



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0009433
(43) 공개일자 2024년01월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/675 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
 A61K 9/19 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
 A61P 11/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 A61P 25/32 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
 A61P 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 A61K 31/675 (2013.01)
 A61K 9/146 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7041239
- (22) 출원일자(국제) 2022년05월17일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년11월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2022/063269
- (87) 국제공개번호 WO 2022/243285
 국제공개일자 2022년11월24일
- (30) 우선권주장
 63/189,449 2021년05월17일 미국(US)

- (71) 출원인
 사이빈 아이알엘 리미티드
 아일랜드 아이이 디01엑스9알7 더블린 1 노스 윌
 콰이 윌 스펜서 덕
- (72) 발명자
 니보로즈킨, 알렉스
 미국 02132 매사추세츠, 웨스트 록스베리 텐트 스트리트 118
 팔프리먼, 마이클
 미국 33701 플로리다, 에스티. 피터스버그 14 애
 비뉴 206
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 파도특허법인유한회사

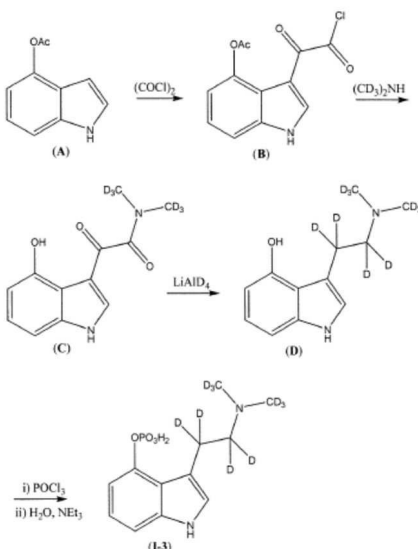
전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 발명의 명칭 실로시빈의 제형

(57) 요약

본 개시는 비정질 실로시빈 및 중수소화된 실로시빈의 안정적인 약학적 조성물, 및 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환의 치료에 있어서의 이러한 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 상기 약학적 조성물은 중합체 중 분산된 비정질 형태의 실로시빈 또는 중수소화된 실로시빈의 고형 분산제와 함께 제형화된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/19 (2013.01)
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/2063 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/32 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 9/00 (2018.01)

(72) 발명자

애버리, 케네스 엘.

미국 03054 뉴 햄프셔, 메리맥 화이트우드 라인 11

파사르, 프래딕 엠.

미국 02421 매사추세츠, 렉싱턴 사이더 밀 라인 10

슈쿠르, 모하메드 아이.

미국 02421 매사추세츠, 렉싱턴 타벨 애비뉴 18

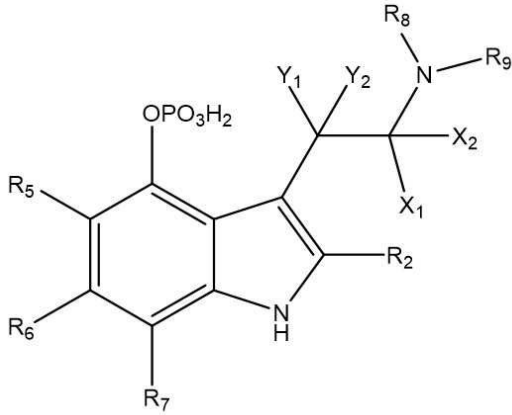
명세서

청구범위

청구항 1

약학적 조성물로서,

중합체 중 분산된 비정질 형태의 하기 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 고형 분산제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물을 포함하되,



화학식 (I)

식 중:

R₂, R₅, R₆, 및 R₇은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

R₈ 및 R₉은 -CH₃ 및 -CD₃으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

X₁, X₂, Y₁, 및 Y₂는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, R₂, R₅, R₆, 및 R₇은 수소인, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, R₂, R₅, R₆, 및 R₇은 중수소인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, R₈ 및 R₉는 -CH₃인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, R₈ 및 R₉는 -CD₃인, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, X₁, X₂, Y₁, 및 Y₂는 중수소인, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, X₁ 및 X₂는 중수소인, 약학적 조성물.

청구항 8

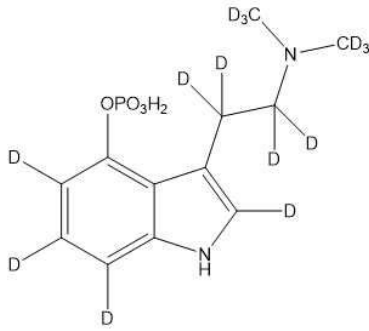
제1항에 있어서, Y₁ 및 Y₂는 중수소인, 약학적 조성물.

청구항 9

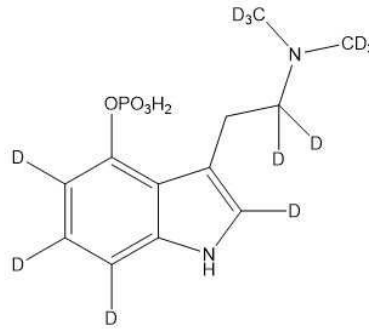
제1항에 있어서, Y₁ 및 Y₂는 수소인, 약학적 조성물.

청구항 10

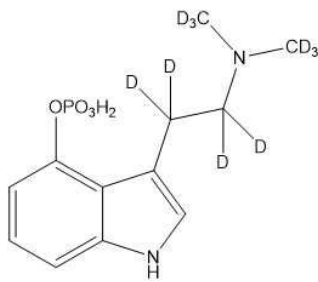
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 약학적 조성물:



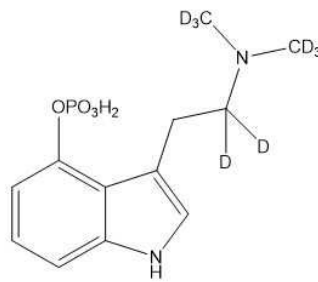
(I-1),



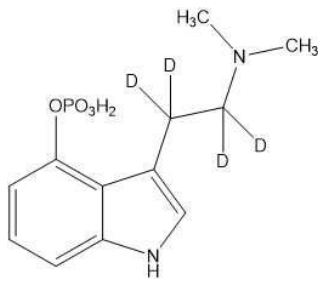
(I-2),



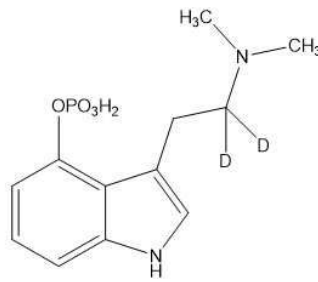
(I-3),



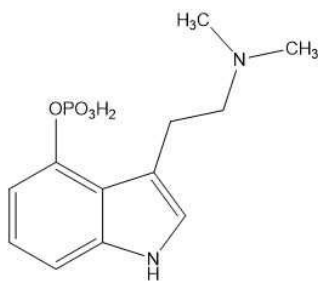
(I-4),



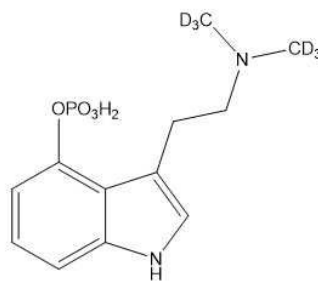
(I-5),



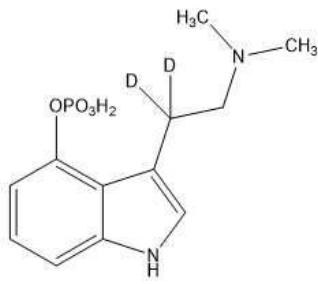
(I-6),



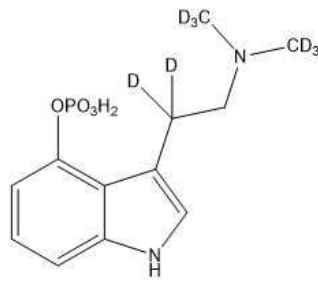
(I-7),



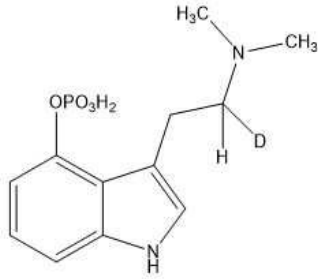
(I-8),



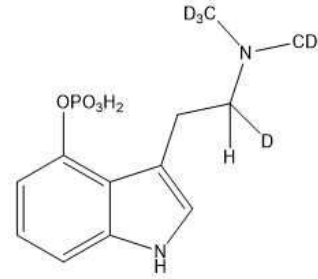
(I-9),



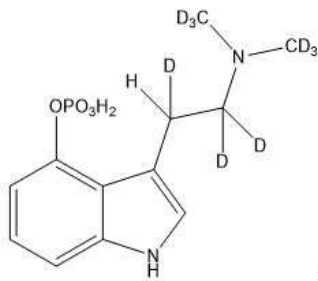
(I-10),



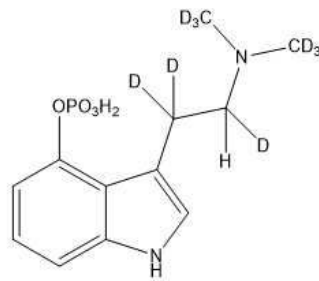
(I-11),



(I-12),



(I-13), 및

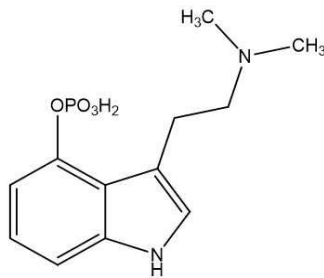


(I-14),

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물.

청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은,



(I-7), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물인, 약학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 세로토닌 5-HT₂ 수용체의 작용제인, 약학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체의 작용제인, 약학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 고형 분산제는 고형 분자 복합체인, 약학적 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 고휘 분산체의 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 90 중량%의 양으로 고휘 분산제 중 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 고휘 분산제 중 화학식 (I)의 화합물 대 중합체의 중량비는 1:9 내지 9:1인, 약학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 중합체는 비닐 중합체, 메타크릴레이트, 다당류, 젤라틴, 및 셀룰로오스 중합체, 또는 이의 배합물 또는 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 약학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 중합체는 젤라틴, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴루란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 및 메타크릴레이트 공중합체, 또는 이의 배합물 또는 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 약학적 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 중합체는 젤라틴을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 고휘 분산제는 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제는 만니톨을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 중합체는 비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트(PVP-VAc)의 공중합체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 중합체는 메타크릴레이트 공중합체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 24

제1항에 있어서, 중합체는 셀룰로오스 중합체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 셀룰로오스 중합체는 150,000 g/몰 내지 5,000,000 g/몰의 중량 평균 분자량을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 26

제24항에 있어서, 셀룰로오스 중합체는 1,000 g/몰 내지 100,000 g/몰의 중량 평균 분자량을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서, 셀룰로오스 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염인, 약학적 조성물.

청구항 28

제24항에 있어서, 셀룰로오스 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스인, 약학적 조성물.

청구항 29

제1항에 있어서, 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈의 배합물인, 약학적 조성물.

청구항 30

제1항에 있어서, 분산되지 않는 약학적으로 허용가능한 부형제를 고흡 분산제과 함께 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 31

제1항에 있어서, 인산나트륨 및/또는 천연 아미노산을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 32

제1항에 있어서, 고흡 분산제는 조절된 시차주사 열량측정계(mDSC)에 의해 결정 시, 110℃ 내지 200℃의 유리전이(Tg) 개시 온도를 갖는, 약학적 조성물.

청구항 33

제1항에 있어서, 고흡 분산제는 조절된 시차주사 열량측정계(mDSC)에 의해 결정 시, 0.1 내지 0.75의 J/(g·℃) 단위의 열 용량 변화(ΔC_p)를 갖는, 약학적 조성물.

청구항 34

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 0.1 내지 1000 mg의 양으로 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 35

제1항에 있어서, 구강내 투여에 적합한, 약학적 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 약학적 조성물은 등분산성 투여 형태인, 약학적 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 약학적 조성물은 동결건조된 속용성 정제 형태인, 약학적 조성물.

청구항 38

제36항에 있어서, 약학적 조성물은 동결건조된 웨이퍼 형태인, 약학적 조성물.

청구항 39

제1항에 있어서, 경구 투여에 적합한, 약학적 조성물.

청구항 40

제1항에 있어서, 서방형에 적합한, 약학적 조성물.

청구항 41

질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

제1항의 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

제1항의 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 질환 또는 장애는 신경정신 질환 또는 장애이거나 염증성 질환 또는 장애인, 방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 질환 또는 장애는 중추 신경계(CNS) 장애인, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는, 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 양극성 및 관련 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애, 섭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉 행동장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 실어증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반한 주요 우울 장애, 전형적 우울증, 비정형 우울증, 기분 부전증, 비-자살 자해 장애(NSSID), 만성 피로 증후군, 라임(Lyme)병, 도박 장애, 성도착 장애, 성기능 장애, 말초 신경증, 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 장애인, 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 주요 우울 장애(MDD)인, 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 치료 저항성 우울증(TRD)인, 방법.

청구항 48

제44항에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 범불안장애(GAD)인, 방법.

청구항 49

제44항에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 사회 불안 장애인, 방법.

청구항 50

제44항에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 강박 장애(OCD)인, 방법.

청구항 51

제44항에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 군발성 두통 또는 편두통인, 방법.

청구항 52

제44항에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 물질 사용 장애인, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 물질 사용 장애는 알코올 사용 장애인, 방법.

청구항 54

제42항에 있어서, 질환 또는 장애는 일선 의료 종사자의 정신적 고통인, 방법.

청구항 55

제42항에 있어서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS) 병태인, 방법.

청구항 56

제42항에 있어서, 질환 또는 장애는 폐 장애인, 방법.

청구항 57

제42항에 있어서, 질환 또는 장애는 심혈관 장애인, 방법.

청구항 58

제42항에 있어서, 약학적 조성물은 대상체에게 경구 투여되는, 방법.

청구항 59

제42항에 있어서, 약학적 조성물은 대상체에게 구강내 투여되는, 방법.

청구항 60

제42항에 있어서, 약학적 조성물은 대상체에게 피하 투여되는, 방법.

청구항 61

제42항에 있어서, 약학적 조성물은 약 0.083 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 환각제 투여량으로 화학식 (I)의 화합물을 대상체에게 제공하도록 투여되는, 방법.

청구항 62

제42항에 있어서, 약학적 조성물은 약 0.00001 mg/kg 내지 약 0.083 mg/kg 미만의 서브-환각제 투여량으로 화학식 (I)의 화합물을 대상체에게 제공하도록 투여되는, 방법.

청구항 63

제42항에 있어서, 질환 또는 장애는 신경 질환 또는 신경퇴행성 질환인, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 신경 질환 또는 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병 또는 다른 치매 아형 또는 파킨슨병인, 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, 방법은 치료 개시 전의 신경염증과 비교하여 대상체에서 신경염증을 감소시키는, 방법.

청구항 66

제63항에 있어서, 약학적 조성물은 약 0.00001 mg/kg 내지 약 0.083 mg/kg 미만의 서브-환각제 투여량으로 화학식 (I)의 화합물을 대상체에게 제공하도록 투여되는, 방법.

