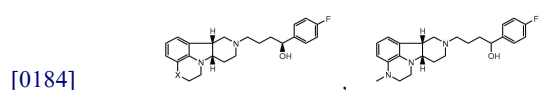
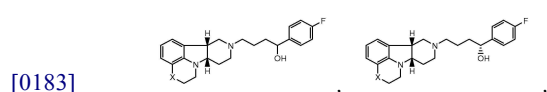
[0177] 화학식 I의 화합물의 제조 방법

[0178] 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 미국 특허 제6,548,493호, 제7,238,690호, 제6,552,017호, 제6,713,471호, U.S. RE39680; U.S. RE39679; PCT/US08/03340; 미국 특허 출원 번호 10/786,935; WO 2011/133224 A1, WO 2009/114181 및 WO 2013/155505의 임의의 특허 또는 출원에 기재 및 예시된 바와 같은 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 상기 방법에 대한 출발 물질이 시판되지 않을 경우, 이는 공지의 화합물 합성과 유사하거나 또는 비슷한 기법을 사용하여 화학 분야로부터 선택되는 절차에 의하여 생성될 수 있다. 본원에 인용된 모든 문헌은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

[0179] 화학식 I의 화합물은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 화학식 I의 화합물 또는



[0182] 를 포함하는 방법 1.1-1.50에 기재된 임의의 화합물을 지칭한다. 화학식 I의 화합물은 또한 Y가 -C(H)(OH)- 또는 -C(H)(OR₁)-이며, R₁은 상기 정의된 바와 같으며, X는 -O-, -N(H)- 또는 -N(CH₃)-인 기타 특정한 화합물을 포함한다. 이들은 예를 들면 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로



[0184] 를 포함한다. 화학식 I의 특정한 화합물은 또한 X가 -N(CH₃)-이고, Y는 -C(O)-인 화학식 I의 화합물이다. 용어 "화학식 I의 화합물" 및 "화학식 I의 화합물"은 번갈아 사용될 수 있으며, 단독 치료제로서 사용될 수 있거나 또는 조합하거나 또는 기타 활성제와의 동시 투여를 위하여 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에서, 어구 "화학식 I의 화합물"은 1 초과 1의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0185] 화학식 I의 화합물은 일부 경우에서 프로드러그 형태로 존재할 수 있다. 프로드러그 형태는 체내에서 화학식 I의 활성 화합물로 전환되는 화합물이다. 용어 "프로드러그"는 당업계에서 인지도는 용어이며, 일부 화학적 또는 생리학적 과정에 의하여 투여 후 생체내에서 활성 대사산물을 생성 또는 방출하는 투여 전 약물 전구체를 지칭한다. 예를 들면 화학식 I의 화합물이 히드록시 또는 카르복시 치환기를 함유할 경우, 이러한 치환기는 생리학적 으로 가수분해성 및 허용 가능한 에스테르를 형성할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "생리학적 으로 가수분해성 및 허용 가능한 에스테르"는 투여하고자 하는 투여량에서 그 자체가 생리학적 용인성인 산(히드록시 치환

기를 갖는 화학식 I의 화합물의 경우) 또는 알콜(카르복시 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물의 경우)을 산출하는 생리학적 조건 하에서 가수분해성인 화학식 I의 화합물의 에스테르를 의미한다. 예를 들면 화학식 I의 화합물의 Y는 $-C(H)(OR_1)-$ 이고, R_1 은 생리학적으로 가수분해성 및 허용 가능한 아실, 예를 들면 $-C(O)-C_{1-21}$ 알킬, 예를 들면 $-C(O)-C_3$ 알킬 또는 $-C(O)-C_9$ 알킬인 경우, 이들 화합물은 생리학적 조건 하에서 가수분해되어 Y가 한편으로는 $-C(H)(OH)-$ 이며, 다른 한편으로는 C_{1-21} 알킬- $C(O)OH$, 예를 들면 C_3 알킬- $C(O)OH$ 또는 C_9 알킬- $C(O)OH$ 인 화학식 I의 화합물을 생성한다. 특히, Y는 $-O-$, $-C(R_2)(OH)-$, $-C(R_3)(OR_1)-$ 또는 $-C(O)-$ 이며; R_1 은 C_{1-6} 알킬(예컨대, 메틸)이며, R_2 및 R_3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬(예컨대, 메틸)인 화학식 I의 화합물은 활성 모이어티이다. 반대로, R_1 은 $-C(O)-C_{1-21}$ 알킬인 화학식 I의 화합물은 생리학적 불안정 모이어티이며, 약한 활성을 갖거나 또는 활성을 갖지 않지만, 생리학적 조건 하에서 가수분해되어 R_1 이 분해되어 $-C(R_2)(OH)-$ 또는 $-C(R_3)(OH)-$ 를 남기는 화학식 I의 화합물을 생성하며, 기타 가수분해 생성물은 관련 농도에서, 예를 들면 투여량의 프로드러그 화합물의 생체내 가수분해에 의하여 제공되는 농도에서 비독성이다. 일부 생리학적 조건 하에서, R_1 이 C_{1-6} 알킬(예컨대, 메틸)인 화학식 I의 화합물은 또한 R_1 이 H인 활성이 더 큰 활성 화합물로 생체내 전환될 수 있으며, 그리하여 이러한 화합물은 활성 모이어티 및 프로드러그 둘다인 것으로 간주될 수 있다.

[0186] 이해되는 바와 같이, 용어 프로드러그는 통상의 제약 프로드러그 형태를 포함한다. 프로드러그(예컨대, R_1 이 $-C(O)-C_{1-21}$ 알킬인 화학식 I의 화합물)를 사용할 경우, 투여량은 예를 들면 Y가 $-O-$, $-C(R_2)(OH)-$, $-C(R_3)(OR_1)-$ 또는 $-C(O)-$ 이며; R_1 은 C_{1-6} 알킬(예컨대, 메틸)이며, R_2 및 R_3 은 H 또는 C_{1-6} 알킬(예컨대, 메틸)인 화학식 I의 활성 화합물, 특히 Y는 $C(=O)$ 이거나 또는 Y는 $C(H)(OH)$ 인 유리 염기 형태 또는 염 형태, 예를 들면 톨루엔술폰 산 부가 염 형태의 화학식 I의 화합물의 양을 기준으로 하여 계산된다.

[0187] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 키랄 탄소 원자를 포함할 수 있다. 그래서, 화합물은 개개의 이성질체, 예를 들면 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 또는 개개의 형태의 혼합물, 예를 들면 라세미/부분입체이성질체 혼합물로서 존재한다. 비대칭 중심이 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배위로 존재하는 임의의 이성질체가 존재할 수 있다. 본 발명은 개개의 광학 활성 이성질체뿐 아니라, 그의 혼합물(예컨대, 라세미/부분입체이성질체 혼합물)을 모두 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 라세미 혼합물일 수 있거나 또는 대부분, 예를 들면 순수하거나 또는 실질적으로 순수한 이성질체 형태로, 예를 들면 70% 거울상이성질체/부분입체이성질체 과량 ("ee") 초과, 바람직하게는 80% ee 초과, 더욱 바람직하게는 90% ee 초과, 가장 바람직하게는 95% ee 초과일 수 있다. 상기 이성질체의 정제 및 상기 이성질체 혼합물의 분리는 당업계에 공지된 표준 기법(예컨대, 컬럼 크로마토그래피, 정제용 TLC, 정제용 HPLC, 모사 이동상 등)에 의하여 달성될 수 있다.

[0188] 이중 결합 또는 고리에 대하여 치환기의 성질에 의한 기하 이성질체는 시스 (Z) 또는 트랜스 (E) 형태로 존재할 수 있으며, 이성질체 형태 모두는 본 발명의 범주내에 포함된다.

[0189] 화학식 I의 화합물은 예를 들면 P.1-P.7에서 상기 기재된 바와 같은 중합체 매트릭스 중에 화학식 I의 화합물을 분산, 용해 또는 캡슐화시켜 서방성 또는 지연성 방출 제제, 예를 들면 데포 제제로서 포함될 수 있으며, 그리하여 화합물은 중합체가 시간 경과에 따라 분해됨에 따라 연속적으로 방출된다. 중합체 매트릭스로부터 화학식 I의 화합물의 방출은 예를 들면 약학적 데포 조성물로부터 약학적 데포가 투여되는 대상체, 예를 들면 온혈 동물, 예컨대 사람에게 화합물의 제어- 및/또는 지연성- 및/또는 서방성-방출을 제공한다. 그래서, 약학적 데포는 화학식 I의 화합물을 대상체에게 지속 시간, 예를 들면 14-180 일, 바람직하게는 약 30, 약 60 또는 약 90 일에 걸쳐 특정한 질환 또는 의학적 병태의 치료에 효과적인 농도로 전달된다.