청구항 67

제63항에 있어서, 약학적 조성물은 경구 및/또는 서방형 투여 형태인, 방법.

청구항 68

제63항에 있어서, 신경 질환 또는 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병인, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 방법은 알츠하이머병과 연관된 우울증, 불안 및/또는 스트레스를 치료하는, 방법.

청구항 70

결정질 실로시빈계 약물 대비 치료 개시 시간을 감소시키는 방법으로서,
제1항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 71

결정질 실로시빈계 약물 대비 환각적 부작용을 감소시키는 방법으로서,
제1항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 72

결정질 실로시빈계 약물과 비교하여 치료 효과의 지속 기간을 감소시키는 방법으로서, 제1항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

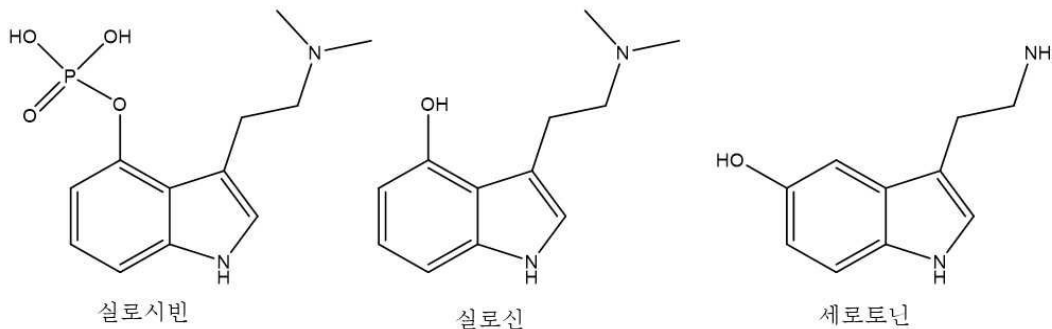
[0002] 본 출원은, 그 전체가 참조로서 본원에 통합되는, 2021년 5월 17일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/189,449 호의 이익을 주장한다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 개시는 대체적으로 실로시빈 및/또는 중수소화 실로시빈의 조성물에 관한 것으로서, 일부 구현예에서는, 세로토닌 5-HT₂ 수용체 작용제 및 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환의 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 실로시빈(PY) 및 실로신(PI)은 트립타민 알칼로이드 및 신경전달물질 세로토닌의 구조적 유사체이다. 실로시빈은 실로신의 전구약물이다. 즉, 실로시빈이 소모될 때, 실로시빈은 활성 형태인 실로신으로 신속하게 대사된다. 구체적으로, 탈인산화로 지칭되는 화학적 프로세스는 실로시빈 상의 인산염 기를 제거하여 실로신을 생성한다.



[0006]

[0007] 실로신은 수명이 짧고 불안정한 분자이다. 따라서, 실로신의 사용을 포함하는 치료적 적용은 일반적으로 전구체인, 실로시빈의 투여에 의해 이루어진다. 그러나, 실로시빈은 약물 작용의 개시(1.5 내지 2시간)이 느리고 약물 작용 지속 기간(2 내지 3시간)이 길기 때문에, 종종 퇴원 전 환자에 대한 7 내지 8시간의 감독 하 임상 관찰을 필요로 한다. 따라서, 실로시빈의 현재의 치료적 응용보다 더 신속하고/더 빠른 치료 개시 및 더 짧은 약물 작용 지속 시간(즉, 더 짧은 치료 효과 지속 시간)을 갖는 실로시빈 제형에 대한 필요성이 존재한다.

[0008]

일반적으로, 비정질 약물 형태는 이의 결정질 대응체에 비해 개선된 수용해도를 갖는 경향이 있으므로, 더 빠른 개시, 더 높은 생체이용률 등과 같은 현저하게 개선된 약학적 성능을 생성할 수 있다. 그러나, 실로시빈의 경우, 비정질 형태는 불안정적이고 결정화되는 경향을 갖는다. Greenan 등의 문헌 참조[Preparation and Characterization of Novel Crystalline solvates and Polymorphs of Psilocybin and Identification of Solid Forms Suitable for Clinical Development, 2020 pre-publication; DOI:10.13140/RG.2.2.32357.14560].

발명의 내용

[0009]

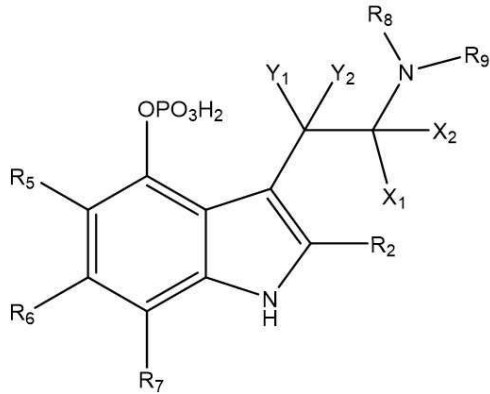
전술한 것을 고려 시, 연장된 저장 수명을 갖는, 주로 비정질 형태로 실로시빈이 안정적으로 존재할 수 있게 하는 새로운 실로시빈 조성물이 필요하다. 본 개시는 비정질로부터 결정질로의 전환을 예방/감소시키고, 결정질 투여 형태에 비해 개선된 약학적 성능(예를 들어, 더 빠른/더 신속한 치료 개시, 더 짧은 약물 작용 지속 시간)을 나타내는 비정질 실로시빈 및/또는 중수소화 실로시빈의 안정적인 제형의 식별에 적어도 부분적으로 기초한다. 보다 구체적으로, 본 개시는 세로토닌 5-HT₂ 수용체를 조절하는 비정질 실로시빈 및/또는 중수소화 실로시

빈의 안정적인 조성물 및 이를 사용하여 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시는 또한, 예를 들어 매일 1회 투여로, 환각 효과를 생성하지 않고 5-HT_{2A}R에 선택적으로 결합하여 염증과 관련된 신경정신 장애 및 다른 장애를 치료할 수 있는 비정질 실로시빈 및/또는 중수소화 실로시빈의 신규 화합물을 제공한다.

[0010] 따라서, 본 개시는 다음을 제공한다:

[0011] (1) 약학적 조성물로서,

[0012] 중합체 중 분산된 비정질 형태의 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 고형 분산제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물을 포함하되,



화학식 (I),

[0013]

식 중:

[0014]

[0015] R₂, R₅, R₆, 및 R₇은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0016]

[0017] R₈ 및 R₉은 -CH₃ 및 -CD₃으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0018]

[0019] X₁, X₂, Y₁, 및 Y₂는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 약학적 조성물.

[0020]

[0021] (2) (1)에 있어서, R₂, R₅, R₆, 및 R₇은 수소인, 약학적 조성물.

[0022]

[0023] (3) (1)에 있어서, R₂, R₅, R₆, 및 R₇은 중수소인, 약학적 조성물.

[0024]

[0025] (4) (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, R₈ 및 R₉는 -CH₃인, 약학적 조성물.

[0026]

[0027] (5) (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, R₈ 및 R₉는 -CD₃인, 약학적 조성물.

[0028]

[0029] (6) (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서, X₁, X₂, Y₁, 및 Y₂는 중수소인, 약학적 조성물.

[0030]

[0031] (7) (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 있어서, X₁ 및 X₂는 중수소인, 약학적 조성물.

[0032]

[0033] (8) (1) 내지 (7) 중 어느 하나에 있어서, Y₁ 및 Y₂는 중수소인, 약학적 조성물.

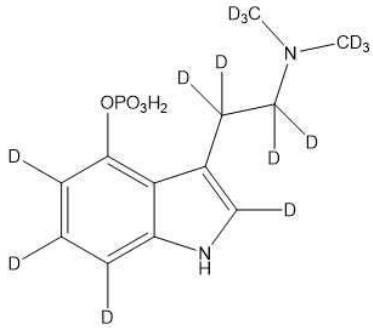
[0034]

[0035] (9) (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서, Y₁ 및 Y₂는 수소인, 약학적 조성물.

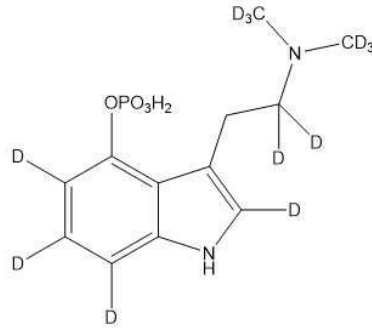
[0036]

[0037] (10) (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 약학적 조성물:

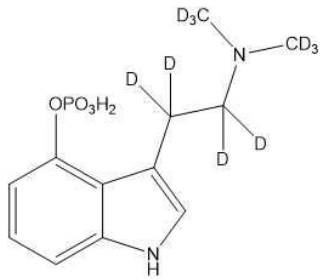
[0038]



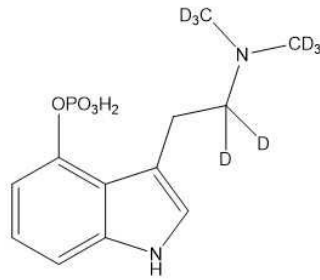
(I-1),



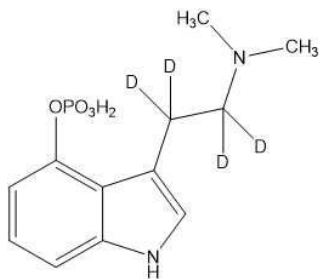
(I-2),



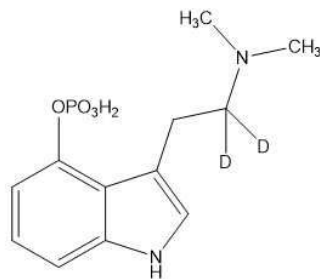
(I-3),



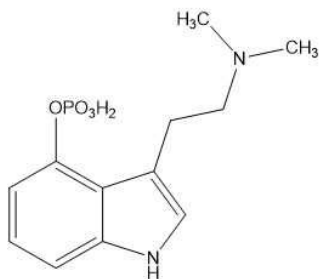
(I-4),



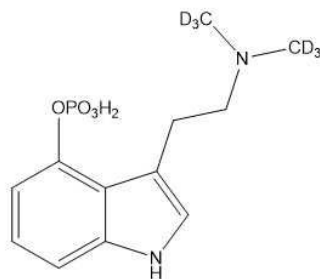
(I-5),



(I-6),

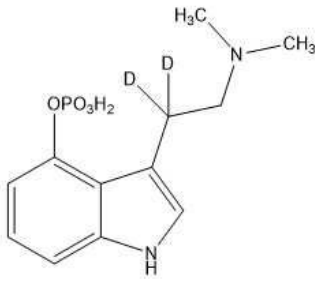


(I-7),

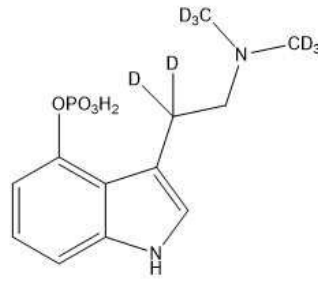


(I-8),

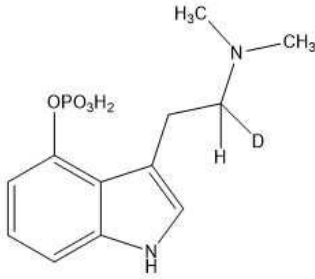
[0027]



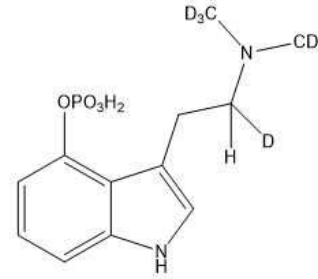
(I-9),



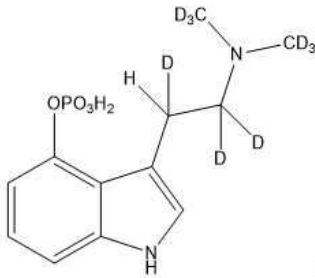
(I-10),



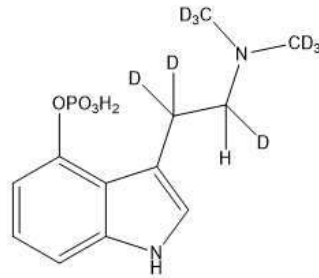
(I-11),



(I-12),

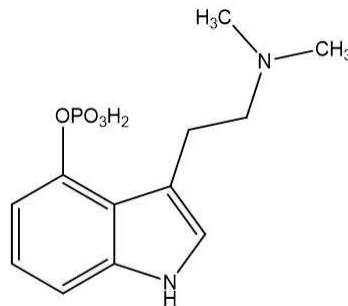


(I-13), 및



(I-14),

[0028]



(I-7), 또는

[0029]

(11) (1)에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물인, 약학적 조성물.

[0030]

(12) (1) 내지 (11) 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 세로토닌 5-HT₂ 수용체의 작용제인, 약학적 조성물.

[0031]

(13) (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체의 작용제인, 약학적 조성물.

[0032]

(14) (1) 내지 (13) 중 어느 하나에 있어서, 고형 분산체는 고형 분자 복합체인, 약학적 조성물.

[0033]

(15) (1) 내지 (14) 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 고형 분산체의 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 90 중량%의 양으로 고형 분산체 중 존재하는, 약학적 조성물.

[0034]

(16) (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 있어서, 고형 분산체 중 화학식 (I)의 화합물 대 중합체의 중량비는 1:9 내지 9:1인, 약학적 조성물.

[0035]

(17) (1) 내지 (16) 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 비닐 중합체, 메타크릴레이트, 다당류, 젤라틴, 및 셀룰로오스 중합체, 또는 이의 배합물 또는 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 약학적 조성물.

- [0036] (18) (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 젤라틴, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴루란, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 및 메타크릴레이트 공중합체, 또는 이의 배합물 또는 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 약학적 조성물.
- [0037] (19) (1) 내지 (18) 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 젤라틴을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0038] (20) (19)에 있어서, 고휘 분산제는 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.
- [0039] (21) (20)에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제는 만니톨을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0040] (22) (1) 내지 (21) 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트(PVP-VAc)의 공중합체를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0041] (23) (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 메타크릴레이트 공중합체를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0042] (24) (1) 내지 (23) 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 셀룰로오스 중합체를 포함하는, 약학적 조성물.
- [0043] (25) (24)에 있어서, 셀룰로오스 중합체는 150,000 g/몰 내지 5,000,000 g/몰의 중량 평균 분자량을 갖는, 약학적 조성물.
- [0044] (26) (24)에 있어서, 셀룰로오스 중합체는 1,000 g/몰 내지 100,000 g/몰의 중량 평균 분자량을 갖는, 약학적 조성물.
- [0045] (27) (24) 내지 (26) 중 어느 하나에 있어서, 셀룰로오스 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염인, 약학적 조성물.
- [0046] (28) (24) 내지 (26) 중 어느 하나에 있어서, 셀룰로오스 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스인, 약학적 조성물.
- [0047] (29) (1) 내지 (18), (24) 내지 (26), 또는 (28) 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈의 배합물인, 약학적 조성물.
- [0048] (30) (1) 내지 (29) 중 어느 하나에 있어서, 분산되지 않는 약학적으로 허용가능한 부형제를 고휘 분산제과 함께 추가로 포함하는, 약학적 조성물.
- [0049] (31) (1) 내지 (30) 중 어느 하나에 있어서, 인산나트륨 및/또는 천연 아미노산을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.
- [0050] (32) (1) 내지 (31) 중 어느 하나에 있어서, 고휘 분산제는 조절된 시차주사 열량측정계(mDSC)에 의해 결정 시, 110℃ 내지 200℃의 유리 전이(Tg) 개시 온도를 갖는, 약학적 조성물.
- [0051] (33) (1) 내지 (32) 중 어느 하나에 있어서, 고휘 분산제는 조절된 시차주사 열량측정계(mDSC)에 의해 결정 시, 0.1 내지 0.75의 J/(g·℃) 단위의 열 용량 변화(ΔCp)를 갖는, 약학적 조성물.
- [0052] (34) (1) 내지 (33) 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 0.1 내지 1000 mg의 양으로 존재하는, 약학적 조성물.
- [0053] (35) (1) 내지 (34) 중 어느 하나에 있어서, 구강내 투여에 적합한, 약학적 조성물.
- [0054] (36) (35)에 있어서, 약학적 조성물은 등분산성 투여 형태인, 약학적 조성물.
- [0055] (37) (35) 또는 (36)에 있어서, 약학적 조성물은 동결건조된 속용성 정제 형태인, 약학적 조성물.
- [0056] (38) (35) 또는 (36)에 있어서, 약학적 조성물은 동결건조된 웨이퍼 형태인, 약학적 조성물.
- [0057] (39) (1) 내지 (34) 중 어느 하나에 있어서, 경구 투여에 적합한, 약학적 조성물.
- [0058] (40) (1) 내지 (34) 또는 (39) 중 어느 하나에 있어서, 서방형에 적합한, 약학적 조성물.
- [0059] (41) 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0060] (1) 내지 (40) 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0061] (42) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

- [0062] (1) 내지 (40) 중 어느 하나의 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0063] (43) (42)에 있어서, 질환 또는 장애는 신경정신 질환 또는 장애이거나 염증성 질환 또는 장애인, 방법.
- [0064] (44) (42)에 있어서, 질환 또는 장애는 중추 신경계(CNS) 장애인, 방법.
- [0065] (45) (44)에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는, 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 양극성 및 관련 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애, 섭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉 행동장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 환상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반한 주요 우울 장애, 전형적 우울증, 비정형 우울증, 기분 부전증, 비-자살 자해 장애(NSSID), 만성 피로 증후군, 라임(Lyme)병, 도박 장애, 성도착 장애, 성기능 장애, 말초 신경증, 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 장애인, 방법.
- [0066] (46) (44)에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 주요 우울 장애(MDD)인, 방법.
- [0067] (47) (44)에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 치료 저항성 우울증(TRD)인, 방법.
- [0068] (48) (44)에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 범불안장애(GAD)인, 방법.
- [0069] (49) (44)에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 사회 불안 장애인, 방법.
- [0070] (50) (44)에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 강박 장애(OCD)인, 방법.
- [0071] (51) (44)에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 군발성 두통 또는 편두통인, 방법.
- [0072] (52) (44)에 있어서, 중추 신경계(CNS) 장애는 물질 사용 장애인, 방법.
- [0073] (53) (52)에 있어서, 물질 사용 장애는 알코올 사용 장애인, 방법.
- [0074] (54) (42)에 있어서, 질환 또는 장애는 일선 의료 종사자의 정신적 고통인, 방법.
- [0075] (55) (42)에 있어서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS) 병태인, 방법.
- [0076] (56) (42)에 있어서, 질환 또는 장애는 폐 장애인, 방법.
- [0077] (57) (42)에 있어서, 질환 또는 장애는 심혈관 장애인, 방법.
- [0078] (58) (42) 내지 (57) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물은 대상체에게 경구 투여되는, 방법.
- [0079] (59) (42) 내지 (57) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물은 대상체에게 구강내 투여되는, 방법.
- [0080] (60) (42) 내지 (57) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물은 대상체에게 피하 투여되는, 방법.
- [0081] (61) (42) 내지 (60) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물은 약 0.083 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 환각제 투여량으로 화학식 (I)의 화합물을 대상체에게 제공하도록 투여되는, 방법.
- [0082] (62) (42) 내지 (60) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물은 약 0.00001 mg/kg 내지 약 0.083 mg/kg 미만의 서브-환각제 투여량으로 화학식 (I)의 화합물을 대상체에게 제공하도록 투여되는, 방법.
- [0083] (63) (42)에 있어서, 질환 또는 장애는 신경 질환 또는 신경퇴행성 질환인, 방법.
- [0084] (64) (63)에 있어서, 신경 질환 또는 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병 또는 다른 치매 아형 또는 파킨슨병인, 방법.
- [0085] (65) (63) 또는 (64)에 있어서, 방법은 치료 개시 전의 신경염증과 비교하여 대상체에서 신경염증을 감소시키는, 방법.
- [0086] (66) (63) 내지 (65) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물은 약 0.00001 mg/kg 내지 약 0.083 mg/kg 미만의 서브-환각제 투여량으로 화학식 (I)의 화합물을 대상체에게 제공하도록 투여되는, 방법.
- [0087] (67) (63) 내지 (66) 중 어느 하나에 있어서, 약학적 조성물은 경구 및/또는 서방형 투여 형태인, 방법.
- [0088] (68) (63) 내지 (67) 중 어느 하나에 있어서, 신경 질환 또는 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병인, 방법.
- [0089] (69) (68)에 있어서, 방법은 알츠하이머병과 연관된 우울증, 불안 및/또는 스트레스를 치료하는, 방법.

- [0090] (70) 결정질 실로시빈계 약물 대비 치료 개시 시간을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0091] (1) 내지 (40) 중 어느 하나의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0092] (71) 결정질 실로시빈계 약물 대비 환각적 부작용을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0093] (1) 내지 (40) 중 어느 하나의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0094] (72) 결정질 실로시빈계 약물과 비교하여 치료 효과의 지속 기간을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0095] (1) 내지 (40) 중 어느 하나의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0096] (73) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하기 위한 (1) 내지 (40) 중 어느 하나의 약학적 조성물의, 용도.

도면의 간단한 설명

[0097] 아래의 내용은 대체적인 소개를 위해 제공되며, 이에 이어지는 청구범위의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 기술된 구현에는, 추가의 이점과 함께, 첨부 도면과 함께 고려될 때 다음의 상세한 설명을 참조하여 가장 잘 이해될 것이다.

도 1은 실로시빈-d₁₀(I-3)으로의 합성 경로이다.

도 2는 실로시빈 형태 A(Cambridge 구조 데이터베이스(CSD) 참조 코드 HATCAK 및 TAVZID)의 계산된 X-선 회절(XRPD) 패턴을 도시한다.

도 3은 실로시빈 형태 B(CSD 참조 코드 TAVZID01)의 계산된 XRPD 패턴을 도시한다.

도 4는 실로시빈 메탄올 용매화물(CSD 참조 코드 PSILOC)의 계산된 XRPD 패턴을 도시한다.

도 5는 실로시빈 삼수화물(CSD 참조 코드 OKOKAD)의 계산된 XRPD 패턴을 도시한다.

도 6은 소량의 형태 B(Quality Chemical Labs로부터 상업적으로 입수 가능함)를 갖는 결정질 실로시빈 메탄올 용매화물의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 7은 참조예 1b의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 8은 참조예 2b의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 9는 참조예 3b의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 10은 참조예 4b의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 11은 참조예 5b의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 12는 실시예 1의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 13은 실시예 3의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 14는 실시예 4의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 15는 실시예 2의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 16은 실시예 5의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 17은 참조예 5b의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.

도 18은 실시예 5의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.

도 19는 참조예 1a의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 20은 참조예 2a의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 21은 참조예 3a의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 22는 참조예 4a의 XRPD 패턴을 도시한다.

- 도 23은 참조예 5a의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 24는 소량의 형태 B(Quality Chemical Labs로부터 상업적으로 입수 가능함)를 갖는 결정질 실로시빈 메탄올 용매화물의 조절된 시차 주사 열량측정계(mDSC) 프로파일을 도시한다.
- 도 25는 실시예 1의 mDSC 프로파일을 도시한다.
- 도 26은 실시예 3의 mDSC 프로파일을 도시한다.
- 도 27은 실시예 4의 mDSC 프로파일을 도시한다.
- 도 28은 실시예 5의 mDSC 프로파일을 도시한다.
- 도 29는 0.1 N 구연산(CA) 및 1x 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1, 5 및 10분 시점에서의 실시예 1로부터의 실로시빈의 용해/방출 속도의 그래프를 도시한다.
- 도 30은 0.1 N 구연산(CA) 및 1x 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1, 5 및 10분 시점에서의 실시예 3으로부터의 실로시빈의 용해/방출 속도의 그래프를 도시한다.
- 도 31은 0.1 N 구연산(CA) 및 1x 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1, 5 및 10분 시점에서의 실시예 4로부터의 실로시빈의 용해/방출 속도의 그래프를 도시한다.
- 도 32는 0.1 N 구연산(CA) 및 1x 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1, 5 및 10분 시점에서의 실시예 5로부터의 실로시빈의 용해/방출 속도의 그래프를 도시한다.
- 도 33은 0.1 N 구연산(CA) 및 1x 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1, 5 및 10분 시점에서의 실시예 7로부터의 실로시빈의 용해/방출 속도의 그래프를 도시한다.
- 도 34는 0.1 N 구연산(CA) 및 1x 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1, 5 및 10분 시점에서의 실시예 8로부터의 실로시빈의 용해/방출 속도의 그래프를 도시한다.
- 도 35는 0.1 N 구연산(CA) 및 1x 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1, 5 및 10분 시점에서의 실시예 9로부터의 실로시빈의 용해/방출 속도의 그래프를 도시한다.
- 도 36은 0.1 N 구연산(CA) 및 1x 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1, 5 및 10분 시점에서의 실시예 10으로부터의 실로시빈의 용해/방출 속도의 그래프를 도시한다.
- 도 37은 0.1 N 구연산(CA) 및 1x 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1, 5 및 10분 시점에서의 실시예 11로부터의 실로시빈의 용해/방출 속도의 그래프를 도시한다.
- 도 38은 0.1 N 구연산(CA) 및 1x 인산염 완충 식염수(PBS) 중 1, 5 및 10분 시점에서의 실시예 12로부터의 실로시빈의 용해/방출 속도의 그래프를 도시한다.
- 도 39는 40°C, 75% 상대 습도(RH)에서 27일 동안 보관한 후 실시예 1의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 40은 40°C, 15% 상대 습도(RH)에서 27일 동안 보관한 후 실시예 1의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 41은 실온에서 27일 동안 보관한 후 실시예 1의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 42는 40°C, 75% 상대 습도(RH)에서 27일 동안 보관한 후 실시예 3의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 43은 40°C, 15% 상대 습도(RH)에서 27일 동안 보관한 후 실시예 3의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 44는 실온에서 27일 동안 보관한 후 실시예 3의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 45는 40°C, 75% 상대 습도(RH)에서 27일 동안 보관한 후 실시예 4의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 46은 40°C, 15% 상대 습도(RH)에서 27일 동안 보관한 후 실시예 4의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 47은 실온에서 27일 동안 보관한 후 실시예 4의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 48은 40°C, 75% 상대 습도(RH)에서 24일 동안 보관한 후 실시예 5의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 49는 40°C, 15% 상대 습도(RH)에서 24일 동안 보관한 후 실시예 5의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 50은 실온에서 24일 동안 보관한 후 실시예 5의 고해상도 XRPD 패턴을 도시한다.

도 51은 40℃에서 6시간(t = 6시간), 24시간(t = 24시간), 1주(t = 1 w), 및 4주(t = 4 w) 동안 보관한 후 실시예 16의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 52는 제조 직후(t = 0)의 실시예 16의 mDSC 프로파일을 도시한다.

도 53은 40℃에서 1주(t = 1주) 및 4주(t = 4주) 동안 보관한 후 실시예 16의 mDSC 프로파일을 도시한다.

도 54는 제조 직후(t = 0), 그리고 40℃에서 24시간(t = 24시간) 및 1주(t = 1주) 동안 보관한 후 실시예 16의 열중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한다.

도 55는 40℃에서 1주(t = 1주) 및 4주(t = 4주) 동안 보관한 후 실시예 16의 TGA 프로파일을 도시한다.

도 56은 40℃에서 6시간(t = 6시간), 24시간(t = 24시간), 1주(t = 1 w), 및 4주(t = 4 w) 동안 보관한 후 실시예 17의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 57은 제조 직후(t = 0)의 실시예 17의 mDSC 프로파일을 도시한다.

도 58은 40℃에서 1주(t = 1주) 및 4주(t = 4주) 동안 보관한 후 실시예 17의 mDSC 프로파일을 도시한다.

도 59는 제조 직후(t = 0), 그리고 40℃에서 24시간(t = 24시간) 및 1주(t = 1주) 동안 보관한 후 실시예 17의 TGA 프로파일을 도시한다.

도 60은 40℃에서 1주(t = 1주) 및 4주(t = 4주) 동안 보관한 후 실시예 17의 TGA 프로파일을 도시한다.

도 61은 40℃에서 6시간(t = 6시간), 24시간(t = 24시간), 1주(t = 1 w), 및 4주(t = 4 w) 동안 보관한 후 실시예 18의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 62은 제조 직후(t = 0)의 실시예 18의 mDSC 프로파일을 도시한다.

도 63은 40℃에서 1주(t = 1주) 및 4주(t = 4주) 동안 보관한 후 실시예 18의 mDSC 프로파일을 도시한다.

도 64는 제조 직후(t = 0), 그리고 40℃에서 24시간(t = 24시간) 및 1주(t = 1주) 동안 보관한 후 실시예 18의 TGA 프로파일을 도시한다.

도 65는 40℃에서 1주(t = 1주) 및 4주(t = 4주) 동안 보관한 후 실시예 18의 TGA 프로파일을 도시한다.

도 66은 40℃에서 6시간(t = 6시간), 24시간(t = 24시간), 1주(t = 1 w), 및 4주(t = 4 w) 동안 보관한 후 실시예 19의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 67은 제조 직후(t = 0), 그리고 40℃에서 24시간(t = 24시간) 동안 보관한 후 실시예 19의 mDSC 프로파일을 도시한다.

도 68은 40℃에서 1주(t = 1주) 및 4주(t = 4주) 동안 보관한 후 실시예 19의 mDSC 프로파일을 도시한다.

도 69는 제조 직후(t = 0), 그리고 40℃에서 24시간(t = 24시간) 동안 보관한 후 실시예 19의 TGA 프로파일을 도시한다.

도 70은 40℃에서 24시간(t = 24시간) 및 4주(t = 4주) 동안 보관한 후 실시예 19의 TGA 프로파일을 도시한다.

도 71은 경구 봉해 정제(ODT) 및 캡슐 내 분말(PIC) 투여 형태를 사용하는 실로시빈 투여 후 실로신에 대한 혈장 농도-시간 프로파일을 도시한다.

도 72는 C_{최대}로 평가된, ODT 및 PIC 투여 형태의 실로시빈 투여 후 실로신 간의 노출 비교를 도시한다.