[0190] 본 발명의 조성물(예컨대, 본 발명의 데포 조성물) 중의 중합체 매트릭스에 유용한 중합체는 히드록시-지방산의 폴리에스테르 및 그의 유도체를 포함할 수 있거나 또는 기타 제제, 예컨대 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리시트르산, 폴리말산, 폴리-베타-히드록시부티르산, 엠실론-카프로-락톤 개환 중합체, 락트산-글리콜산 공중합체, 2-히드록시부티르산-글리콜산 공중합체, 폴리락트산-폴리에틸렌 글리콜 공중합체 또는 폴리글리콜산-폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 알킬 알파-시아노아크릴레이트의 중합체(예를 들면 폴리(부틸 2-시아노아크릴레이트)), 폴리알킬렌 옥살레이트(예를 들면 폴리티리메틸렌 옥살레이트 또는 폴리테트라메틸렌 옥살레이트), 폴리오르토 에스테르, 폴리카르보네이트(예를 들면 폴리에틸렌 카르보네이트 또는 폴리에틸렌프로필렌 카르보네이트), 폴리오르토-카르보네이트, 폴리아미노산(예를 들면 폴리-감마-L-알라닌, 폴리-감마-벤질-L-글루탐산 또는 폴리-γ-메틸-L-글루탐산), 히알루론산 에스테르 등 및 이들 중합체 중 하나 이상을 사용할 수 있다.

- [0191] 중합체가 공중합체인 경우, 이들은 임의의 랜덤, 블록 및/또는 그래프트 공중합체일 수 있다. 상기 알파-히드록시 카르복실산, 히드록시디카르복실산 및 히드록시트리카르복실산이 그의 분자에서 광학 활성을 갖는 경우, D-이성질체, L-이성질체 및/또는 DL-이성질체 중 임의의 하나를 사용할 수 있다. 그들 중에서, 알파-히드록시 카르복실산 중합체(바람직하게는 락트산-글리콜산 중합체), 그의 에스테르, 폴리-알파-시아노아크릴산 에스테르 등을 사용할 수 있으며, 락트산-글리콜산 공중합체(또한 폴리(락티드-알파-글리콜리드) 또는 폴리(락트-co-글리콜산)로 지칭하며, 하기에 PLGA로 지칭함)가 바람직하다. 그래서, 한 구체예에서, 중합체 매트릭스에 유용한 중합체는 PLGA이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 PLGA는 락트산의 중합체(또한 폴리락티드, 폴리(락트산) 또는 PLA로 지칭함)를 포함한다. 가장 바람직하게는, 중합체는 생분해성 폴리(d,l-락티드-co-글리콜리드) 중합체이다.
- [0192] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 중합체 매트릭스는 생체적합성 및 생분해성 중합체 물질이다. 용어 "생체적합성"은 독성이 아니며, 발암성이 아니며, 체내 조직에서 염증을 상당히 유발하지 않는 중합체 물질로서 정의된다. 매트릭스 물질은 중합체 물질이 신체에 의하여 쉽게 이용되는 생성물로 신체 과정에 의하여 분해되어야 하며, 체내에 축적되지 않는 생분해성이어야 한다. 생분해의 생성물은 또한 중합체 매트릭스가 신체와 생체적합성을 갖도록 신체와 생체적합성이어야 한다. 중합체 매트릭스 물질의 특정한 유용한 예는 폴리(글리콜산), 폴리-D,L-락트산, 폴리-L-락트산, 상기의 공중합체, 폴리(지방족 카르복실산), 코폴리옥살레이트, 폴리카프롤락톤, 폴리디옥소논, 폴리(오르토 카르보네이트), 폴리(아세탈), 폴리(락트산-카프롤락톤), 폴리오르토에스테르, 폴리(글리콜산-카프롤락톤), 다카무수물 및 알부민, 카제인 및 왁스를 포함하는 천연 중합체, 예컨대 글리세롤 모노- 및 디스테아레이트 등을 포함한다. 본 발명의 실시예에 사용하기에 바람직한 중합체는 dl-(폴리락티드-co-글리콜리드)이다. 상기 공중합체 중에서 락티드 대 글리콜리드의 몰비는 약 75:25 내지 50:50 범위내인 것이 바람직하다.
- [0193] 유용한 PLGA 중합체는 약 5,000 내지 500,000 달톤, 예를 들면 약 150,000 달톤 또는 20,000 내지 200,000 달톤, 예를 들면 24,000 내지 38,000 달톤 또는 약 113,000 달톤 또는 약 159,000 달톤의 중량-평균 분자량을 가질 수 있다. 예를 들면 PLGA 중합체는 24,000 내지 38,000 달톤의 중량-평균 분자량을 갖는다. 달성되는 분해 속도에 의존하여, 상이한 분자량의 중합체를 사용할 수 있다. 약물 방출의 확산 기전의 경우, 중합체는 약물 모두가 중합체 매트릭스로부터 방출되어 분해될 때까지 무상해로 유지되어야 한다. 또한, 약물은 중합체 부형제가 생침식(bioerosion)되어 중합체 매트릭스로부터 방출될 수 있다.
- [0194] PLGA는 통상의 방법에 의하여 생성될 수 있거나 또는 시판될 수 있다. 예를 들면 PLGA는 시클릭 락티드, 글리콜리드 등으로부터 적절한 촉매를 사용한 개환 중합에 의하여 생성될 수 있다(EP-0058481B2 참조; PLGA 성질: 분자량, 조성 및 쇄 구조에 대한 중합 변수의 효과).
- [0195] PLGA는 락트산 및 글리콜산을 형성하기 위하여 생물학적 조건하에서(예를 들면 온혈 동물, 예컨대 사람의 조직에 존재하는 생물학적 효소 및 물의 존재하에서) 가수분해성 및 효소 분해성 에스테르 결합의 분해로 인하여 전체 고체 중합체 조성물의 분해에 의하여 생분해성인 것으로 여겨진다. 락트산 및 글리콜산 모두는 정상의 기전의 수용성, 비독성 생성물이며, 이는 추가로 생분해되어 이산화탄소 및 물을 형성할 수 있다. 환언하면, PLGA는 물의 존재하에서, 예를 들면 온혈 동물, 예컨대 사람의 체내에서 그의 에스테르 기의 가수분해에 의하여 분해되어 락트산 및 글리콜산을 생성하며, 산성 미기후(microclimate)를 생성하는 것으로 여겨진다. 락트산 및 글리콜산은 정상의 생리학적 조건 하에서 온혈 동물, 예컨대 사람의 체내에서 다양한 대사 경로의 부산물이며, 그리하여 잘 용인되며, 최소 전신 독성을 생성한다.
- [0196] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 유용한 중합체 매트릭스는 폴리에스테르의 구조가 정상형인 정상 중합체를 포함할 수 있다. 폴리에스테르는 산 잔기 쇄에 의하여 둘러싸인 중앙 모이어티로서 단일 폴리올 잔류물을 갖는다. 폴리올 모이어티는 예를 들면 글루코스 또는 예를 들면 만니톨일 수 있다. 이들 에스테르는 본원에 참조로 그 전문이 포함되는 GB 2,145,422 및 미국 특허 제5,538,739호에 공지 및 기재되어 있다.
- [0197] 정상 중합체는 개시제로서 폴리히드록시 화합물, 예컨대 폴리올, 예를 들면 글루코스 또는 만니톨을 사용하여 생성될 수 있다. 폴리올은 3개 이상의 히드록시 기를 함유하며, 약 20,000 달톤 이하의 분자량을 가지며, 폴리올의 히드록시 기의 1개 이상, 2개 이상, 예를 들면 평균 3개는 폴리락티드 또는 코-폴리락티드 쇄를 함유하는 에스테르 기의 형태로 존재한다. 분지형 폴리에스테르, 예를 들면 폴리(d,l-락티드-co-글리콜리드)는 선형 폴리락티드 쇄의 선(rays)을 갖는 중심 글루코스 모이어티를 갖는다.
- [0198] 상기 기재된 바와 같은 서방성 또는 지연성 방출 제제는 본원에서 분산 또는 캡슐화된 화학식 I의 화합물과 함께 마이크로입자(예컨대, 마이크로구) 또는 나노입자의 형태로 또는 액체 형태로 중합체를 포함할 수 있다. "마

이크로입자"는 입자의 매트릭스로서 작용하는 중합체 중에 상기 화합물이 분산 또는 용해된 고체 형태로 또는 용액 중에서 화학식 I의 화합물을 함유하는 고체 입자를 의미한다. 중합체 물질의 적절한 선택에 의하여, 생성된 마이크로입자가 확산 방출 및 생분해 방출 성질을 나타내는 마이크로입자 제제가 생성될 수 있다.

[0199] 중합체가 마이크로입자의 형태로 존재할 경우, 마이크로입자는 임의의 적절한 방법을 사용하여, 예컨대 용매 증발 또는 용매 추출 방법에 의하여 생성될 수 있다. 예를 들면 용매 증발 방법에서 화학식 I의 화합물 및 중합체는 휘발성 유기 용매(예를 들면 케톤, 예컨대 아세톤, 할로젠화 탄화수소, 예컨대 클로로포름 또는 메틸렌 클로라이드, 할로젠화 방향족 탄화수소, 시클릭 에테르, 예컨대 디옥산, 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트, 니트릴, 예컨대 아세토니트릴 또는 알콜, 예컨대 에탄올) 중에 용해될 수 있으며, 적절한 유화 안정화제(예를 들면 폴리비닐 알콜, PVA)를 함유하는 수성 상 중에 분산된다. 그 후, 유기 용매는 증발되어 그 내부에 캡슐화된 화학식 I의 화합물을 갖는 마이크로입자를 제공한다. 용매 추출 방법에서, 화학식 I의 화합물 및 중합체는 극성 용매(예컨대 아세토니트릴, 디클로로메탄, 메탄올, 에틸 아세테이트 또는 메틸 포르메이트) 중에 용해시킨 후, 수성 상(예컨대 물/PVA 용액) 중에 분산시킬 수 있다. 에멀전이 형성되어 그 내부에 화학식 I의 화합물이 캡슐화된 마이크로입자를 제공한다. 분무 건조는 마이크로입자를 생성하기 위한 대안의 제조 기법이다.