도 73은 AUC_{무한}으로 평가된, ODT 및 PIC 투여 형태의 실로시빈 투여 후 실로신 간의 노출 비교를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0098] 본 개시의 구현예에 대한 다음의 상세한 설명에서, 개시된 구현예의 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 특정 세부 사항이 제시된다. 그러나, 본 개시의 구현예가 이들 특정 세부 사항 없이도 실시될 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 다른 경우, 본 개시의 구현예의 양태를 불필요하게 모호하게 하지 않도록, 공지된 방법, 절차, 구성요소, 및 회로 등은 상세히 기술하지 않았다.

[0099] 정의

- [0100] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업자가 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0101] 치환기 또는 기가 "중수소(들)를 포함한다" 또는 "중수소를 포함한다"라고 언급될 경우, 해당 치환기 또는 기 자체가 중수소일 수 있거나, 해당 치환기 또는 기가 이의 화학적 구조 내에 적어도 하나의 중수소 치환을 함유할 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 치환기 "-R"이 중수소를 포함하는 것으로 정의될 경우, -R은 -D(-중수소)일 수 있거나, -R로 제시된 다른 요건과 일치하는 -CD₃과 같은 기일 수 있음을 이해해야 한다.
- [0102] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "지방"은 수소로 이루어진 장쇄(선형) 소수성 부분을 갖는 화합물 및 완전히 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있는 4 내지 26개의 탄소 원자 중 어느 것을 포함하는 화합물을 기술한다.
- [0103] "약학적으로 허용가능한", "생리학적으로 허용가능한" 등과 같은 문구는, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없는 인간의 조직에 접촉하는 용도에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 염을 지칭할 경우, 문구 "약학적으로 허용가능한 염", "생리학적으로 허용가능한 염" 등은 포유동물과 같은, 환자에게 투여하기 위한 허용가능한 염(주어진 투여 요법에 대해 허용가능한 포유류 안전성을 갖는 반대 이온을 갖는 염)을 의미한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 이러한 염은, 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 및 테트라알킬암모늄 염 등, 그리고 해당 분자가 염기성 작용기를 함유하는 경우, 무기산을 갖는 부가염, 예컨대, 염산염, 브롬화수소산염, 설페이트, 설파메이트, 인산염, 니트레이트, 퍼클로레이트 염, 등, 유기산을 갖는 부가염, 예컨대, 포르메이트, 타르트레이트, 베실레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 말로네이트, 옥살레이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 글리콜레이트, 헤미-옥살레이트, 헤미-푸마레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 락테이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 파모에이트, 히드록시말레이트, 페닐아세테이트, 글루타메이트, 2-아세톡시벤조에이트, 토실레이트, 에탄디설포네이트, 이세티오네이트 염, 등과 같은 약학적으로 허용가능한 무기 염기 또는 유기 염기로부터 유래될 수 있다. 용어 "이의 염"은 산의 양성자가 금속 양이온 또는 유기 양이온 등과 같은 양이온으로 치환될 때 형성되는 화합물을 의미한다. 사용되는 경우, 환자에게 투여하도록 의도된 것이 아닌 중간체 화합물의 염의 경우에는 요구되지 않을지라도, 해당 염은 약학적으로 허용가능한 염이다. 예로서, 본 화합물의 염은, 화합물이 무기 또는 유기 산에 의해 양성자화되어 염의 음이온성 성분으로서의 무기산 또는 유기산의 접합체 염기와 양이온을 형성하는 것들을 포함한다.
- [0104] "용매화물"은 본 개시의 화합물 또는 염과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 연관을 지칭하며, 유기, 무기, 또는 둘 모두의 혼합물을 포함한다. 이러한 물리적 연관은 수소 결합을 포함한다. 소정의 경우, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고형분의 결정 격자에 혼입될 때, 단리될 수 있을 것이다. 용매화물 내의 용매 분자는 규칙적인 배열 및/또는 비-규칙적인 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 용매 분자의 화학량론적 또는 비화학량론적 양 중 하나를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 용매화물 및 단리가능한 용매화물 둘 모두를 포함한다. 용매의 일부 예는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로퓨란, 디메틸설포사이드, 및 물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물(예를 들어, 단수화물, 이수화물 등)이다. 따라서, 예시적인 용매화물은 수화물, 메탄올레이트, 에탄올레이트, 이소프로판올레이트 등을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 용매화 방법은 대체로 당업계에 공지되어 있다.
- [0105] "입체이성질체(들)"는 동일한 원자 연결성을 갖지만 공간에서 상이한 원자 배열을 갖는 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 시스-트랜스 이성질체, E 및 Z 이성질체, 거울상이성질체, 및 부분 입체이성질체를 포함한다.
- [0106] "호변이성질체"는 에놀-케토, 이민-엔아민, 및 중성/쌍성이온성 호변이성질체와 같이 원자의 전자적 결합 및/또는 양성자 위치만이 상이한 대안적인 분자 형태를 지칭하거나, 피라졸, 이미다졸, 벤즈아미다졸, 트리아졸, 및 테트라졸과 같이 -N=C(H)-NH- 고리 원자 배열을 함유하는 헤테로아릴 기의 호변이성 형태를 지칭한다. 다른 호변이성질체 고리 원자 배열 또한 가능하다. 예를 들어, 중성 형태로 도시된 동일한 분자 내에 산 및 염기기를 함유하는 화합물은 또한, 아미노산/암모늄 카르복실레이트 호변이성질체의 경우와 같이, 쌍성이온 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 개시의 화합물, 예를 들어 중성 형태의 아미노 및 이수소화 인산염 작용기 둘 모두를 함유하는 것으로 도시된 화학식 (I)의 화합물은 또한 암모늄 이수소화 인산염 쌍성이온으로서 쌍성이온 형태로 존재할 수 있다.
- [0107] 본원의 화합물은 상이한 염, 용매화물, 입체이성질체, 및 호변이성질체 중 존재할 수 있으며, 본 개시는 대상

화합물의 입체이성질체의 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물과 같은, 염, 용매화물, 입체이성질체, 및 호변 이성질체의 모든 조합을 포함하는 것으로 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0108] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비정질"은 이의 분자의 위치에서 실질적으로 장거리 질서(no long range order)를 갖지 않는, 즉 고체 물질을 지칭하며, 여기에서 분자는 효과적으로 잘 정의된 배열, 예를 들어 분자 패키징이 없고 장거리 질서가 없도록 무작위 방식으로 배열된다. 비정질 고체는 일반적으로 등방성이다; 즉, 모든 방향으로 유사한 특성을 나타내며, 명확한 용점을 갖지 않는다. 예를 들어, 비정질 물질은 이의 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 실질적으로 예리한 특징적인 결정질 피크(들)를 갖지 않는(즉, 이는 XRPD로 결정 시 결정질이 아닌) 고형 물질이다. 그 대신, 하나 또는 여러 개의 넓은 피크(예를 들어, 할로)가 이의 XRPD 패턴으로 나타난다. 넓은 피크는 비정질 고체의 특징이다. 따라서, "비정질" 대상 화합물/물질은, 실질적으로 결정화도를 갖지 않는 것, 즉 10% 결정화도 미만, 8% 결정화도 미만, 6% 결정화도 미만, 4% 결정화도 미만, 2% 결정화도 미만, 1% 결정화도 미만, 또는 0% 결정화도를 갖는 것, 예를 들어 XRPD로 결정 시, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 100%의 비정질인 것을 특징으로 하는 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 "주로 비정질 형태"는 대상 화합물/물질, 예를 들어 조성물 중 존재하는 화학식 (I)의 화합물의 50% 초과, 예를 들어 XRPD로 결정 시, 비정질 형태임을 의미한다. 또한, 용어 "주로 비정질 형태"는 위에서 정의된 기술어 "비정질"을 포함하고, 따라서 100% 비정질(0% 결정질)인 화합물/물질을 포함한다는 점에 유의한다. 조절된 시차 주사 열량 측정계(mDSC) 분석, 푸리에 변환 적외선 분광법(FTIR), 및 다른 정량적 방법과 같은, 다른 특성화 기술 또한 대상 화합물/물질의 비정질 또는 결정질 백분율을 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0109] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안정적인", "안정성" 등은 화학적 안정성 및 고상(물리적) 안정성을 포함한다. 용어 "화학적 안정성"은 해당 화합물이, 화학적 분해 또는 분해가 거의 또는 전혀 없이, 정상적인 보관 조건 하에서, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 애주번트와 혼합되어 제공되는, 단리된 형태, 또는 제형의 형태로 보관될 수 있음을 의미한다. "고체상 안정성"은, 해당 화합물이 단리된 고형분 형태로 보관되거나, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 중합체(들) 및 임의의 선택적인 약학적으로 허용가능한 부형제(비히클, 담체, 희석제 또는 애주번트) 내에서 제공되는 고형분 제형의 형태로, 고형분 상태 변환(예를 들어, 수화, 탈수, 용매화, 탈용매화, 결정화, 재결정화 또는 고체 상태 전환)이 거의 없거나 전혀 없이, 정상적인 보관 조건 하에서 보관될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 비정질 형태의 화합물은, XRPD로 결정 시, 특정 기간의 종료 시 해당 화합물의 적어도 50%가 비정질 형태로 유지되는 경우 안정적인 것으로 간주되며, 예를 들어, 표시된 기간 동안 XRPD 분석에 의해 임의의 검출 가능한 결정질 피크를 형성하지 않는 비정질 화합물을 포함한다. 약학적 또는 생물학적 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)의 맥락에서, 안정성은 또한 특정 기간의 시작을 기준으로 이의 활성의 적어도 50%를 유지하거나, 소정의 특정 조건 하에서 특정 물리적 또는 화학적 특성을 유지하는 화합물의 능력으로 측정될 수 있다.

[0110] "결정질 실로신계 약물"은 실로신계 화합물의 전구약물과 함께 제형화된 임의의 고형 투여 형태이며, 실로신계 화합물의 전구약물은 주로 결정질 형태이다(예를 들어, XRPD로 결정 시, > 50% 결정질임). 전구약물은, 투여될 때, 활성 성분으로서 실로신 또는 이의 중수소화된 유사체(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 탈인산화된 형태)를 방출하는, 알킬/아릴 에스테르, α -아미노 에스테르(예를 들어, 아미노산 에스테르), 헤미-에스테르, 비스-에스테르, 인산염 에스테르, 황산염 에스테르 등을 포함한다. 결정질 실로신계 약물은 실로신 자체의 결정 형태를 포함하며, 이는 다음의 다형체를 포함하나 이에 한정되지는 않는다(괄호 안의 내용은 식별된 Cambridge 구조 데이터베이스(CSD) 참조 코드임): 형태 A(HATCAK 및 TAVZID), 형태 B(TAVZID01), 메탄올 용매화물(PSILOC), 삼수화물(OKOKAD), 및 에탄올 용매화물(KOWHOT); Sherwood 등의 문헌["Psilocybin: crystal structure solutions enable phase analysis of prior art and recently patented examples", Acta Cryst. (2022), C78 (1), 36-55]; 및 미국 특허 제10,519,175호에 다형체 A로서 기술된 다형체 참고.

[0111] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 용어 "제형"과 동등하다.

[0112] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물(특히 인간)과 같은 환자에서 질환 또는 의학적 병태를 치료하는 것을 의미하며, 다음을 포함한다: 환자에서 질환 또는 의학적 병태의 개선, 예컨대 질환 또는 의학적 병태의 제거 또는 퇴행 유도; 예를 들어 환자의 질환 또는 의학적 병태의 발생의 지연 또는 정지에 의한, 질환 또는 의학적 병태의 억제; 또는 환자에서의 질환 또는 의학적 병태의 하나 이상의 증상 완화. 일부 구현예에서, 예방적 치료는 대상체에서의 질환 또는 의학적 병태의 발생을 예방할 수 있다.

[0113] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 "환자" 또는 "대상체"는 인간 및 비인간 대상, 특히 포유류 대상을 지칭한다. 환자 또는 대상체는 치료될 병태를 가질 수 있거나 치료될 병태에 민감할 수 있다.

- [0114] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환, 장애, 또는 병태, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발병, 재발, 또는 확산의 예방을 지칭한다. 해당 용어는 특정 질환, 장애, 또는 병태의 증상의 억제 또는 감소를 포함한다. 특히 질환, 장애, 또는 병태의 가족력이 있는 대상체는 일부 구현예에서 예방 요법의 후보이다. 또한, 증상이 재발한 이력이 있는 대상체도 예방의 잠재 후보이다. 이와 관련하여, 용어 "예방"은 용어 "예방적 치료"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.
- [0115] "치료적 유효량"은 특정 장애 또는 질환 또는 이의 증상 중 하나 이상을 치료하고/하거나 질환 또는 장애의 발생을 예방하기에 충분한 양(예방적 유효량)을 지칭한다.
- [0116] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 활성 성분의 "예방적 유효량"은 질환, 장애, 또는 병태를 예방하거나 이의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 용어 "예방적 유효량"은 전반적으로 예방을 개선하거나 또 다른 예방적 제제의 예방적 효능을 강화하는 양을 포함할 수 있다.
- [0117] 용어 "투여 일정"은 약물 치료에 있어서 해당 약물의 유형, 양, 기간, ·절차 등을 시간 프레임으로 표시하는 계획으로서, 각각의 약물의 투여량, 투여 방법, ·투여 순서, ·투여 일자, 등이 표시된다. 투여되도록 지정된 날짜는 약물 투여의 시작 전에 결정된다. 투여는 일련의 투여 일정을 "과정"으로 하여, 해당 과정을 반복함으로써 지속된다. "지속적인" 투여 일정은 치료 과정 동안 중단 없이 매일 투여하는 것을 의미한다. 투여 일정이 "간헐적" 투여 일정을 따르는 경우, 해당 과정 내에서, 투여 일자에 이어서 "휴약 일수" 또는 약물의 비투여 일수가 이어질 수 있다. "약물 휴약기"는 해당 약물이 사전에 결정된 투여 일정으로 투여되지 않음을 나타낸다. 예를 들어, 여러 치료 과정을 거친 후, 대상체는 투여 일정의 일부로서, 예를 들어, 활성 치료를 재-재개하기 전, 조절된 약물 휴약기를 처방받을 수 있다.
- [0118] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, "신경정신 질환 또는 장애"는 알려진 신경학적 조건과 연관된 행동 또는 심리학적 문제이며, 일반적으로 공존하는 증상군(cluster of symptoms)으로서 정의된다. 신경정신 장애의 예는 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 양극성 및 조증 장애, 우울증, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0119] 본원에서 사용되는 바와 같은 "염증성 병태", 또는 "염증성 질환"은 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는, 광범위한 만성 또는 급성 염증성 질환을 지칭한다: 류마티스성 질환(예를 들어 류마티스 관절염, 골관절염, 건선성 관절염), 척추관절병(예를 들어 강직성 척추염, 반응성 관절염, 라이터(Reiter) 증후군), 결정 관절병(예를 들어 통풍, 유사통풍, 칼슘 피로인산염 침착 질환), 다발성 경화증, 라임(Lyme)병, 류마티스성 다발근통; 결합 조직 질환(예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 전신 경화증, 다발근육염, 피부근육염, 쇼그렌(Sjogren) 증후군); 혈관염(예를 들어 결절성 다발동맥염, 베게너(Wegener) 육아종증, 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군); 외상이나 허혈, 유육종증의 결과를 포함하는 염증성 병태; 죽상경화성 혈관 질환, 동맥경화증, 및 혈관 폐색성 질환(예를 들어 동맥경화증, 허혈성 심장 질환, 심근경색, 뇌졸중, 말초 혈관 질환), 및 혈관 스텐트 재협착을 포함하는 혈관 질환; 포도막염, 각막 질환, 홍채염, 홍채섬모체염, 녹내장, 및 백내장을 포함하는 안구 질환.
- [0120] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "분산제"는 제1 물질인 분산상이 제2 물질(연속상 또는 비히클) 전체에 걸쳐 이산 단위로 분포되는 분산 시스템을 지칭한다. 분산상의 크기는 상당히 다양할 수 있다(예를 들어,
- [0121] 단일 분자, 나노미터 치수로부터 수 마이크로 치수까지의 콜로이드 입자). 일반적으로, 분산상은 고체상, 액체상 또는 가스상일 수 있다. "고형 분산제"의 경우, 분산상 및 연속상 둘 모두는 고체상이며, 따라서 적어도 2개의 성분을 갖는 임의의 고형 조성물을 포함한다. 본 개시에서, 고형 분산제는 비정질 고형 분산제, 즉 비정질 중합체 중 비정질 약물, 결정질 중합체 중 비정질 약물, 또는 비정질 중합체와 결정질 중합체의 혼합물 중 비정질 약물을 포함할 수 있다. 어떤 경우에도, 약물이 연속상을 구성하는 동안 중합체는 분산상을 구성할 수 있거나, 중합체가 연속상을 구성하는 동안 약물은 분산상을 구성할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 고형 분산제는 적어도 하나의 다른 성분, 예를 들어 중합체 중 분산된 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 분자적으로 분산된 화학식 (I)의 화합물을 중합체와 함께 포함한다. 고형 분산제는, 예를 들어 단상/균질 시스템, 2상 시스템 등으로 존재할 수 있다.
- [0122] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "분자적으로 분산된"은 중합체와 함께 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)의 무작위 분포를 지칭한다. 일부 구현예에서, 화합물은 최종 하위분할 상태로 중합체 중 존재한다(예를 들어, M. G. Vachon 등의 문헌[J. Microencapsulation, 14:281-301 (1997)] 및 Vandelli 등의 문헌[J. Microencapsulation, 10: 55-65 (1993)] 참조). 일부 구현예에서, 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)은 해당 화합물이 비정질 형태로 고정되도록, 이의 고형 상태로 중합체에 의해 형성된 매트릭스 내에 분산될 수 있