[0200] 본 발명의 마이크로입자의 제조를 위한 또 다른 방법은 또한 본원에 참조로 그 전문이 포함되는 미국 특허 제 4,389,330호 및 미국 특허 제 4,530,840호에 기재되어 있다.

[0201] 본 발명의 마이크로입자는 주사 가능한 조성물에 사용하기에 허용 가능한 크기 범위로 마이크로입자를 생성할 수 있는 임의의 방법에 의하여 생성될 수 있다. 제조의 바람직한 방법의 일례는 미국 특허 제 4,389,330호에 기재된 것이다. 이러한 방법에서, 활성제는 적절한 용매 중에 용해 또는 분산된다. 활성제-함유 매체에 활성제의 원하는 로딩을 갖는 생성물을 제공하는 활성 성분에 대한 양으로 중합체 매트릭스 물질을 첨가한다. 임의로, 마이크로입자 생성물의 모든 성분을 용매 매체 중에서 함께 블렌딩할 수 있다.

[0202] 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 화학식 I의 화합물 및 중합체 매트릭스 물질에 대한 용매는 유기 용매, 예컨대 아세톤; 할로젠화 탄화수소, 예컨대 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 등; 방향족 탄화수소 화합물; 할로젠화 방향족 탄화수소 화합물; 시클릭 에테르; 알콜, 예컨대 벤질 알콜; 에틸 아세테이트; 등을 포함한다. 한 실시예에서, 본 발명의 실시예에 사용하기 위한 용매는 벤질 알콜 및 에틸 아세테이트의 혼합물일 수 있다. 본 발명에 유용한 마이크로입자의 제조에 대한 추가의 정보는 본원에 참조로 그 전문이 포함되는 미국 특허 공보 번호 2008/0069885에서 찾아볼 수 있다.

[0203] 마이크로입자에 혼입되는 화학식 I의 화합물의 양은 일반적으로 약 1 중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게는 30 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 35 내지 40 중량% 범위내이다. 중량%는 마이크로입자의 총 중량당 화학식 I의 화합물의 부를 의미한다.

[0204] 서방성 또는 지연성 방출 제제는 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체, 예컨대 수 혼화성 희석제 또는 담체를 포함할 수 있다.

[0205] 한 실시예에서, 서방성 또는 지연성 방출 제제는 장기 지속성 주사 가능한 제제이다. 추가의 실시예에서, 장기 지속성 주사 가능한 제제는 중합체 마이크로구, 예를 들면 이에 분산, 용해 또는 캡슐화된 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물과 함께 PLGA 매트릭스를 포함하는 마이크로구를 사용하여 제제화된다. 바람직한 실시예에서, PLGA 중합체는 카르복실산 또는 카르복실산 에스테르 말단 기를 갖는 약 75:25 PLA/PLG(락티드:글리콜리드)이다. 바람직한 실시예에서, 화학식 I의 화합물은 그의 유리 염기로서 마이크로구 중에 존재한다. 마이크로구는 당업계에 공지된 방법을 사용하여, 예를 들면 마이크로-체질을 사용하지 않는 유화-용매 증발 방법 또는 건식 마이크로-체질을 사용한 유화-용매 증발 방법 또는 습식 마이크로-체질을 사용한 유화-용매 증발 방법에 의하여 생성될 수 있다.

[0206] PLGA 마이크로구가 분해되는 속도는 대개 중합체 분자의 선택된 분자량 범위 및 마이크로구의 크기에 의존한다. 한 실시예에서, PLGA 중합체의 평균 분자량 범위는 24,000 내지 38,000 달톤이다. 또 다른 실시예에서, PLGA 중합체는 약 113,000 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 또 다른 실시예에서, PLGA 중합체는 약 159,000 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 일부 실시예에서, 마이크로구의 완전 분해 및 캡슐화된 약물 화합물의 방출에 대한 기간은 예를 들면 6 개월 미만, 4 개월 미만, 3 개월 미만, 2 개월 또는 1개월 미만이다.

[0207] 마이크로구의 직경, 예를 들면 평균 직경(또는 D_{50}), 10번째 백분위수 직경(D_{10}), 25번째 백분위수 직경(D_{25}), 75번째 백분위수 직경(D_{75}) 또는 90번째 백분위수 직경(D_{90})은 약 1 μm 내지 약 100 μm 또는 약 2 μm 내지 약 80

μm 또는 약 2 μm 내지 약 60 μm 또는 약 2 μm 내지 약 50 μm 또는 약 2 μm 내지 약 40 μm 또는 약 2 μm 내지 약 30 μm 또는 약 5 μm 내지 약 35 μm 또는 약 5 μm 내지 약 25 μm 또는 약 5 μm 내지 약 20 μm 또는 약 10 μm 내지 약 20 μm 또는 약 10 μm 내지 약 200 μm , 약 20 μm 내지 약 160 μm 또는 약 20 μm 내지 약 120 μm 또는 약 20 μm 내지 약 100 μm 또는 약 20 μm 내지 약 80 μm 또는 약 20 μm 내지 약 70 μm 또는 약 20 μm 내지 약 60 μm 또는 약 20 μm 내지 약 50 μm 또는 약 20 μm 내지 약 40 μm 또는 약 20 μm 내지 약 30 μm 또는 약 25 μm 내지 약 70 μm 또는 약 25 μm 내지 약 60 μm 또는 약 25 μm 내지 약 50 μm 또는 약 25 μm 내지 약 40 μm 또는 약 30 μm 내지 약 60 μm 또는 약 30 to 50 μm 또는 약 30 μm 내지 약 40 μm 또는 약 30 μm 내지 약 120 μm 또는 약 40 μm 내지 약 120 μm 또는 약 40 μm 내지 약 100 μm 또는 약 40 μm 내지 약 80 μm 또는 약 40 μm 내지 약 70 μm 또는 약 40 μm 내지 약 60 μm 또는 약 40 μm 내지 약 50 μm 또는 약 50 μm 내지 약 100 μm 또는 약 50 μm 내지 약 80 μm 또는 약 50 μm 내지 약 70 μm 또는 약 50 μm 내지 약 60 μm 또는 약 60 μm 내지 약 100 μm 또는 약 60 μm 내지 약 90 μm 또는 약 60 μm 내지 약 80 μm 또는 약 60 μm 내지 약 70 μm 또는 약 70 μm 내지 약 100 μm 또는 약 70 μm 내지 약 90 μm 또는 약 70 μm 내지 약 80 μm 또는 약 75 μm 내지 약 110 μm 또는 약 40 μm 내지 약 160 μm 또는 약 50 μm 내지 약 160 μm 또는 약 50 μm 내지 약 120 μm 또는 약 20 μm , 약 30 μm , 약 40 μm , 약 50 μm , 약 60 μm , 약 70 μm , 약 80 μm , 약 90 μm 또는 약 100 μm 일 수 있다. 상기 입자 크기 측정은 예를 들면 현미경사진기, 주사 전자 현미경, 레이저 회절, 광 산란 및 당업자에게 공지된 기타 기법을 사용하여 실시될 수 있다.

[0208] 각각의 마이크로구에서 캡슐화된 약물의 양은 평균 약 5 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들면 10 중량% 내지 약 50 중량% 또는 약 20 중량% 내지 약 40 중량% 또는 약 30 중량% 내지 약 35 중량% 또는 약 8.5 중량% 또는 약 16 중량% 또는 약 30 중량% 또는 약 35 중량% 또는 약 40 중량% 일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 각각의 마이크로구에서 캡슐화된 약물의 양은 약 8.5 중량% 또는 약 16 중량%이다.

[0209] 삼투-제어 방출 경구 전달계 조성물의 세부사항은 본원에 참조로 그 전문이 포함되는 EP 1 539 115(미국 공보 번호 2009/0202631) 및 WO 2000/35419에서 찾아볼 수 있다.

[0210] "치료적 유효량"은 질환 또는 질병을 앓고 있는 대상체에게 투여시 치료를 위하여 의도한 바와 같은 시간에 걸쳐 질병 또는 질환의 감소, 완화 또는 회귀를 야기하기에 효과적인 화학식 I의 화합물의 임의의 양이다.

[0211] 우울증은 정신분열병 환자의 50%에서 발생하는 것으로 추정된다. 동반이환 우울증을 갖는 정신분열병 환자는 정신분열병만을 갖는 환자에 비하여 일반적으로 전체적인 정신적 및 신체적 건강, 낮은 삶의 질, 사회 관계의 더 큰 결함, 수면의 더 적은 만족, 일상 생활 수행 능력, 작업 능력, 수송, 사회적 지지 및 자부심을 악화시킨다. 그러므로, 우울 증상은 심리사회적 기능에서의 결함을 악화시키며, 정신병 재발에 대한 위험성을 고조시킨다. 도파민 수용체 길항제와 달리, 화학식 I의 화합물, 특히 실시예 1에서 정의된 바와 같은 포물러 A는 특히 전전 두엽 피질에서 뇌 도파민 활성을 정규화시킨다. 화학식 I의 화합물, 특히 실시예 1에서 정의된 바와 같은 포물러 A는 5-HT_{2A} 및 도파민 D₂ 수용체에 결합된다. 게다가, 화학식 I의 화합물은 또한 글루탐산성 인단백질(D1/GluN_{2B}) 도파민 인단백질(DPPM)을 조절한다. 화학식 I의 화합물은 또한 공지된 항우울제에 비하여 세로토닌 전달체에 대한 나노몰 결합 친화성을 나타낸다. 그러므로, 급성 증상(예컨대, 환각 및 망상) 및 잔류 증상을 치료하는 것 이외에, 화학식 I의 화합물은 또한 우울증 및/또는 수면 장애의 치료에 유용하다. 우울증을 앓고 있는 정신분열병 환자의 경우, 화학식 I의 화합물은 총 PANSS 및 음성 증상을 개선시키는데 특히 유용하다. 비정형 항정신병약의 하나인 리스페리돈은 또한 일부 음성 증상을 치료하는데 유용할 수 있는 한편, 이러한 화합물은 화학식 I의 화합물을 사용하여 처치된 기준선에서 우울증을 갖는 환자의 하위군에 비하여 덜 효과적이다(도 2 및 3 및 실시예 1 참조). 그러므로, 특정한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 정신병의 급성 및/또는 잔류 증상을 앓고 있는 환자에서의 우울증 및/또는 수면 장애의 치료뿐 아니라, 우울증 및/또는 수면 장애를 앓고 있는 환자에서 정신병의 급성 및/또는 잔류 증상의 치료에 대하여 특히 유용하다.

[0212] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 다른 치료제, 예컨대 항정신병제(들) 및/또는 항우울제(들) 및/또는 수면제와 조합하여 투여하여 잔류 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법에서, 항정신병 및/또는 항우울제 및/또는 수면제는 화학식 I의 화합물에 부가될 수 있거나 또는 화학식 I의 화합물은 항정신병제 및/또는 항우울제 및/또는 수면제에 부가될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "부가적으로" 또는 "부가"는 치유의 기회를 증가시키거나 또는 제1의 치료 효능을 증가시키기 위하여 또 다른 것과 함께 사용되는 임의의 치료를 지칭한다. 환언하면, 보조 요법은 제1의 치료에 대한 보조로서 작용한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 정신분열병을 앓고 있는 환자에서 정신분열병의 급성 증상 및/또는 잔류 증상뿐 아니라, 우울증 및/또는 수면 장애(예컨대, 불면증)를 치료하기 위한 단일요법으로서 사용된다.

- [0213] 치료를 필요로 하는 환자에게 임의로 투여될 수 있는 다른 치료제는 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 GABA 활성을 조절하는(예컨대, 그 활성을 향상시키고, GABA 전달을 용이하게 하는) 화합물, GABA-B 수용체 작용제, 5-HT 조절제(예컨대, 5-HT_{1A} 수용체 작용제, 5-HT_{2A} 수용체 길항제, 5-HT_{2A} 수용체 역작용제 등), 멜라토닌 수용체 작용제, 이온 채널 조절제(예컨대, 차단제), 세로토닌-2 수용체 길항제/재흡수 억제제(SARI), 오렉신 수용체 길항제, H3 수용체 작용제, 노르아드레날린 수용체 길항제, 갈라닌 수용체 작용제, CRH 수용체 길항제, 인간 성장 호르몬, 성장 호르몬 수용체 작용제, 에스트로겐, 에스트로겐 수용체 작용제, 뉴로키닌-1 약물 및 항정신병제, 예를 들면 비정형 항정신병제를 포함한다.
- [0214] 용어 "GABA"는 감마-아미노부티르산을 지칭한다. GABA 화합물은 GABA 수용체에 결합되는 화합물이며, 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마자팜, 트리아졸람, 인디플론, 조피클론, 에스조피클론, 잘레플론, 졸피렘, 가박사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT 201(에보텍 파마슈티칼즈(Evotec Pharmaceuticals)) 또는 에스타졸람 중 하나 이상을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0215] 기타 임의적인 치료제는 5HT_{2A} 수용체 길항제, 예컨대 케탄세린, 리스페리돈, 에플리반세린, 볼리난세린(사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis), 프랑스), 프루반세린, 피마반세린(ACP-103), MDL 100907(사노피-아벤티스, 프랑스), HY10275(일라이 릴리(Eli Lilly)), APD125(아레나 파마슈티칼즈(Arena Pharmaceuticals), 미국 캘리포니아주 샌디에이고) 또는 AVE8488(사노피-아벤티스, 프랑스)이다.
- [0216] 기타 임의적인 치료제는 피조티펜을 포함한다.
- [0217] 기타 임의적인 치료제는 5HT_{1A} 수용체 작용제, 예컨대 레피노탄, 사리조탄, 에프타피론, 부스피론 또는 MN-305(메디치노바(MediciNova), 미국 캘리포니아주 샌디에이고)이다.
- [0218] 기타 임의적인 화합물은 멜라토닌 수용체 작용제, 예컨대 멜라토닌, 라멜테온(로제렘(ROZEREM)[®], 다케다 파마슈티칼즈(Takeda Pharmaceuticals), 일본), VEC-162(반다 파마슈티칼즈(Vanda Pharmaceuticals), 미국 매릴랜드주 락빌 소재), PD-6735(페이지 II 디스커버리) 또는 아고멜라틴이다.
- [0219] 기타 임의적인 치료제는 이온 채널 차단제, 예컨대 라모트리진, 가바펜틴 또는 프레가발린이다.
- [0220] 기타 임의적인 치료제는 예를 들면 오렉신 수용체 길항제, 예컨대 오렉신, 1,3-비아릴우레아, SB-334867-a(글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline), 영국), GW649868(글락소스미스클라인) 또는 벤자미드 유도체이다.
- [0221] 기타 임의적인 치료제는 세로토닌-2 수용체 길항제/재흡수 억제제(SARI), 예컨대 Org 50081(오르가논(Organon)-네덜란드), 리탄세린, 네파조돈, 세르존 또는 트라조돈이다.
- [0222] 기타 임의적인 치료제는 뉴로키닌-1 약물, 예컨대 카소피탄트(Casopitant)(글락소스미스클라인)이다.
- [0223] 추가의 치료제의 구체예는 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 모다피닐, 아르모다피닐, 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마자팜, 트리아졸람, 인디플론, 조피클론, 에스조피클론, 잘레플론, 졸피렘, 가박사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT 201(에보텍 파마슈티칼즈), 에스타졸람, 케탄세린, 리스페리돈, 에플리반세린, 볼리난세린(사노피-아벤티스, 프랑스), 프루반세린, MDL 100907(사노피-아벤티스, 프랑스), HY10275(일라이 릴리), APD125(아레나 파마슈티칼즈, 미국 캘리포니아주 샌디에이고), AVE8488(사노피-아벤티스, 프랑스), 레피노탄, 사리조탄, 에프타피론, 부스피론, MN-305(메디치노바, 미국 캘리포니아주 샌디에이고), 멜라토닌, 라멜테온(로제렘[®], 다케다 파마슈티칼즈, 일본), VEC-162(반다 파마슈티칼즈, 미국 매릴랜드주 락빌 소재), PD-6735(페이지 II 디스커버리), 아고멜라틴, 라모트리진, 가바펜틴, 프레가발린, 오렉신, 1,3-비아릴우레아, SB-334867-a(글락소스미스클라인, 영국), GW649868(글락소스미스클라인), 벤자미드 유도체, Org 50081(오르가논, 네덜란드), 리탄세린, 네파조돈, 세르존, 트라조돈, 카소피탄트(글락소스미스클라인), 아미트립틸린, 아복사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데시프라민, 독세핀, 둘록세틴, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 이미프라민, 이소카르복사지드, 마프로틸린, 미르타자핀, 네파조돈, 노르트립틸린, 파록세틴, 페닐진 설페이트, 프로트립틸린, 세르트랄린, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리미프라민, 벨라팍신, 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메소리다진 몰린돈, 페르페나진, 피모지드, 프로클로르페라진 프로마진, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 팔리페리돈, 아세나핀, 루라시돈, 일로페리돈, 카리프라진, 아미술프

리드, 조테핀, 세르틴돌을 포함한다.