다. 화합물이 중합체에 분자적으로 분산되는지의 여부는, 다양한 방식으로, 예를 들어 단일 유리 전이 온도를 갖는 생성된 고형 분자 복합체에 의해 입증될 수 있다.

[0123] 본원에서 사용되는 용어 "고형 분자 복합체"는 중합체 매트릭스 내에 분자적으로 분산된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 고형 분산체를 의미한다.

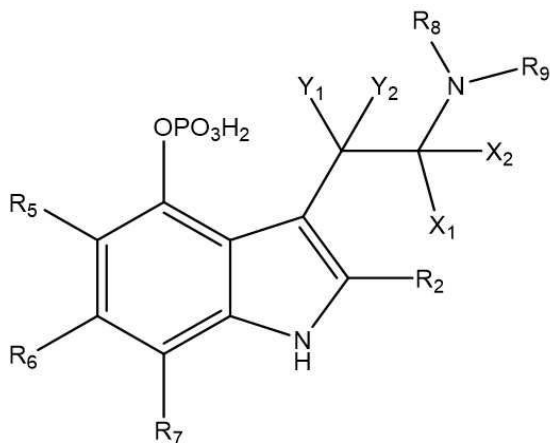
[0124] 중합체 매트릭스 내의 활성 성분의 고정과 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "고정"은 활성 성분의 분자가 전술한 매트릭스 내에 유지되고 이동성의 결여로 인한 결정 핵 형성으로부터 방지되는 방식으로 활성 성분의 분자가 중합체의 분자와 상호작용한다는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 중합체는 분자내 수소 결합 또는 둘 이상의 활성 성분 분자(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 분자) 사이의 약한 분산력을 방지할 수 있다. 예를 들어, Matsumoro 및 Zograf의 문헌[Pharmaceutical Research, Vo. 16, No. 11, p 1722-1728, 1999]을 참조한다.

[0125] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "및/또는"은 연관된 열거된 항목 중 하나 이상으로 이루어진 임의의 모든 조합을 포함한다. 본원의 설명에서 및 이어지는 청구범위 전체에 걸쳐 사용되는 바와 같이, "단수 표현"의 의미는 문맥이 달리 명확하게 언급하지 않는 한 단수의 지시 대상을 비롯하여 복수의 지시 대상을 또한 포함한다. 숫자 값과 연관된 용어 "약"은 해당 값이 5%만큼 위 또는 아래로 변한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 약 100의 값의 경우, 95 내지 105(또는 95와 105 사이의 임의의 값)를 의미한다.

[0126] 약학적 조성물

[0127] (i) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물의 약학적 유효량, 및 (ii) 중합체를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 화학식 (I)의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 이의 용매화물) 및 중합체는, 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체), 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 이의 용매화물)을 중합체 중 비정질 형태로 안정적으로 분산되고, 때때로 본원에서 비정질 고형 분산제(ASD)로 지칭되는 고형 분산제의 형태로 제공될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물) 및 중합체에 더하여, 고형 분산제는 선택적으로, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제, 즉 화학식 (I)의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물) 및 중합체와 함께 고형 분산제의 일부로서 분산된 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 부형제는 이하에서 제시되는 바와 같은 것 중 어느 하나 이상일 수 있다. 고형 분산제는 그 자체가 약학적 조성물로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 약학적 조성물은 선택적으로, 화학식 (I)의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 이의 용매화물) 및 중합체를 함유하는 고형 분산제와 분리되거나 그 안에서 분산되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제형화될 수 있다(즉, 여기에서 약학적으로 허용가능한 부형제(들)는 투여 형태의 별도 성분으로 간주되며 고형 분산제와 함께 분산되지 않음).

[0128] 화학식 (I)의 화합물은 다음과 같이 제공된다:



화학식 (I)

[0129]

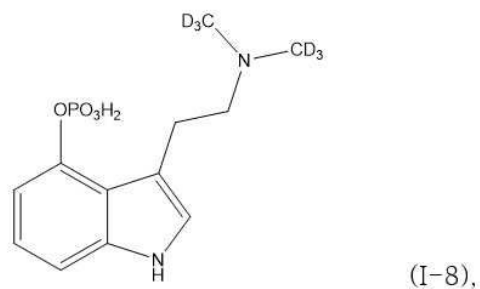
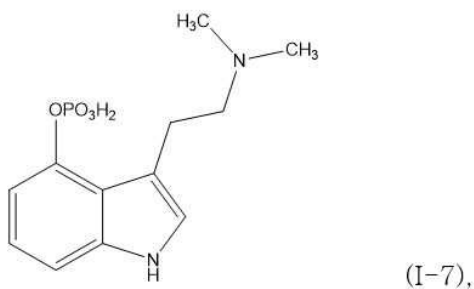
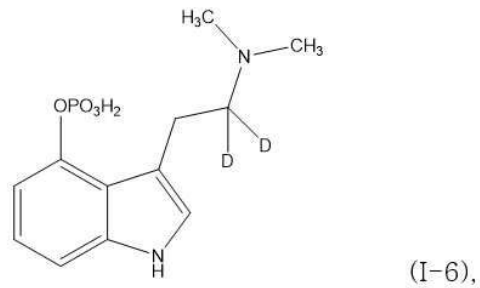
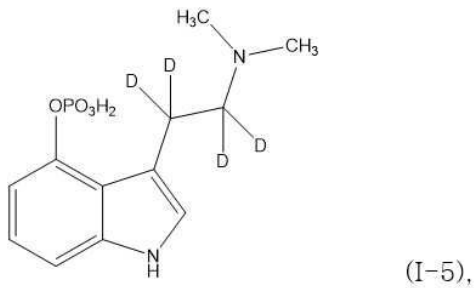
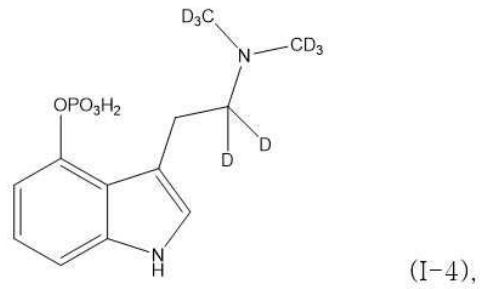
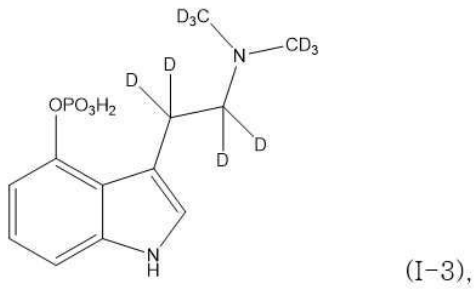
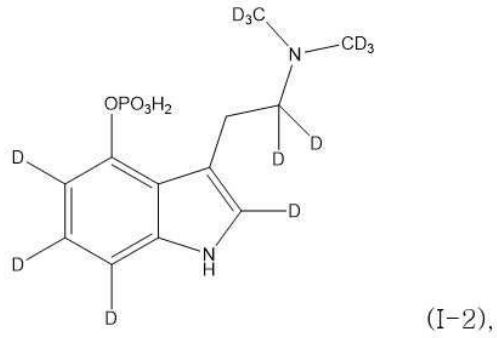
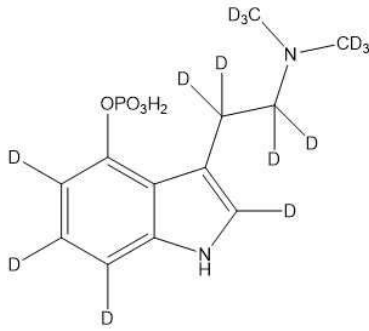
[0130] 식 중:

- [0131] R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0132] R_8 및 R_9 는 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 및 $-CD_3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0133] X_1 , X_2 , Y_1 , 및 Y_2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0134] 일부 구현예에서, R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R_2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, R_5 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_5 는 수소이다. 일부 구현예에서, R_6 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R_6 은 수소이다. 일부 구현예에서, R_7 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R_7 은 수소이다. R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 동일할 수 있으며, 예를 들어, R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 각각 수소일 수 있거나, 대안적으로 R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 각각 중수소일 수 있다. 일부 구현예에서, R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 중 적어도 하나는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 중 적어도 2개는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 중 적어도 3개는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 수소이다.
- [0135] 일부 구현예에서, R_8 및 R_9 는 $-CH_3$, $-CH_2D$, $-CHD_2$, 및 $-CD_3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. R_8 및 R_9 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R_8 및 R_9 는 동일하다. 일부 구현예에서, R_8 및 R_9 는 상이하다. 일부 구현예에서, R_8 및 R_9 는 $-CH_3$ 및 $-CD_3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R_8 및 R_9 는 메틸($-CH_3$)이다. 일부 구현예에서, R_8 및 R_9 는 부분적으로 중수소화된 메틸기, 즉 $-CDH_2$ 또는 $-CD_2H$ 이다. 일부 구현예에서, R_8 및 R_9 는 완전히 중수소화된 메틸기($-CD_3$)이다. 일부 구현예에서, R_8 및 R_9 중 적어도 하나는 $-CD_3$ 이다.
- [0136] 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , 및 Y_2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. X_1 및 X_2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 는 동일하다. 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, X_1 은 중수소이고 X_2 는 수소이다.
- [0137] Y_1 및 Y_2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, Y_1 은 중수소이고 Y_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , 및 Y_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , 및 Y_2 는 중수소이다.
- [0138] 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 각각 수소이고, R_8 및 R_9 는 각각 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 은 각각 수소이고, R_8 및 R_9 는 중수소(예를 들어, $-CD_3$ 기 또는 부분적으로 중수소화된 메틸기임)를 포함한다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , 및 R_9 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 X_1 , X_2 , R_8 , 및 R_9 는 중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_8 , 및 R_9 는 중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , 및 Y_2 는 중수소이고, R_8 및 R_9 는 완전히 중수소화된 메틸기($-CD_3$)이다.
- [0139] 화학식 (I)의 화합물은 입체 중심을 함유할 수 있다. 이러한 경우, 화학식 (I)이 입체화학을 참조하지 않고 도시될지라도, 해당 화합물은 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 개시는 모든 가능한 입체이성질체를 포함하고, 라세미 화합물뿐만 아니라 개별 거울상이성질체(거울상이성질적인 순수 화합물), 개별 부분입체이성질체(부분입체이성질적인 순수 화합물), 및 이들의 비-라세미 혼합물을 포함한다. 화합물이 단일 거울상이성질체로서 요구되는 경우, 이는 당업계에 공지된 바와 같이, 예를 들어, 입체특이적 합성에 의해 수득될 수 있다.
- [0140] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 비-입체형이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 라세미 화합물이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 거울상이성질적인 순수 화합물을 포함하여, 거울상이성질체가 풍부하다(하나의 거울상이성질체가 보다 높은 백분율로 존재함). 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어

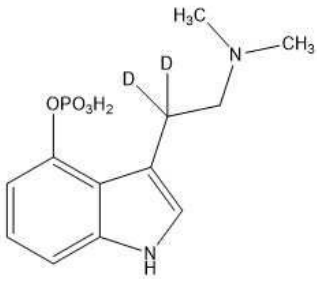
어, 화학식 (I)의 화합물은 단일 부분입체이성질체로서 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공된다. 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공되는 경우, 해당 혼합물은 동일한 혼합물, 또는 특정 부분입체이성질체가 풍부한 혼합물(하나의 부분입체이성질체가 다른 것보다 보다 높은 백분율로 존재함)을 포함할 수 있다.

[0141] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 세로토닌 5-HT₂ 수용체의 작용제이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체의 작용제이다.

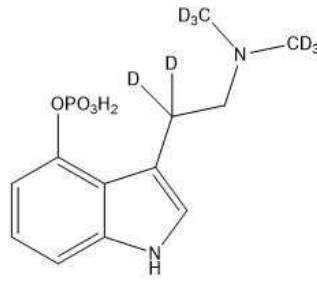
[0142] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



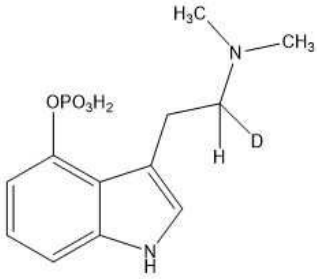
[0143]



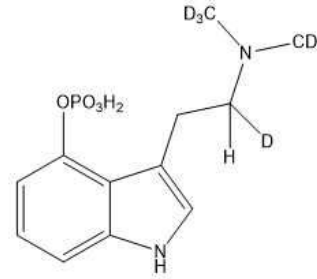
(I-9),



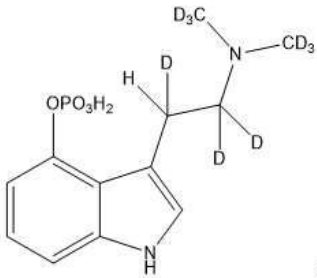
(I-10),



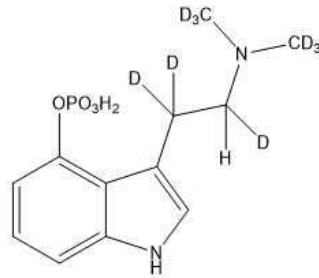
(I-11),



(I-12),



(I-13), 및



(I-14),

[0144]

[0145]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물.

[0146] 표 1은 전술한 식별된 화합물에 대한 화합물 번호, IUPAC 명칭, 및 치환기 목록을 제공한다.

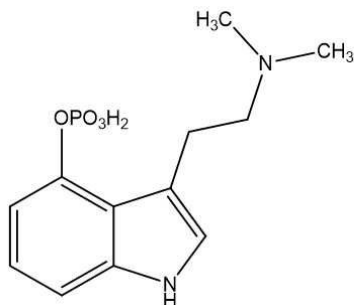
[표 1]

화학식 (I)의 예시적인 화합물

화합물 식별자 및 명칭		화학식 (I)						
		X ₁ ,X ₂	Y ₁ ,Y ₂	R ₂	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈ ,R ₉
I-1	3-(2-(비스(메틸- <i>d</i> ₃)아미노)에틸-1,1,2,2- <i>d</i> ₄)-1H-인돌-4-일-2,5,6,7- <i>d</i> ₄ 이수소화 인산염	D,D	D,D	D	D	D	D	-CD ₃ , -CD ₃
I-2	3-(2-(비스(메틸- <i>d</i> ₃)아미노)에틸-2,2- <i>d</i> ₂)-1H-인돌-4-일-2,5,6,7- <i>d</i> ₄ 이수소화 인산염	D,D	H,H	D	D	D	D	-CD ₃ , -CD ₃
I-3	3-(2-(비스(메틸- <i>d</i> ₃)아미노)에틸-1,1,2,2- <i>d</i> ₄)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	D,D	D,D	H	H	H	H	-CD ₃ , -CD ₃
I-4	3-(2-(비스(메틸- <i>d</i> ₃)아미노)에틸-2,2- <i>d</i> ₂)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	D,D	H,H	H	H	H	H	-CD ₃ , -CD ₃
I-5	3-(2-(디메틸아미노)에틸-1,1,2,2- <i>d</i> ₄)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	D,D	D,D	H	H	H	H	-CH ₃ , -CH ₃
I-6	3-(2-(디메틸아미노)에틸-2,2- <i>d</i> ₂)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	D,D	H,H	H	H	H	H	-CH ₃ , -CH ₃
I-7	3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	H,H	H,H	H	H	H	H	-CH ₃ , -CH ₃
I-8	3-(2-(비스(메틸- <i>d</i> ₃)아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	H,H	H,H	H	H	H	H	-CD ₃ , -CD ₃
I-9	3-(2-(디메틸아미노)에틸-1,1- <i>d</i> ₂)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	H,H	D,D	H	H	H	H	-CH ₃ , -CH ₃
I-10	3-(2-(비스(메틸- <i>d</i> ₃)아미노)에틸-1,1- <i>d</i> ₂)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	H,H	D,D	H	H	H	H	-CD ₃ , -CD ₃
I-11	3-(2-(디메틸아미노)에틸-2- <i>d</i> ₁)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	H,D	H,H	H	H	H	H	-CH ₃ , -CH ₃
I-12	3-(2-(비스(메틸- <i>d</i> ₃)아미노)에틸-2- <i>d</i> ₁)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	H,D	H,H	H	H	H	H	-CD ₃ , -CD ₃
I-13	3-(2-(비스(메틸- <i>d</i> ₃)아미노)에틸-1,2,2- <i>d</i> ₃)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	D,D	H,D	H	H	H	H	-CD ₃ , -CD ₃
I-14	3-(2-(비스(메틸- <i>d</i> ₃)아미노)에틸-1,1,2- <i>d</i> ₃)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염	H,D	D,D	H	H	H	H	-CD ₃ , -CD ₃

[0147]

[0148] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 염은,



[0149]

(I-7), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물이다.

[0150]

일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은, 예를 들어, XRPD 및/또는 mDSC에 의해 결정되는 바와 같은 비정질 형태로 제공된다. 따라서, 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물로부터, 하나 이상의 비정질 형태로 제조될 수 있으며, 본원에 제시된 바와 같은 치료에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(비스(메틸-*d*₃)아미노)에틸-1,1,2,2-*d*₄)-1H-인돌-4-일-2,5,6,7-*d*₄ 이수소화 인산염(I-1)의 비

정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(비스(메틸- d_3)아미노)에틸-2,2- d_2)-1H-인돌-4-일-2,5,6,7- d_4 이수소화 인산염(I-2)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(비스(메틸- d_3)아미노)에틸-1,1,2,2- d_4)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-3)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(비스(메틸- d_3)아미노)에틸-2,2- d_2)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-4)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(디메틸아미노)에틸-1,1,2,2- d_4)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-5)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(디메틸아미노)에틸-2,2- d_2)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-6)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-7)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(비스(메틸- d_3)아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-8)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(디메틸아미노)에틸-1,1- d_2)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-9)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(비스(메틸- d_3)아미노)에틸-1,1- d_2)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-10)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(디메틸아미노)에틸-2- d)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-11)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(비스(메틸- d_3)아미노)에틸-2- d)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-12)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(비스(메틸- d_3)아미노)에틸-1,2,2- d_3)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-13)의 비정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 X-선 분말 회절로 측정 시, 3-(2-(비스(메틸- d_3)아미노)에틸-1,1,2- d_3)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-14)의 비정질 형태이다.

[0151] 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 결정질 형태에 비해 보다 높은 수용해도 및 물에서의 용해 속도의 관점에서 유리할 수 있으며, 이에 따라 신속한 전신 흡수, 보다 높은 생체이용률, 및 보다 양호한 제어/보다 양호한 예측 가능한 치료 개시를 가능하게 한다. 또한, 일부 구현예에서, 예를 들어 고행 분산제(예를 들어, 고행 분자 복합체)로서 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 포함하는 약학적 조성물이 제조될 수 있다. 본원에 개시된 것과 같은 본 개시의 고행 분산제(예를 들어, 고행 분자 복합체)는 불안정하고 결정화되는 경향이 있는 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태를 안정화시키는 작용을 할 수 있다. 따라서, 고행 분산제(예를 들어, 고행 분자 복합체)는, 치료를 필요로 하는 대상체에게, 예를 들어, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 병태 또는 질환의 치료를 위해, 이들 비정질 형태를 안정화시키고 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0152] 또한, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물이 본원에 개시된다. 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 형성하기 위해 사용되는 산은, 1산, 2산, 3산, 4산일 수 있거나, 더 많은 수의 산 기를 함유할 수 있다. 산 기는, 예를 들어, 카복시산, 설폰산, 포스포산, 또는 적어도 하나의 교체 가능한 수소 원자를 함유하는 다른 산성 모이머티일 수 있다. 본원에 개시된 약학적으로 허용가능한 (산 부가) 염의 제조에 사용하기 위한 산의 예는, 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 페닐아세트산, 아실화된 아미노산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 설폰산(예를 들어, 벤젠설폰산, 캄포르설폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-설폰산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-히드록시-에탄설폰산, 메탄설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, p-톨루엔설폰산, 에탄디설폰산, 등), 벤조산 (예를 들어, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 2-아세톡시벤조산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 겐티스산, 등), 붕산, (+)-캄포르산, 신남산, 구연산, 시클람산, 시클로헥산설파산, 도데실설파산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 히드로브롬산, 히드로클로르산, 히드로요오드산, (+)-L-락트산, (-)-D-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, (+)-D-말산, 히드록시말레산, 말론산, (±)-DL-만델산, 이세티온산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 니트릭산, 오르트산, 옥살산, 파모산, 퍼클로르산, 포스포르산, L-피코글루탐산, 사카린산, 숙신산, 설피산, 설파산, 탄닌산, 타르타르산(예를 들어, DL-타르타르산, (+)-L-타르타르산, (-)-D-타르타르산), 티오시안산, 프로피온산, 발레르산, 및 지방산(지방 모노-산 및 디-산, 예를 들어, 아디프(헥사디옥)산, 라우르(도데카노)산, 리놀레산, 미리스트(테트라데카노)산, 카프릭(데칸)산, 스테아르(옥타데카노)산, 올레산, 카프릴(옥탄)산, 팔미트(헥사데세노)산, 세바산, 운데실렌산, 카

프로산, 등).

- [0153] 약학적 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태를 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 방법은:
- [0154] (a) 화학식 (I)의 화합물을 용매 또는 용매의 혼합물에 현탁시키는 단계;
- [0155] (b) 화학식 (I)의 화합물을 산과 접촉시켜 혼합물을 제공하는 단계;
- [0156] (c) 선택적으로, 혼합물을 가열하는 단계;
- [0157] (d) 선택적으로, 혼합물을 냉각시키는 단계; 및
- [0158] (e) 염을 단리하는 단계를 포함한다.
- [0159] 하나 이상의 프로톤 용매, 하나 이상의 비프로톤 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 다양한 용매가 개시된 방법에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 염을 제조하는 방법에 사용된 용매(들)는 프로톤 용매(들)이다. 일부 구현예에서, 염을 제조하는 방법에 사용된 용매는, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 2-부탄올, 아세톤, 부탄올, 디옥산(1,4-디옥산), 물, 테트라히드로푸란(THF), 아세토니트릴(MeCN), 에테르 용매 (예를 들어, t-부틸메틸 에테르(TBME)), 헥산, 헵탄, 옥탄 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 용매는 에탄올이다. 일부 구현예에서, 용매는 1,4-디옥산이다. 일부 구현예에서, 용매는 아세토니트릴이다. 일부 구현예에서, 용매는 테트라히드로푸란이다.
- [0160] 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 제조에 사용하기에 적합한 산은 본원에 기술된 것들을 포함할 수 있다. 산은 히드로클로르산과 같은 무기산, 또는 유기산일 수 있으며, 여기에서 유기산이 바람직하다. 일부 구현예에서, 산은, 아스코르브산, 구연산, 푸마르산, 말레산, 말론산, (-)-L-말산, (+)-L-타르타르산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 벤조산, 살리실산, 숙신산, 옥살산, D-글루쿠론산, 글루타르산, 및 아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기산이다. 일부 구현예에서, 산은, 벤젠설폰산, (+)-L-타르타르산, 푸마르산, 아세트산, 구연산, 말론산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 및 살리실산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기산이며, 여기에서 벤젠설폰산, 숙신산, 및 벤조산이 바람직하다. 일부 구현예에서, 산은 지방산, 예컨대 아디프(헥사디옥)산, 라우르(도데카노)산, 리놀레산, 미리스트(테트라데카노)산, 카프릭(데칸)산, 스테아르(옥타데카노)산, 올레산, 카프릴(옥탄)산, 팔미트(헥사데세노)산, 세바산, 운데실렌산, 카프로산 등이며, 여기에서 아디프(헥사디옥)산, 라우르(도데카노)산, 리놀레산, 미리스트(테트라데카노)산, 카프릭(데칸)산, 스테아르(옥타데카노)산, 올레산, 카프릴(옥탄)산에 대해 특별히 언급된다.
- [0161] 일부 구현예에서, 산의 화학량론적(또는 과화학량론적) 양은 화학식 (I)의 화합물과 접촉된다. 일부 구현예에서, 산의 화학량론적 이하의 양(예를 들어, 0.5 몰 당량)은 화학식 (I)의 화합물과 접촉된다. 예를 들어, 산이 적어도 2개의 산성 프로톤(예를 들어, 2개 이상의 카르복시산 기)을 함유하고, 표적 염이 헤미-산 염인 경우, 해당 산의 화학량론 이하의 양을 사용하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0162] 일부 구현예에서, 혼합물은 냉각 전, 가열, 예를 들어, 환류된다.
- [0163] 일부 구현예에서, 혼합물은 냉각되고 염은 용액으로부터 침전된다. 일부 구현예에서, 염은 결정질 형태로 용액으로부터 침전된다. 일부 구현예에서, 염은 비정질 형태로 용액으로부터 침전된다.
- [0164] 염의 단리는 여과, 데칸화 등과 같은 다양한 공지된 단리 기술로 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 단리 단계는 혼합물을 필터링하는 단계를 포함한다.
- [0165] 단리 후, 추가적인 결정화 및/또는 재결정화 단계 또한, 원하는 경우, 예를 들어 순도, 결정도 등을 증가시키기 위해 선택적으로 수행될 수 있다.
- [0166] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 용매화물의 형태이다. 용매화물 형태의 예는 수화물, 메탄올레이트, 에탄올레이트, 이소프로판올레이트 등을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 여기에서 수화물 및 에탄올레이트가 바람직하다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자로부터 형성될 수 있다. 본원의 화합물의 용매화물은 단리 가능한 용매화물의 형태일 수 있다. 비제한적인 일례에서, 수화물로서, 화합물은 일수화물, 이수화물 등일 수 있다. 본원의 화합물의 용매화물은 또한 용액상 형태를 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시는 본 개시의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체의 용액상 조성물을 제공하며, 이는 용매화물 형태, 바람직하게는 완전히 용매화물 형태이다.