- [0224] 본 발명의 조합 조성물은 개개의 조성물이 예를 들면 동일하거나 또는 상이한 시간에서 환자에게 함께 동시-투여될 수 있는, 조합된 약물의 혼합물뿐 아니라, 약물의 2종 이상의 별도의 조성물을 포함할 수 있다.
- [0225] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 방법 A 또는 1.1-1.50에 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 화학식 I의 화합물 또는 임의의 상기 기재된 약학 조성물(조성물 P.1-P.7 및 조성물 2 및 2.1-2.17)의 용도를 제공하며, 여기서 화합물은 산화방지제와 혼합된다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구 제제는 산화방지제를 함유한다. 일부 실시양태에서, 산화방지제는 수용성 산화방지제(예컨대, 아스코르브산, 리포산)이며, 기타 실시양태에서, 산화방지제는 지용성 산화방지제(예컨대, 리포산, 비타민 E, 토코페롤, 카로텐 및 페놀성 산화방지제)이다. 일부 실시양태에서, 산화방지제는 중성 또는 약염기성 산화방지제이다. 기타 가능한 산화방지제는 촉매 산화방지제(예컨대, 에브셀렌) 및 금속-함유 산화방지제를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 산화방지제는 페놀성 산화방지제, 예컨대 부틸하이드록시톨루엔(BHT) 또는 부틸화 히드록시아니솔(BHA)이다. 보다 바람직한 실시양태에서, 산화방지제는 BHT이다.
- [0226] 본 발명을 실시하는데 사용된 투여량은 물론 예를 들면 치료되는 특정한 질환 또는 병태, 사용된 화학식 I의 특정한 화합물, 투여 방식 및 원하는 요법에 의존하여 변경될 것이다. 다른 의미로 나타내지 않는다면, 투여를 위한 화학식 I의 화합물의 양(유리 염기, 프로드러그로서 또는 염 형태로서 투여되는지의 여부)은 유리 염기 형태의 화학식 I의 화합물의 양을 기준으로 한다(즉, 상기 양의 계산은 유리 염기의 양을 기준으로 한다). 그러나 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 투여량은 염 형태, 예를 들면 톨루엔술포산 부가 염 형태의 양을 기준으로 하여 투여된다. 화학식 I의 화합물은 경구, 비경구 또는 경피를 비롯한 임의의 적절한 경로에 의하여 투여될 수 있으나, 바람직하게는 경구 투여된다. 단일요법으로서, 화학식 I의 화합물은 1일당 약 1 mg 내지 120 mg 또는 1일당 10 mg 내지 120 mg 또는 1일당 10 mg 내지 60 mg 또는 1일당 10 mg 내지 40 mg 또는 1일당 1 mg 내지 10 mg 또는 1일당 10 mg, 1일당 20 mg, 1일당 40 mg 또는 1일당 60 mg, 바람직하게는 1일당 약 60 mg의 톨루엔술포산 부가 염 형태의 화합물을 투여할 수 있다. 120 mg을 투여할 경우, 야간에 투여하는 것이 바람직하다.
- [0227] 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구 제제로서, 화학식 I의 화합물의 투여량은 마이크로구 내의 약물의 평균 로딩 (% w/w로서 나타냄) 및 투여된 마이크로구의 투여량 (mg/kg)에 의존한다. 단일요법으로서, 화학식 I의 화합물은 1 내지 50 mg/kg의 화학식 I의 화합물, 예를 들면 5 내지 25 mg/kg, 바람직하게는 5-10 mg/kg, 예를 들면 약 5 mg/kg의 투여량을 제공하도록 마이크로구로서 투여될 수 있다. 약 5 mg/kg의 화학식 I의 화합물의 투여량은 예를 들면 60 mg/kg의 마이크로구의 투여량을 사용하여 제공될 수 있으며, 여기서 각각의 마이크로구는 평균 약 8.5% w/w의 화학식 I의 화합물의 로딩을 함유한다.
- [0228] 방법 A의 화학식 I의 화합물 및/또는 기타 항정신병제 및/또는 항우울제의 투여량은 약물에 대하여 승인된 투여량, 임상 또는 문헌 테스트 투여량 또는 단일요법으로서 약물에 사용된 투여량과 동일하거나 또는 이보다 적을 수 있다. 예를 들면 또 다른 항정신병제 및/또는 항우울제와 조합하여 투여되는 화학식 I의 화합물의 1일 용량은 약 1 mg 내지 약 140 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 1 mg 내지 약 120 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 10 mg 내지 약 120 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 10 mg 내지 약 40 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 20 mg 내지 약 40 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 60 mg의 유리 염기 또는 톨루엔술포산 부가 염 형태의 화합물이다. 화학식 I의 화합물과 조합하여 투여하고자 하는 항정신병제의 양은 약 0.01 mg 내지 약 1,000 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 0.1 mg 내지 약 600 mg, 예를 들면 약 1 mg 내지 약 200 mg, 예를 들면 약 1 mg 내지 약 50 mg, 예를 들면 약 1 mg 내지 약 15 mg, 예를 들면 약 4 mg이다. 화학식 I의 화합물과 조합하여 투여하고자 하는 항우울제의 양은 약 0.01 mg 내지 약 2,000 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 0.1 mg 내지 약 200 mg, 또 다른 실시양태에서, 약 10 mg 내지 약 200 mg이다. 특정한 실시양태에서, 제2의 치료제는 약 2 mg 내지 약 4 mg의 1일 용량의 항정신병제 리스페리돈이며, 항우울제는 세르트랄린이며, 세르트랄린의 1일 용량은 약 20 mg 내지 100 mg이다.
- [0229] 특정한 실시양태에서, 방법 A의 화학식 I의 화합물 및/또는 제2의 (또는 제3의) 치료제의 투여량은 단일요법에 사용시보다 더 적다. 그러므로, 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 1일 용량은 1일 1회 100 mg 미만 또는 60 mg 미만 또는 40 mg 미만 또는 30 mg 미만 또는 20 mg 미만 또는 10 mg 미만이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 방법 A의 화학식 I의 화합물 및 항정신병제 및/또는 항우울제 모두의 투여량은 단일요법으로서 개별적인 약물에 사용된 투여량보다 더 낮다. 그러므로, 특정한 실시양태에서, 예를 들면 방법 A는 유리 형태 또는

약학적으로 허용 가능한 염 형태로 (1) 1일 1회 100 mg 미만, 예를 들면 60 mg 미만 또는 40 mg 미만의 투여량의 화학식 I의 화합물; 및/또는 (2) 50 mg 미만, 더욱 바람직하게는 20 mg 미만, 더욱 바람직하게는 10 mg 미만, 가장 바람직하게는 6 mg 미만의 1일 용량으로 항우울제, 예를 들면 SSRI, 예컨대 세르트랄린; 및/또는 (3) 4 mg 미만의 1일 용량으로 항정신병제, 예를 들면 리스페리돈을 투여하는 것을 포함한다.

[0230] 서방성 또는 지연성 방출 제제가 작용의 더 긴 기간을 달성하는데 사용되는 본원에 개시된 장애 치료의 경우, 투여량은 더 짧은 작용 조성물에 비하여 더 높으며, 예를 들면 1-100 mg 초과, 예를 들면 25 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 1,000 mg 또는 1,000 mg 초과이다. 특정한 실시양태에서, 서방성 또는 지연성 방출 제제에 대한 투여량 요법은 약물의 정상적 혈액 레벨을 제공하도록 데포 방출과 함께 초기 경구 즉시 방출 투여량을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 작용 기간은 중합체 조성물의 조작, 즉 중합체:약물 비 및 마이크로입자 크기에 의하여 조절될 수 있다. 본 발명의 제제가 데포 제제인 경우, 주사에 의한 투여가 바람직하다. 바람직한 실시양태에서, 제제는 상기 기재된 바와 같은 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구 제제이다.

[0231] 본 발명의 방법에서 투여되는 화합물은 유리 산 또는 유리 염기의 형태로 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 생성하여 변형되는 상기 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예로는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들면 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들면 상기 통상의 비독성 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화 수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유래된 것; 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 구연산, 아스코르브산, 팔모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐 아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산 등으로부터 생성된 염을 포함한다. 바람직하게는, 화학식 I의 화합물은 톨루엔술폰산 부가 염 형태로 존재한다.

[0232] 본 발명의 방법에 사용하고자 하는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 통상의 화학적 방법에 의하여 염기성 또는 산성 모이머티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 상기 염은 상기 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 물 중에서 또는 유기 용매 중에서 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 반응시켜 생성될 수 있으며; 일반적으로 비수성 매체, 예컨대 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 무정형 또는 결정 형태로 상기 염, 예를 들면 톨루엔술폰산 염의 제조를 위한 추가의 세부사항은 PCT/US08/03340 (WO 2008/112280) 및/또는 WO 2009/114181 및 WO 2011/133224에서 찾아볼 수 있다.

[0233] 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 생약 분야에 공지된 통상의 희석제 또는 부형제 및 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들면 화합물은 광범위한 상이한 제형으로 투여될 수 있으며, 즉 이들은 정제, 캡슐, 로젠지, 트로키, 경질 캔디, 분말, 스프레이, 수성 현탁액, 주사 가능한 액제, 엘릭시르, 시럽 등의 형태로 각종 약학적으로 허용 가능한 불활성 담체와 조합될 수 있다.

[0234] 경구 투여의 경우, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 결합제(예컨대, 예비젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제(예컨대, 락토스, 미정질 셀룰로스, 인산칼슘); 윤활제(예컨대, 스테아르산마그네슘, 탈크 또는 실리카); 봉해제(예컨대, 감자 전분 또는 소듐 전분 글리콜레이트); 또는 습윤화제(예컨대, 소듐 라우릴 설페이트)를 사용한 통상의 수단에 의하여 생성된 예를 들면 정제 또는 캡슐제의 형태를 취할 수 있다. 정제는 당업계에 공지된 방법에 의하여 코팅될 수 있다. 경구 투여를 위한 액제 제제는 예를 들면 액제, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나 또는 이들은 사용전 물 또는 기타 적절한 비히클을 사용한 재구성을 위한 건조 생성물로서 제시될 수 있다. 상기 액제 제제는 약학적으로 허용 가능한 첨가제, 예컨대 현탁제(예컨대, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스 또는 수소화 식용 지방); 유화제(예컨대, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클(예컨대, 아몬드 오일, 오일 에스테르 또는 에틸 알콜); 및 방부제(예컨대, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 사용하여 통상의 수단에 의하여 생성될 수 있다.