- [0167] 고형 분산제
- [0168] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물, 및 중합체를 포함하는 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)가 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 중합체를 포함하는 고형 분산제가 제공된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 중합체를 포함하는 고형 분자 복합체가 제공된다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물, 및 중합체에 더하여, 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 선택적으로 함유할 수 있다.
- [0169] 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)은 화학식 (I)의 단일 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 또는 용매화물, 또는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 염, 다형체, 입체이성질체, 또는 용매화물의 혼합물을 포함할 수 있다. 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)은 개시된 화합물의 동위이성질체 혼합물로부터 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 대상 화합물은, 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체) 중 존재하는 화학식 (I)의 화합물의 동위원소의 총 중량을 기준으로, 적어도 50 중량%, 적어도 60 중량%, 적어도 70 중량%, 적어도 80 중량%, 적어도 90 중량%, 적어도 95 중량%, 적어도 99 중량%의 순도로 해당 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체) 중 존재할 수 있다. 예를 들어, 대상 화합물로서, 실로시빈 *d*-10(화합물 **I-3**; 3-(2-(비스(메틸-*d*₃)아미노)에틸-1,1,2,2-*d*₄)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염)으로 제형화된 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 대상 화합물의 동위이성질체, 예를 들어, 실로시빈 *d*-9, 실로시빈 *d*-8 등, 또는 이의 염 형태, 다형체, 입체이성질체, 용매화물, 또는 혼합물을 추가로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 화합물의 다른 동위이성질체가 실질적으로 없으며, 예를 들어, 고형 분산제는 화합물의 다른 동위이성질체를 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 또는 0.5 몰% 미만으로 갖는다.
- [0170] 일부 구현예에서, 중수소를 갖는 화합물 내의 임의의 위치는, 해당 중수소의 부위에서 적어도 10 원자%, 적어도 20 원자%, 적어도 25 원자%, 적어도 30 원자%, 적어도 40 원자%, 적어도 45 원자%, 적어도 50 원자%, 적어도 60 원자%, 적어도 70 원자%, 적어도 80 원자%, 적어도 90 원자%, 적어도 95 원자%, 적어도 99 원자%의 최소 중수소 혼입을 갖는다.
- [0171] 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 본 개시의 거울상이성질적 순수 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 화합물의 라세미 혼합물과 함께 제형화될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 화학식 (I)의 라세미 화합물은 이성질체 중 하나의 몰비(약 48 내지 약 52 몰%, 또는 약 1:1 비율)에 기초하여 약 50%의 R- 및 S-입체이성질체를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는, R- 및 S-입체이성질체의 별도로 생산된 화합물을 대략 동일한 몰비(예를 들어, 약 48 내지 52%)로 조합하는 단계로부터 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 R- 및 S-입체이성질체의 별도의 화합물의 혼합물을 상이한 비율로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 과량의 (50% 초과) R-거울상이성질체를 함유한다. R/S의 적절한 몰비는 약 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 또는 그 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 과량의 S-거울상이성질체를 함유할 수 있고, 여기에서 R/S에 대해 제공된 비율은 역전될 수 있다. 다른 적절한 양의 R/S가 선택될 수 있다. 예를 들어, R-거울상이성질체는, 예를 들어, 적어도 약 55% 내지 100%, 또는 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 약 95%, 약 98%, 또는 100%의 양으로 풍부하게 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, S-거울상이성질체는, 예를 들어, 적어도 약 55% 내지 100%, 또는 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 약 95%, 약 98%, 또는 100%의 양으로 풍부할 수 있다. 이들 모든 예시적인 구현예 사이의 비율 뿐만 아니라 이들보다 크고 작은 비율 모두가 포함되며, 이는 본 개시의 범위 내에 여전히 있다. 고형 분산제는 라세미이트와 별도의 화학식 (I)의 화합물의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체 또는 용매화물을 함유할 수 있다.
- [0172] 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 결정질 및/또는 비정질 다형체를 포함하여, 화학식 (I)의 화합물의 하나 이상의 다형체와 함께 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 주로 비정질 형태의 화학식 (I)의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물)을 포함한다. 일부 구현예에서, 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 비정질 형태의 화학식 (I)의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물)을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태만이 고형 분산제, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태가 예를 들어 XRPD에 의해 검출되지 않는 고형 분산제 중 존재한다.
- [0173] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체) 중에서, 25°C에서 적어도

3주 동안, 또는 25℃에서 적어도 1개월 동안, 또는 25℃에서 적어도 2개월 동안, 또는 25℃에서 적어도 3개월 동안, 또는 25℃에서 적어도 4개월 동안, 또는 25℃에서 적어도 5개월 동안, 또는 25℃에서 적어도 6개월 동안, 또는 25℃에서 적어도 9개월 동안, 또는 25℃에서 적어도 12개월 동안, 또는 25℃에서 적어도 15개월 동안, 또는 25℃에서 적어도 18개월 동안, 또는 25℃에서 적어도 24개월 동안 안정적이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 고휘 분산제(예를 들어, 고휘 분자 복합체) 내에서, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 2주 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 3주 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 1개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 2개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 3개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 4개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 5개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 6개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 7개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 8개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 9개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 10개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 11개월 보관 동안, 또는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 적어도 12개월 보관 동안, 주로 비정질 형태가 되도록 고정된다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어 XRPD, mDSC 등으로 결정 시, 조성물 중 존재하는 화합물의 50% 초과, 또는 55% 초과, 또는 60% 초과, 또는 65% 초과, 또는 70% 초과, 또는 75% 초과, 또는 80% 초과, 또는 85% 초과, 또는 90% 초과, 또는 95% 초과, 또는 99% 초과가 비정질 형태가 되도록 고정된다.

[0174] 화학식 (I)의 화합물은, 소정의 특정 조건 하에서 이의 생물학적 활성을 유지하고/하거나 특정 물리적 또는 화학적 특성을 유지하는 화합물의 관점에서, 고휘 분산제(예를 들어, 고휘 분자 복합체) 내에서 안정적일 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은, 특정 기간의 종료 시의 이의 활성이 특정 기간의 시작 시의 화합물의 활성의 적어도 50%, 또는 적어도 60%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 75%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 98%인 경우, 안정적이다. 일부 구현예에서, 비정질 형태의 화학식 (I)의 화합물은, 화합물의 적어도 50%, 또는 적어도 60%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 75%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 85%, 또는 적어도 90%, 또는 적어도 95%, 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99%가 특정 기간의 종료 시 비정질 형태로 남아 있는 경우 안정적이다. 추가의 구현예에서, 화학식 (I)의 비정질 화합물은 표시된 기간 동안 분말 XRD 프로파일에서 임의의 검출 가능한 결정질 피크를 형성하지 않는 경우, 안정적이다. 일부 구현예에서, 특정 기간은 6시간, 12시간, 24시간, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 또는 그 이상, 또는 이들 사이의 임의의 범위이다.

[0175] 일부 구현예에서, 고휘 분산제는, mDSC로 결정 시, 약 110℃, 약 115℃, 약 120℃, 약 125℃, 약 130℃, 약 135℃, 약 140℃로부터, 최대 약 200℃, 최대 약 195℃, 최대 약 190℃, 최대 약 185℃, 최대 약 180℃, 최대 약 175℃, 최대 약 170℃, 최대 약 165℃, 최대 약 160℃, 최대 약 155℃, 최대 약 150℃, 최대 약 145℃까지의 유리 전이(Tg) 개시 온도를 갖는다.

[0176] 일부 구현예에서, 고휘 분산제는 mDSC로 결정 시, 약 0.1, 약 0.15, 약 0.2, 약 0.25, 약 0.3, 약 0.35로부터, 최대 약 0.75, 최대 약 0.70, 최대 약 0.65, 최대 약 0.6, 최대 약 0.55, 최대 약 0.5, 최대 약 0.45, 최대 약 0.4의 열 용량 변화(ΔC_p)를 갖는다.

[0177] 고휘 분산제(예를 들어, 고휘 분자 복합체)를 제조하는 방법 또한 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 비정질 형태는 결정질 물질을 비-결정질 형태, 예를 들어 용융물 또는 용액으로 중간 변환함으로써 제조될 수 있다. 이에 이어서, 비정질 재료는 용융물의 냉각(예를 들어, 쿨링 냉각), 용액으로부터의 급속 침전, 또는 증발 기술, 예를 들어 분무 건조 또는 동결건조에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 비정질 형태는 결정질로부터 비정질 형태로의 직접 고체상 전환, 예를 들어 밀링에 의해 형성된다. 일부 구현예에서, 비정질 형태는 냉동 건조(동결건조), 분무 건조, 탈수, 밀링, 용융 쿨링, 또는 고온 용융 압출에 의해 형성될 수 있다.

[0178] 일부 구현예에서, 비정질 상태는 화학식 (I)의 화합물이 불활성 담체, 예를 들어 중합체에 분자적으로 분산되게 한다. 일부 구현예에서, 이러한 비정질 상태를 얻는 단계는 용매 증발, 분무 건조, 및 용융 압출 중 하나 이상을 포함한다. 용융 압출은 고휘 분산제를 형성하기 위해, 트윈 스크류 압출기를 사용하여 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)을 불활성 담체(예를 들어, 중합체)와 조합할 수 있다. 일반적으로, 트윈 스크류 압출기는 불활성 담체와 활성 성분의 혼합을 용이하게 하도록 가열된다. 일부 구현예에서, 활성 성분(화학식 (I)의 화합물)은 세로토닌 5-HT₂ 수용체의 작용제이다. 일부 구현예에서, 활성 성분(화학식 (I)의 화합물)은 세로토닌 5-

[0185] 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 단일 중합체, 또는 상이한 중합체의 배합물/혼합물로 제형화될 수 있다. 중합체는 선형, 분지형, 또는 가교 결합될 수 있다. 중합체는 단일중합체 또는 공중합체일 수 있다. 일부 구현예에서, 중합체는 단일중합체이다. 일부 구현예에서, 중합체는 공중합체이다. 공중합체는 2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 단량체 종류로 제조될 수 있고, 선형, 블록형, 교번형, 주기형, 통계적/무작위형, 입체블록형, 구배형, 이식편형, 별형, 또는 분지형 공중합체일 수 있다. 일부 구현예에서, 중합체는 합성 중합체이다. 합성 중합체의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: (1) 폴리비닐 아세테이트(PVAc), 폴리비닐 알코올(PVA), 가교결합된 PVP를 포함하는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리비닐 카프로락탐(PVCap) 등과 같은 비닐 중합체; (2) 폴리(아크릴)산, 알킬 아크릴레이트(예를 들어, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트 등)와 같은 아크릴레이트; (3) EUDRAGIT® 유형 공중합체, 폴리(메타크릴)산, 알킬 메타크릴레이트(예를 들어, 메틸메타크릴레이트, 부틸메타크릴레이트, 등), 아미노 메타크릴레이트 공중합체(예를 들어, N,N-디메틸 아미노에틸 메타크릴레이트계), 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트), 등과 같은 메타크릴레이트, 예를 들어 EUDRAGIT® E PO(EPO; N,N-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트-부틸메타크릴레이트계 양이온성 저점도 삼원중합체; 2:1:1; 약 47,000 g/몰의 중량 평균 분자량; 속방형; pH 5.0 초과에서 가용성 및 투과성; Evonik으로부터 입수 가능함) 및 EUDRAGIT® L 100-55(메타크릴산-에틸 아크릴레이트의 음이온성 1:1 공중합체; 서방형; pH 5.5 초과에서 용해됨; Evonik으로부터 입수 가능함); (4) 우레탄; (5) 에스테르; 및 (6) 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 폴리프로필렌 글리콜(PPG)과 같은 산화제.

[0186] 일부 구현예에서, 중합체는 자연 발생 중합체 또는 자연 발생 중합체의 유도체이다. 자연 발생 중합체 또는 자연 발생 중합체의 유도체의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: (1) 키틴, 키토산, 텍스트란, 폴루란, 한천 검, 아라비아 검, 카라야 검, 로커스트 빈 검, 트라가칸스 검, 카라기난, 가티 검, 구아 검, 잔탄 검 및 스크레로글루칸과 같은 다당류; (2) 텍스트린 및 말토텍스트린과 같은 전분; (3) 펙틴과 같은 친수성 콜로이드; (4) 레시틴과 같은 포스파티드; (5) 알긴산암모늄, 나트륨, 칼륨 또는 알긴산 칼슘, 프로필렌 글리콜 알긴산염 등과 같은 알긴산염; (6) 젤라틴; (7) 콜라겐; 및 (8) 에틸 셀룰로오스(EC), 메틸 셀룰로오스(MC), 메틸에틸 셀룰로오스(MEC), 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC)(예를 들어, 크로스카멜로오스 나트륨과 같은 가교 결합된 CMC를 포함함), 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스(CMEC), 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 프로피오네이트(CP), 셀룰로오스 부티레이트(CB), 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염(HPMCAS), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(HPMCAT), 및 에틸히드록시 에틸셀룰로오스(EHEC)와 같은 셀룰로오스 중합체.

[0187] 고형 분산제에 사용되는 중합체는 본원에 기술된 임의의 2개 이상의 중합체(예를 들어, HPMC/PVP)의 배합물일 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 중합체(예를 들어, HPMC) 및 제2 중합체(예를 들어, PVP)를 함유하는 배합된 중합체 시스템이 사용된다. 제1 중합체 대 제2 중합체의 중량비는 일반적으로 적어도 1:99, 적어도 5:95, 적어도 10:90, 적어도 15:85, 적어도 20:80, 적어도 25:75, 적어도 30:70, 적어도 35:65, 적어도 40:60, 적어도 45:55, 적어도 50:50으로부터, 최대 99:1, 최대 95:5, 최대 90:10, 최대 85:15, 최대 80:20, 최대 75:25, 최대 70:30, 최대 65:35, 최대 60:40, 최대 55:45까지의 범위이다.

[0188] 고형 분산제에 사용되는 중합체는 본원에 기술된 중합체(예를 들어, 비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트의 공중합체, 코포비돈 또는 PVP-VAc), 아미노메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜-폴리비닐 아세테이트-폴리비닐카프로락탐계 이식편 공중합체(PVAc-PVCap-PEG), 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트 공중합체 등)를 구성하는 임의의 2개 이상의 단량체 종의 공중합체일 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 단량체(예를 들어, 비닐 피롤리돈, VP) 및 제2 단량체(예를 들어, 비닐 아세테이트(VAc))로부터 유래된 공중합체가 사용된다. 중합체 중 제1 단량체 대 제2 단량체의 중량비는 일반적으로 적어도 1:99, 적어도 5:95, 적어도 10:90, 적어도 15:85, 적어도 20:80, 적어도 25:75, 적어도 30:70, 적어도 35:65, 적어도 40:60, 적어도 45:55, 적어도 50:50으로부터, 최대 99:1, 최대 95:5, 최대 90:10, 최대 85:15, 최대 80:20, 최대 75:25, 최대 70:30, 최대 65:35, 최대 60:40, 최대 55:45까지의 범위이다. 예시적인 공중합체는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다: EUDRAGIT® 유형 공중합체, KOLLIDON® VA 64(VP:VAc의 60:40 공중합체, 45,000 내지 75,000 g/mol, BASF로부터 입수 가능함) 및 VIVAPHARM® PVP/VA 64(VP:VAc의 6:4 선형 무작위 공중합체, JRS Pharma로부터 입수 가능함).

[0189] 중합체는 비이온성 중합체 또는 이온성 중합체(양이온성, 음이온성, 또는 양이온성 및 음이온성 단량체 유닛의 혼합물을 함유함)일 수 있다. 일부 구현예에서, 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 비이온성 중합체

중 분산된 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 이는 다음을 포함하는 다양한 수단에 의해 달성될 수 있다: (A) 중합체를 용융시키고 화합물 및 선택적으로 임의의 약학적으로 허용가능한 부형제(들)을 중합체 중 용해시키고, 이에 이어서 혼합물을 냉각시키는 단계; 또는, (B) 화학식 (I)의 화합물 및 중합체 둘 모두를, 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 용매(예를 들어, 물, 유기 용매, 또는 이들의 혼합물) 중 용해시키고, 예를 들어 동결건조, 분무 건조 기술을 통해, 회전 증발기 등에서 용매를 제거/증발시키는 단계. 생성된 고형 분산제는, 비정질 형태를 포함하는, 주로 비정질 형태로 중합체 중 분산된 화학식 (I)의 화합물을 포함할 수 있다.