[0235] 즉시 방출 제제의 경우, 상기 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 사용하여 제제화될 수 있다. 서방성 또는 지연성 방출 제제의 경우, 상기 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 화학식 I의 화합물은 임의의 조성물 P.1-P.7에서 상기 기재된 바와 같이 제제화될 수 있다.

[0236] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기와 같이 캡슐로 제제화된다:

조성	% w/w	플라시보
동등액 등분산 무가열 형태의 X가 -N(CH ₃) ₂ -이고, Y가 -C(O)-인 화학식 I의 화합물 60 mg	20	0
만니톨 (퍼리볼라 100SD NF)	73.7	73.7
크로스카르멜로스 Na	5	5
글리세린 모노스테아레이트	1	1
인제리얼 알크 500	0.3	0.3

[0237]

[0238] 협측 투여의 경우, 조성물은 통상의 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

[0239] 화학식 I의 화합물은 통상의 케테터화 기법 또는 주입을 사용하는 것을 비롯한 주사에 의한 비경구 투여를 위하여 제제화될 수 있다. 주사 가능한 제제는 부가된 방부제와 함께 단위 제형으로, 예를 들면 앰플 또는 다중-투여 용기내에서 제시될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 액제 또는 에멀전으로서 상기 형태를 취할 수 있으며, 제제화제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안으로, 활성 성분은 사용전 적절한 비히클, 예를 들면 무균 무발열원 수를 사용한 재구성을 위하여 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0240] 화학식 I의 화합물은 또한 예를 들면 통상의 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세리드를 함유하는 직장용 조성물, 예컨대 좌제 또는 정제 관장으로 제제화될 수 있다.

[0241] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 화학식 I의 화합물은 환자에 의하여 쥐어짜거나 또는 펌핑시키는 펌프 스프레이 용기로부터 액제 또는 현탁액의 형태로 또는 적절한 추진제, 예를 들면 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 가스를 사용하여 가압 용기 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 제제로서 간편하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계측된 양을 전달하기 위하여 밸브를 제공하여 측정될 수 있다. 가압된 용기 또는 분무기는 활성 화합물의 액제 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지 (예를 들면 젤라틴으로 생성됨)는 활성 화합물 및 적절한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하여 제제화될 수 있다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르를 경구 투여하고자 할 경우, 필수 활성 성분(들)은 희석제, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 그의 각종 유사 조합과 함께 각종 감미제 또는 풍미제, 착색 물질 또는 염료 및 필요할 경우 유화제 및/또는 현탁제와 조합될 수 있다.

[0242] 상기 언급된 모든 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0243] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이지만, 제한으로 해석하여서는 안된다.

[0244] 실시예 1: 정신분열병의 급성 증상뿐만 아니라 잔류 증상의 치료

[0245] 본 실시예를 위하여, 화합물 A는 X가 -N(CH₃)₂-이고, Y는 -C(O)-인 화학식 I의 화합물을 지칭하며, 다른 의미로 나타내지 않는다면 토실레이트 염이다. 랜덤, 이중맹검 플라시보-제어된 입원 환자 시험을 실시한다. 4종의 처치 아암, 4-주 처치 기간, QAM 투여는 하기와 같이 실시한다: 60 mg의 화합물 A; 120 mg의 화합물 A; 양성 대조군 (4 mg 리스페리돈); 및 플라시보. 1차 결과는 28일차에 양성 및 음성 증후군 스케일 (PANSS) 총 스코어에서 기준선으로부터의 변화에 의하여 측정한다. 2차 측정은 핵심 구별되는 특징을 분석한다.

[0246] 60 mg 화합물 A 처치 아암은 28 일 동안 1일 1회 60 mg의 화합물 A를 수용한다. 120 mg 화합물 A 처치 아암은 실험 1일차에 60 mg 화합물 A에 이어서 27일 동안 1일 1회 120 mg 화합물 A를 수용한다. 리스페리돈 처치 아암은 실험 1일차에 2 mg 리스페리돈에 이어서 27일 동안 1일 1회 4 mg 리스페리돈을 수용한다. 플라시보 처치 아암은 28일 동안 1일 1회 플라시보를 수용한다. 모든 투여량은 아침 식사와 함께 아침에 투여한다.

[0247] 핵심 포함 기준: DSM-IV-TR에 의하여 정신분열병의 임상 진단은 변형된 SCID-CT에 의하여 확인한다. 40 이상의 간결형 정신과적 평가 척도 (BPRS) 스코어의 스크리닝 (18-항목이 각각 1-7로 스코어링됨). 하기 양성 항목 중 2개 이상에서 4 이상의 최소 스코어: 의심, 개념의 와해, 환각 행동, 이상한 사고 내용. 현재의 악화된 에피소드는 4주 이하로 지속된다. 충분한 이력 및/또는 독립적 리포터는 현재의 상태가 개개인에 대한 악화된 상태라는 것을 입증하여야 한다. 최종 5년 이내에 항정신병 요법에 대한 사전 반응은 임상적으로 유의한 것으로 정의되며, 보고된 악화 에피소드 동안 (및 항정신병 요법에 노출전 3개월 이상) 망상 및/또는 환각에서의 감소가 보고되었다.

[0248] 시험은 다른 4-주 항정신병 시험에서 62% 완수율의 평균에 비하여 높은 대상체 완수율 (74%)을 갖는다. 19%가 실험 처치 기간 동안 (1일차-28일차 동안) 중단한다. 7%는 28일차까지 실험 처치를 완수하였으나, 추적 검사는 실패하였다. 60 mg에서, 시험은 화합물 A가 28일차에서의 기준선으로부터 주요 종점 총 PANSS 변화에 대한 항정

신병 효능을 입증하였다는 것을 나타낸다.

<표 1>

처제 아암 (N/아암)	MMRMITT을 사용한 28일차 중 PANSS (±SE)에서의 기준선으로부터의 LS 평균 변화	플라시보로부터 LS 평균차	P-값	효과 크기
플라시보 (N=80)	-7.4 ± 1.7	n/a	n/a	n/a
60 mg 화합물 A (N=76)	-15.2 ± 1.7	-5.8	0.017	0.4
120 mg 화합물 A (N=80)	-8.3 ± 1.7	-0.9	0.708	0.1
4 mg 리스페리돈 (N=75)	-13.4 ± 1.7	-6.0	0.013	0.4

기준선에서 뚜렷한 음성 증상을 갖는 환자(예컨대, 기준선에서 3종 이상의 음성 증상 항목에서 4 이상의 스코어를 갖는 환자)의 경우, 60 mg의 화합물 A는 음성 증상을 정성적으로 개선시킨다 (도 1 참조).

(실험에서 환자의 대략 16%에 해당하는) 기준선에서의 우울증 (정신분열병에 대한 캘거리(Calgary) 우울증 스케일, CDSS, 스코어 >6)에 대한 컷-오프 스코어에 의하여 측정된 정신분열병에 대하여 2차인 우울증의 증상을 갖는 환자의 하위군에서, 60 mg의 화합물 A는 CDSS에 하여 측정된 우울증이 유의하게 감소되었다 (p=0.044). 60 mg에서의 화합물 A는 또한 총 PANSS (도 2 참조) 및 음성 증상 (도 3 참조)을 강력하게 개선시킨다.

60 mg에서, 화합물 A는 또한 플라시보와 비교한 기준선으로부터 친사회적 PANSS 인자 변화를 유의하게 개선시키는 것으로 나타난다 (도 4 참조).

실시예 2-10: 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구 제제의 제조

실시예 2: 화합물 A 유리 염기의 PLGA(PLA/PLG = 75/25, 0.32-0.44 dL/g) 마이크로구 (로트 A)의 제조

실시예 2-10의 경우, 화합물 A는 유리 염기 형태로 X가 -N(CH₃)-이고, Y는 -C(=O)-인 화학식 I의 화합물을 지칭한다.

400 mL의 탈이온수 중의 2 g의 폴리(비닐 알콜) (PVA, 87-89% 가수분해됨, 통상의 분자량 13,000-23,000)을 배쓰 초음파기 내에서 5-10 분 동안 초음파 처리한 후, 여과하여 0.5% PVA 수용액을 얻었다. 여과액을 500 mL 평편 바닥 플라스크로 옮기고, 0.80 g의 화합물 A 및 1.2 g의 PLGA 중합체 (PLA/PLG = 75/25, 0.32-0.44 dL/g, 산 말단 기)를 15 mL 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 이 용액을 0.5% PVA 수용액에 격렬히 교반하면서 적가하였다. 기계 오버헤드 교반기를 사용하고, 교반 속도는 첨가 중에 약 700 ppm이었다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 상기 속도에서 1 시간 동안 교반한 후, 대략 550 ppm에서 4 시간 동안 교반하였다. 아르곤 흐름을 처리 중에 가하여 수용액으로부터 디클로로메탄의 증발을 촉진시켰다. 크기 75 μm 마이크로구를 20 μm 마이크로구의 상부에 적층시켰다. 적층시킨 마이크로구 위에 현탁액을 서서히 부은 후, 물로 5회 이상 세정하였다. 20 μm 마이크로구 위에 수집된 마이크로구를 탈이온수가 있는 50 mL 팔콘 시험관으로 옮긴 후, 동결건조시켜 20-60 μm의 크기 분포를 갖는 화합물 A PLGA 마이크로구 1.43 g을 얻었다. 얻은 마이크로구 중의 약물 함유량은 HPLC에 의하여 측정하여 37.5%이었다. 상기 제제의 초기 로딩은 40%이었다 (1.2 g의 PLGA 중합체 중의 0.8 g의 화합물 A 유리 염기를 기준으로 계산함). 약물 포획 효율은 93.8%이었다.

실시예 3: 화합물 A 유리 염기의 PLGA(PLA/PLG = 75/25, 0.32-0.44 dL/g) 마이크로구의 제조 (로트 B)

본 실시예의 화합물 A PLGA 마이크로구의 로트는 멸균수를 탈이온수 대신에 전체 과정에서 사용하며, 마이크로구와 접촉하는 모든 실험기구를 살균시킨 것을 제외하고, 실시예 2에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 생성하였다. 20-50 μm의 크기 분포를 갖는 1.49 g의 화합물 A PLGA 마이크로구를 얻었다. 얻은 마이크로구의 약물 함유량은 HPLC에 의하여 측정하여 38%이었다. 이 로트에 대한 초기 약물 로딩은 40%이었으며, 약물 포획 효율은 85.8%이었다.

실시예 4: 화합물 A 유리 염기의 PLGA (PLA/PLG = 75/25, 0.89 dL/g) 마이크로구의 제조 (로트 C)

400 mL의 멸균수 중의 2 g의 폴리(비닐 알콜) (PVA, 87-89% 가수분해됨, 통상의 분자량 13,000-23,000)을 배쓰 초음파기 내에서 5-10 분 동안 초음파 처리한 후, 여과하여 0.5% PVA 수용액을 얻었다. 여과액을 500 mL 평편 바닥 플라스크로 옮기고, 0.80 g의 화합물 A 및 1.2 g의 PLGA 중합체 (PLA/PLG = 75/25; 0.89 dL/g; MW: 159,000 d; 에스테르 말단 기)를 초음파 처리하면서 16 mL의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 이 용액을 0.5% PVA 수용액에 격렬히 교반하면서 적가하였다. 기계 오버헤드 교반기를 사용하고, 교반 속도는 첨가 중에 약 700 ppm이었다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 상기 속도에서 1 시간 동안 교반한 후, 대략 550 ppm에서 4 시간 동안 교반하였다. 아르곤 흐름을 처리 중에 가하여 수용액으로부터 디클로로메탄의 증발을 촉진시켰다. 크기 75 μm

마이크로체를 20 μm 마이크로체의 상부에 적층시켰다. 적층시킨 마이크로체 위에 현탁액을 서서히 부은 후, 물로 5회 이상 세정하였다. 20 μm 마이크로체 위에 수집된 마이크로구를 탈이온수가 있는 50 ml 팔콘 시험관으로 옮긴 후, 동결건조시켜 20-70 μm 의 크기 분포를 갖는 화합물 A PLGA 마이크로구 0.78 g을 얻었다. 얻은 마이크로구 중의 약물 함유량은 HPLC에 의하여 측정하여 36%이었다. 상기 제제의 초기 로딩은 40%이었다 (1.2 g의 PLGA 중합체 중의 0.8 g의 화합물 A 유리 염기를 기준으로 계산함). 약물 포획 효율은 90%이었다.

[0262] 실시예 5: 화합물 A 유리 염기의 PLGA (PLA/PLG = 75/25, 0.68 dl/g) 마이크로구의 제조 (로트 D)

[0263] 본 실시예의 화합물 A PLGA 마이크로구의 로트는 새로운 유형의 PLGA 중합체 (PLA/PLG = 75/25; 0.68 dl/g; MW: 113,000 d; 산 말단 기)를 마이크로구 제조에 사용한 것을 제외하고, 실시예 4에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 생성하였다. 25-75 μm 의 크기 분포를 갖는 1.11 g의 화합물 A PLGA 마이크로구를 얻었다. 얻은 마이크로구의 약물 함유량은 HPLC에 의하여 측정하여 36%이었다. 이 로트에 대한 초기 약물 로딩은 40%이었으며, 약물 포획 효율은 90%이었다.

[0264] 실시예 6: 화합물 A 유리 염기의 PLGA (PLA/PLG = 75/25, 0.68 dl/g) 마이크로구의 제조 (로트 E)

[0265] 본 실시예의 PLGA 마이크로구의 로트는 상이한 유형의 PLGA 중합체 (PLA/PLG = 75/25; 0.68 dl/g; MW: 113,000 d; 산 말단 기) 및 75 μm 의 공극 크기를 갖는 마이크로체를 마이크로구 제조에 사용한 것을 제외하고, 실시예 4에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 생성하였다. 75-110 μm 의 크기 분포를 갖는 0.25 g의 화합물 A PLGA 마이크로구를 얻었다. 얻은 마이크로구의 약물 함유량은 HPLC에 의하여 측정하여 37%이었다. 이 로트에 대한 초기 약물 로딩은 40%이었으며, 약물 포획 효율은 93%이었다.

[0266] 실시예 7: 화합물 A 유리 염기의 PLGA (PLA/PLG = 75/25, 0.68 dl/g) 마이크로구의 제조 (로트 F)

[0267] 본 실시예의 화합물 A PLGA 마이크로구의 로트는 새로운 유형의 PLGA 중합체 (PLA/PLG = 75/25; 0.68 dl/g; MW: 113,000 d; 산 말단 기) 및 53 μm 및 106 μm 각각의 공극 크기를 갖는 마이크로체를 마이크로구 제조에 사용한 것을 제외하고, 실시예 4에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 생성하였다. 52-101 μm 의 크기 분포를 갖는 1.22 g의 PLGA 마이크로구를 얻었다. 얻은 마이크로구의 약물 함유량은 HPLC에 의하여 측정하여 37%이었다. 이 로트에 대한 초기 약물 로딩은 40%이었으며, 약물 포획 효율은 93%이었다.

[0268] 실시예 7-A: 화합물 A 유리 염기의 PLGA (PLA/PLG = 75/25, 0.32-0.44 dl/g) 마이크로구의 제조 (로트 F)

[0269] 400 ml의 멸균수 중의 2 g의 폴리(비닐 알콜) (PVA, 87-89% 가수분해됨, 통상의 분자량 13,000-23,000)을 배쓰 초음파기 내에서 5-10 분 동안 초음파 처리한 후, 여과하여 0.5% PVA 수용액을 얻었다. 여과액을 500 ml 평편 바닥 플라스크로 옮기고, 0.40 g의 화합물 A 및 2.1 g의 PLGA 중합체 (PLA/PLG = 75/25; 0.32-0.44 dl/g; 산 말단 기)를 초음파 처리하면서 21 ml의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 이 용액을 0.5% PVA 수용액에 격렬히 교반하면서 적가하였다. 기계 오버헤드 교반기를 사용하고, 교반 속도는 첨가 중에 약 500 ppm이었다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 대략 500 ppm에서 5 시간 동안 교반하였다. 아르곤 흐름을 처리 중에 가하여 수용액으로부터 디클로로메탄의 증발을 촉진시켰다. 크기 75 μm 마이크로체를 30 μm 마이크로체의 상부에 적층시켰다. 적층시킨 마이크로체 위에 현탁액을 서서히 부은 후, 물로 5회 이상 세정하였다. 30 μm 마이크로체 위에 수집된 마이크로구를 ¼ oz 유리 바이알로 옮긴 후, 진공하에서 건조시켜 25-70 μm 의 크기 분포를 갖는 1.43 g의 화합물 A 유리 염기 PLGA 마이크로구를 얻었다. 얻은 마이크로구 중의 약물 함유량은 HPLC에 의하여 측정하여 8.5%이었다. 상기 제제의 초기 로딩은 16%이었다 (2.1 g의 PLGA 중합체 중의 0.4 g의 화합물 A 유리 염기를 기준으로 계산함). 약물 포획 효율은 53%이었다.

[0270] 실시예 8: 화합물 B 유리 염기의 PLGA (PLA/PLG = 75/25, 0.68 dl/g) 마이크로구의 제조 (로트 G)

[0271] 본 실시예의 경우, 화합물 B는 X가 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 이고, Y는 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 인 화학식 I의 화합물을 지칭한다. 400 ml의 탈이온수 중의 2 g의 폴리(비닐 알콜) (PVA, 87-89% 가수분해됨, 통상의 분자량 13,000-23,000)을 배쓰 초음파기 내에서 5-10 분 동안 초음파 처리한 후, 여과하여 0.5% PVA 수용액을 얻었다. 여과액을 500 ml 평편 바닥 플라스크로 옮기고, 0.80 g의 화합물 B (유리 염기) 및 1.2 g의 PLGA 중합체 (PLA/PLG = 75/25, 0.32-0.44 dl/g, 산 말단 기)를 15 ml의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 이 용액을 0.5% PVA 수용액에 격렬히 교반하면서 적가하였다. 기계 오버헤드 교반기를 사용하고, 교반 속도는 첨가 중에 약 700 ppm이었다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 상기 속도에서 1 시간 동안 교반한 후, 대략 550 ppm에서 4 시간 동안 교반하였다. 아르곤 흐름을 처리 중에 가하여 수용액으로부터 디클로로메탄의 증발을 촉진시켰다. 크기 75 μm 마이크로체를 20 μm 마이크로체의 상부에 적층시켰다. 적층시킨 마이크로체 위에 현탁액을 서서히 부은 후, 물로 5회 이상 세정하였다. 20 μm 마이크로

로체 위에 수집된 마이크로구를 탈이온수가 있는 50 ml 팔콘 시험관으로 옮긴 후, 동결건조시켜 13-60 μm 의 크기 분포를 갖는 화합물 B PLGA 마이크로구 1.36 g을 얻었다. 얻은 마이크로구 중의 약물 함유량은 HPLC에 의하여 측정하여 29%이었다. 상기 제제의 초기 로딩은 40%이었다 (1.2 g의 PLGA 중합체 중의 0.8 g의 화합물 B 유리 염기를 기준으로 계산함). 약물 포획 효율은 72.5%이었다.

[0272] 실시예 9: 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구의 로딩 측정

[0273] 약 5 mg의 마이크로구를 10 ml의 1:2 v/v 디클로로메탄/아세토니트릴 혼합물 중에 용해시켰다. 1 ml의 용액을 1.5 ml 마이크로시험관으로 옮기고, 사반트 스피드 백(Savant Speed Vac)을 사용하여 용매를 제거한 후, 잔류물을 95% 아세토니트릴/5% 물 중에서 재구성하였다. 이 용액을 여과하고 (워터스(Waters) 0.2 μm 나일론 주사기 필터), 측정은 314 nm에서 설정된 PDA UV 흡광도 검출기를 사용하는 워터스 애큐이티(Waters Acquity) UPLC에 의하여 3회 실시하였다. 이동상은 v/v 0.1% 포름산을 갖는 아세토니트릴-물의 구배이다. 워터스 애큐이티 UPLC HSS T3 (2.1 \times 50 mm) 컬럼은 0.3 ml/min의 유속으로 사용하였다. 표준 곡선은 약 0.1-0.7 mg/ml의 예상 화합물 A 농도를 포함하도록 생성하였다.

[0274] 약물 로딩은 퍼센트 약물 로딩= $100 \times (10 \times \text{여과된 용액의 농도}) / \text{사용된 마이크로구의 중량}$ 으로서 구하였다. 결과를 평균 \pm SD로 보고하였다.

[0275] 실시예 10: 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구의 약물 방출 측정

[0276] 마이크로구 약물 방출 실험은 10 mM 아스코르브산을 함유하는 0.1 M 인산염 완충액 (pH 7.4) 중에서 실시하였다. 기지의 양의 약물 (약 30 mg)을 함유하는 마이크로구 현탁액을 재생된 셀룰로스 멤브레인 투석 장치 (플로트-에이-라이저(Float-a-Lyzer))에 넣었다. 40 ml 완충액을 함유하는 45 ml 팔콘 시험관에 플로트-에이-라이저를 넣고, 방출 매체를 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 유지하고, 100 rpm에서 오븐내에서 수평으로 흔들었다. 완충액을 미리 결정된 시간 간격으로 새로운 용액으로 대체하였다. 방출 매체의 약물 함유량은 기지의 농도의 ITI07 (3~30 $\mu\text{g}/\text{ml}$)로 작성된 표준 곡선을 사용하여 314 nm에서 UV-vis 흡광도를 사용하여 UPLC에 의하여 구하였다.

[0277] 실시예 11: 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구의 약물동력학

[0278] 생체내 특징화에 대하여 생체내 약물 방출 (약물동력학 실험)을 측정하였다. 제제의 약물동력학은 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트 수컷 성체에서 실험하였다. 래트 (N=12/실험)에게 견갑내 구역에 0.1% 트윈(Tween)-20을 함유하는 멸균 염수 중의 0.5% 저 점도 카르복시메틸셀룰로스의 용액 중에 현탁된 생분해성, PLGA 마이크로구 (약 60 mg/래트) 중에 제제화된 화합물 A 유리 염기의 현탁액 (2 ml/kg)으로 피하 주사하였다. 주사후 정해진 시간 (즉, 24 시간 내지 28 일)에 래트 (N=2 또는 3/시점)를 순환중인 화합물 A 레벨로 인한 5-HT_{2A} 길항제 활성의 기능적 표시체로서 5-HT_{2A} 작용제-유발된 두부 경련 행동에 대하여 테스트하였다. 상기 측정에 대하여, 래트에게 2 ml/kg의 부피로 2,5-디메톡시-4-요오도아페타민 (DOI) (2.5 mg/kg)으로 복강내 주사하였다. 5 분 후, 래트를 전형적인 두부 경련 행동에 대하여 관찰하고, 수동 계수하고, 기록하였다. 정해진 시점 (즉, 제제의 주사후 24 시간-28 일)에서 단두시켜 래트를 죽이고, 화합물 A 및 그의 기지의 대사산물 (화합물 B)의 레벨의 분석을 위하여 HPLC-MS/MS 방법을 사용하여 동맥 혈액 및 뇌 조직을 수집하였다.

[0279] 상기 기재된 바와 같이 또는 유사하게 기재된 바와 같은 절차를 사용하여 여러 장기 지속성 주사 가능한 마이크로구 제제를 X가 -N(CH₃)-이고, Y는 -C(O)-인 화학식 I의 화합물 (화합물 A 유리 염기)의 생체내 방출 프로파일에 대하여 분석하였다. 결과를 하기 표에 요약한다. 하기 표 2는 LAI 마이크로구 제제 2-7 및 7A의 물리적 특징을 나타낸다. 입자 크기 분포는 현미경사진기를 사용하여 측정하였다.

[0280] <표 2>

실시예	분자량	고유 점도 (dL/g)	초기 약물 함유량 (wt/wt%)	실제 약물 로딩 (wt/wt%)	포획 효율 (%)	크기 분포 (μm)
2	24K-38K	0.32 - 0.44	40	38	95	22-57
3	24K-38K	0.32 - 0.44	40	38	95	24-48
4	159K	0.89	40	36	90	28-63
5	113K	0.68	40	36	90	25-73
6	113K	0.68	40	37	93	75-108
7	113K	0.68	40	37	93	52-101
7-A	24K-38K	0.32 - 0.44	16	8.5	53	25-69

[0281]

[0282] 실제의 약물 로딩은 마이크로구 중의 화합물 A의 % 중량/중량을 기재한다. 마이크로구를 60 mg/kg 또는 30 mg/kg에서 동물에게 투여하였다. 표 2에서의 화합물 A 투여량은 동물에게 투여한 약물의 양 (실제 약물 로딩 \times 마이크로구 투여량)을 나타낸다. 화합물 A 및 화합물 A의 주요 대사산물 (화합물 B) 모두의 혈장 및 뇌 레벨을 래트

에서 피하 주사 후 1일차, 3일차, 7일차, 10일차, 14일차 및 21일차에 측정하였다. 결과를 하기 표 3에 제시하였다.

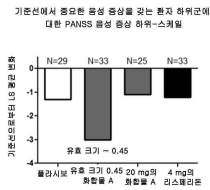
<표 3>

		실시예 번호	화합물 A (화합물 B) 각 (ng/kg)													
			마이크로구 투여량 (mg/kg)		화합물 A 투여량 (mg/kg)											
			1일차	3일차	1일차	3일차	5일차	7일차	9일차	10일차	14일차	14일차	21일차	21일차	21일차	21일차
2	60	22.8	31 (4)	300 (21)	63 (29)	154 (143)	15 (5)	125 (32)	8 (*)	78 (24)						
3	60	22.8	47 (38)	47 (38)	170 (108)	18 (4)	84 (26)							0.5 (0.4)	4 (3)	
5	60	21.6	4 (0.5)	41 (12)	72 (49)	216 (118)	26 (23)	127 (65)	5 (1)	33 (8)				1 (*)	4 (*)	
7	30	11.1	1 (1)	13 (6)	32 (7)	123 (28)	8 (2)	18 (6)	2 (*)	9 (3)						
7-A	60	5.1	3 (0.4)	54 (10)	5 (0.6)	42 (9)	10 (1.2)	70 (16)	9 (1)	69 (12)	4 (0.6)	35 (8)	1 (0.2)	11 (4)		

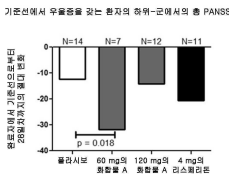
예상밖으로, 더 낮은 마이크로구 로딩을 사용하여 우수한 방출 프로파일 (연장된 방출)을 얻는 것으로 관찰되었다. 8.5 중량%의 로딩을 갖는 마이크로구 제제 (실시예 7-A)는 실험의 21일차까지의 약물의 측정 가능한 레벨 (21일차에 11 ng/ml 이하 레벨)과 함께 7일차에 약물의 피크 이하 레벨을 갖는 방출 프로파일을 산출하였다. 반대로, 더 높은 로딩의 약물을 갖는 마이크로구는 약물의 초기 피크 방출을 초래하며, 약물의 측정 가능한 레벨 또는 낮은 레벨은 실험의 10일차를 넘어서는 유지되지 않았다.

도면

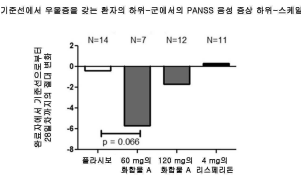
도면1



도면2



도면3



도면4