[0190] 일부 구현예에서, 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 이온성 중합체 중 분산된 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 이러한 고형 분산제는 일부 경우, 화학식 (I)의 화합물의 안정성을 증가시킬 수 있다. 이는 비이온성 중합체 중에서 분산액을 형성하는 데 사용하기 위한 진술한 방법을 포함하는 다양한 수단에 의해 달성될 수 있다. 이온성 중합체는 수성 계에서 pH 의존적 용해도를 갖기 때문에, 화학식 (I)의 화합물 및 중합체의 생성된 고형 분산제는 (예를 들어, 음이온성 중합체가 사용될 경우) 위장 내 낮은 pH에서의 안정성을 위해 제형화될 수 있고, 장 내 더 높은 pH에서 화학식 (I)의 화합물을 방출하도록 제형화될 수 있으며, 반대로, (예를 들어, 양이온성 중합체가 사용될 경우) 높은 pH에서는 안정적이지만, 위장 내 더 낮은 pH에서는 화학식 (I)의 화합물을 방출하도록 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 이온성 중합체를 갖는 이러한 고형 분산제 중의 화학식 (I)의 화합물은 이에 따라 중합체로부터 분리될 능력이 더 적을 수 있고, 중합체에 의해 이의 비정질 형태로 고정될 수 있다. 이러한 이온성 중합체의 예는, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염(HPMCAS), 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 및 메타크릴산 공중합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물을 고정시킬 수 있는 중합체가 사용되며, 중합체는 주로 비정질 형태로 연장된 기간 동안 존재한다.

[0191] 일부 구현예에서, 중합체는 비닐 중합체, 메타크릴레이트, 다당류, 젤라틴, 및 셀룰로오스 중합체, 또는 이의 배합물 또는 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나이다. 일부 구현예에서, 중합체는 젤라틴, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴루란, 본원에 기술된 셀룰로오스 중합체(예를 들어, HPMC, HPMCAS, HPMCP 등), 이들의 배합물 및 공중합체를 포함하는 메타크릴레이트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 (중합체 성분으로서의) 젤라틴 매트릭스 중 분산된 화학식 (I)의 화합물, 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 비환원당(예를 들어, 만니톨) 및/또는 pH 조절제(예를 들어, 수산화나트륨)를 포함하는 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기술된 셀룰로오스 중합체에 의해 형성된 매트릭스 내에 분산된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)를 포함한다. 일부 구현예에서, 셀룰로오스 중합체는 HPMC이다. 일부 구현예에서, 셀룰로오스 중합체는 HPMCAS이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기술된 셀룰로오스 중합체 및 폴리비닐피롤리돈에 의해 형성된 매트릭스 내에 분산된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)를 포함한다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 중합체 성분으로서 HPMC 및 PVP의 배합물을 포함한다.

[0192] 비정질 형태의 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물과 함께 제형화된 개시된 고형 분산제는, 화학식 (I)의 화합물(들)의 비정질 형태가 예측 가능한 약동학적 거동 및 임상 결과에 대해 일관된 용해 동역학을 제공하며, 고형 분산제로부터의 방출 동역학이 적절한 중합체 또는 중합체 배합물의 선택에 의해 조정/제어될 수 있다는 점에서 유리하다. 예를 들어, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염(HPMCAS)의 사용은 연장 방출 프로파일을 갖는 고형 분산제를 제공할 수 있는 반면, 젤라틴과 같은 다른 중합체의 사용은 속방형/신속 방출 프로파일을 갖는 고형 분산제를 제공하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)는 중합체 성분으로서, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염(HPMCAS)을 포함하며, 이의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: Ashland로부터 입수 가능한, AQUASOLVE™ HPMCAS L, M, 또는 H 등급, 예컨대 AQUASOLVE™ HPMCAS MF(7 내지 11% 아세틸, 10 내지 14% 숙신노일, 21 내지 25% 메톡실, 5 내지 9% 히드록시프로폭시; 20°C에서 물 중 2% 용액으로서 2.4 내지 3.6 mPa·초의 점도; 평균 입자 크기 10 μm 미만); 및 Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.로부터 입수 가능한, AQHCO® AS-MG(9% 아세틸, 11% 숙신노일; 평균 입자 크기 1,000 μm; 용해 pH ≥ 6.0)와 같은 AQOAT® 중합체.

[0193] 또한, 고형 분산제으로부터 화학식 (I)의 화합물의 방출 동역학은 중합체의 적절한 분자량의 선택에 의해 조정/제어될 수 있다. 일부 구현예에서, 고형 분산제는 저점도 등급, 예를 들어, 저 분자량, 예컨대 100,000 g/몰 이하, 90,000 g/몰 이하, 80,000 g/몰 이하, 70,000 g/몰 이하, 60,000 g/몰 이하, 50,000 g/몰 이하, 40,000 g/

몰 이하, 30,000 g/몰 이하, 20,000 g/몰 이하, 15,000 g/몰 이하의 중량 평균 분자량을 갖는 중합체(들)를 포함한다. 일반적으로, 저점도 등급 중합체에 대한 중량 평균 분자량의 하한은, 1,000 g/몰, 2,000 g/몰, 4,000 g/몰, 6,000 g/몰, 8,000 g/몰, 10,000 g/몰, 12,000 g/몰, 14,000 g/몰로부터일 수 있다. 일부 구현예에서, 저 분자량 중합체는 단독으로 또는 중합체 배합물(예를 들어, PVP와 배합됨)로서, 전술한 범위 내의 분자량을 갖는, 저 분자량 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC) 중합체이다. 본원에서 사용될 수 있는 저 분자량 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC) 중합체의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 각각 DuPont로부터 입수 가능한, AFFINISOL™ HPMC HME 15LV(수용성; 100 kDa 미만의 분자량을 갖는 비정질 HPMC 중합체; 0.42 g/cc의 벌크 밀도; 104.49 μm의 D(0.5)), METHOCEL™ E3 LV (2910 치환 유형: 28 내지 30% 메톡시 치환, 7 내지 12% 히드록시프로필 치환; 20°C에서 물 중 2% 용액으로서 4.0 내지 6.0 mPa·초의 점도), METHOCEL™ E6 프리미엄 LV(70,000 내지 80,000 g/몰, 2910 치환 유형: 28 내지 30% 메톡시 치환, 7 내지 12% 히드록시프로필 치환; 20°C에서 물 중 2% 용액으로서 4.8 내지 7.2 mPa·초의 점도), 및 Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.로부터 입수 가능한, PHARMACOAT® 606(2910 치환 유형: 28 내지 30% 메톡시 치환, 7 내지 12% 히드록시프로필 치환; 20°C에서 물 중 2% 용액으로서 6.0 mPa·초의 점도). 본원에서 사용될 수 있는 PVP 중합체의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 각각 BASF로부터 입수 가능한 KOLLIDON® 12PF(2,500 g/몰의 중량 평균 분자량; 400 내지 600 g/L의 벌크 밀도; 35 μm ± 5 μm의 D(0.5)), 및 KOLLIDON® 30(PVP K-30으로도 지칭됨, 44,000 내지 54,000 g/몰의 중량 평균 분자량을 갖는 비정질, 수용성 폴리비닐피롤리돈)을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 저 분자량 중합체의 선택은 화학식 (I)의 화합물의 즉시 방출 또는 신속 방출에 적합한 고형 분산제를 제공할 수 있다. 예를 들어, 즉시 방출은 투여 후 약 1분 이내에 80 중량% 초과 활성 성분을 방출하는 투여 형태를 지칭할 수 있는 한편, 신속 방출이라는 문구는 투여 후 약 1분 내지 약 5분의 범위에서 80 중량%의 활성 성분의 방출이 발생하는 투여 형태를 지칭할 수 있다. 특정 제조 기술에 한정되지는 않지만, 저 분자량 중합체 또는 중합체 배합물을 포함하는 고형 분산제는 동결 건조 또는 분무 건조 제조 방법에 유리하게 적합할 수 있다.

[0194]

일부 구현예에서, 고형 분산제는 고점도 등급, 예를 들어, 고 분자량, 예컨대 적어도 150,000 g/몰, 적어도 200,000 g/몰, 적어도 250,000 g/몰, 적어도 300,000 g/몰, 적어도 350,000 g/몰, 적어도 400,000 g/몰, 적어도 450,000 g/몰, 적어도 500,000 g/몰, 적어도 550,000 g/몰, 적어도 600,000 g/몰, 적어도 650,000 g/몰, 적어도 700,000 g/몰, 적어도 750,000 g/몰, 적어도 800,000 g/몰, 적어도 850,000 g/몰, 적어도 900,000 g/몰, 적어도 950,000 g/몰, 적어도 1,000,000 g/몰의 중량 평균 분자량을 갖는 중합체를 포함한다. 고점도 등급 중합체에 대한 분자량의 상한은 특별히 제한되지 않지만, 일반적으로 최대 5,000,000 g/mol, 4,000,000 g/mol, 3,000,000 g/mol, 또는 2,000,000 g/mol이다. 일부 구현예에서, 고 분자량 중합체는 단독으로 또는 중합체 배합물(예를 들어, PVP와 배합됨)로서, 전술한 범위 내의 분자량을 갖는, 고 분자량 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC) 중합체이다. 본원에서 사용될 수 있는 고분자량 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC) 중합체의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 각각 DuPont으로부터 입수 가능한, AFFINISOL™ HPMC HME 100LV 또는 HPMC HME 4M; 각각 Colorcon, Inc.로부터 입수 가능한, METHOCEL™ K100LV(164,000 g/mol), METHOCEL™ K4M(400,000 g/mol), METHOCEL™ K15M(575,000 g/mol); 각각 Ashland로부터 입수 가능한, BENECEL™ K35M Pharm(2208 치환 유형; 675,000 g/mol) 및 BENECEL™ K100LV PH PRM(2208 치환 유형; 164,000 g/mol). 고분자량 중합체 또는 중합체 배합물은 속방형 또는 서방형 투여 형태에 적합한 고형 분산제를 제공할 수 있지만, 예를 들어 10분, 20분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 또는 그 사이의 임의의 범위와 같은 연장된 기간에 걸쳐 화학식 (I)의 화합물을 방출하는 것이 바람직한 서방형 응용에 특히 적합하다. 예를 들어, 서방형은 활성 성분의 80 중량%의 방출이 투여 후 약 5분 이상, 10분 이상, 15분 이상의 범위에서 발생하는 투여 형태를 지칭할 수 있다. 특정 제조 기술에 한정되지는 않지만, 고 분자량 중합체 또는 중합체 배합물을 포함하는 고형 분산제는 고온 용융 압출, 분무 건조 또는 동결 건조 제조 방법에 유리하게 적합할 수 있다.

[0195]

일부 구현예에서, 약학적 조성물은 젤라틴에 의해 형성된 매트릭스 내에 분산된 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)를 포함한다. 어류 또는 포유류 공급원(예를 들어, 소)으로부터 유래된 젤라틴을 포함하여, 다양한 등급(예를 들어, 다양한 블룸 수) 및 공급원의 젤라틴이 본원에서 사용될 수 있다. 젤라틴의 예는 미국 Ajinomoto로부터 입수 가능한 어류 젤라틴(초미립자)을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)은 비환원당, 예를 들어 만니톨 및/또는

pH 조절제(예를 들어, 수산화나트륨)를 추가로 포함한다. 고휘 분산제(예를 들어, 고휘 분자 복합체) 내의 화학식 (I)의 화합물 대 그 내부의 젤라틴(중합체)의 중량비는 일반적으로 본원에 제시된 범위, 예를 들어, 약 1:9 내지 약 5:5, 약 2:8 내지 약 4:6, 약 3:7 내지 약 3.7:6.3이다.

- [0196] 특정 투여 형태 또는 투여 경로에 적합한 물질을 형성하기 위해, 다양한 선택적인 약학적으로 허용가능한 부형제가 본원에 기술된 바와 같은 고휘 분산제 내로 혼합되거나, 분쇄되거나, 과립화되거나, 그렇지 않으면 혼합될 수 있다. 잠재적으로 유익한 부형제는 일반적으로 다음의 부류에 속할 수 있다: 다른 매트릭스 물질, 충전제, 또는 희석제; 표면 활성제; 약물 착화제 또는 가용화제; 붕해제, 결합제, 윤활제, 및 pH 조절제(예를 들어, 산, 염기, 또는 인산염 또는 구연산염/완충액과 같은 완충액). 고휘 분산제(예를 들어, 고휘 분자 복합체)의 중합체 성분과의 임의의 중첩 정도까지, 고휘 분산제의 일부로서 간주되는 선택적인 부형제는 본원의 고휘 분산제 중 중합체와 별개이고 구별되는 것으로 간주된다.
- [0197] 다른 매트릭스 물질, 충전제 또는 희석제의 예는, 락토오스, 만니톨, 자일리톨, 미정질 셀룰로오스, 및 칼슘 이 인산염을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0198] 표면 활성제의 예는 라우릴 설페이트 나트륨 및 폴리소르베이트 80을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0199] 약물 착화제 또는 가용화제의 예는 카페인, 크산텐, 겐티신산 및 실로빅스트린을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 그리고, 인산나트륨, 천연 아미노산, 아카시아, 콜레스테롤, 디에탄올아민(부가제), 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린 알코올, 모노- 및 디-글리세리드, 모노에탄올아민(부가제), 레시틴, 올레산(부가제), 올레일 알코올(안정화제), 폴리옥시에틸렌 50 스테아레이트, 폴리옥실 35 캐스터 오일, 폴리옥실 40 수소화 캐스터 오일, 폴리옥실 10 올레일 에테르, 폴리옥실 20 세토스테아릴 에테르, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 디아세테이트, 모노스테아레이트, 라우릴 설페이트 나트륨, 스테아레이트 나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 스테아르산, 트로라민, 및 유화 약스를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0200] 붕해제의 예는 전분 자이콜산 나트륨 및 탄산칼슘을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0201] 결합제의 예는 미정질 셀룰로오스 및 당류, 예컨대 수크로오스, 만니톨, 글루코오스, 텍스트로오스, 당밀, 및 락토오스를 포함한다.
- [0202] 윤활제의 예는 마그네슘 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0203] pH 조절제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 구연산, 아세트산, 아스코르브산, 락트산, 아스파르트산, 숙신산, 포스포산 등과 같은 산; 아세테이트 나트륨, 칼륨 아세테이트, 칼슘 옥사이드, 마그네슘 옥사이드, 인산염 트리나트륨, 히드록시드 나트륨, 칼륨 히드록시드, 알루미늄 히드록시드 등과 같은 염기, 및 일반적으로 산 및 전술한 산의 염의 혼합물.
- [0204] 약학적 조성물은, 고휘 분산제(예를 들어, 고휘 분자 복합체)에 더하여, 투여 형태에서 고휘 분산제와 별도의 구별되는 성분으로서, 치료 불활성, 무기 또는 유기 부형제(예를 들어, 약학적으로 허용가능한 부형제)를 선택적으로 포함할 수도 있다. 따라서, 고휘 분산제 내에 분산되는 약학적으로 허용가능한 부형제는, 고휘 분산제 내에서 분산되지는 않지만, 그럼에도 불구하고 약학적 조성물 중 존재하는 약학적으로 허용가능한 부형제와 구별될 수 있으며, 동일한 화학물질, 화합물 또는 물질이 둘 중 하나에 사용될 수 있다. 예시를 위해, 정제 형태의 약학적 조성물은, 화학식 (I)의 화합물 및 중합체로 분산된 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 고휘 분산제로부터 형성된 코어층을 둘러싸거나 샌드위치하는, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 하부층 및 상부층을 함유할 수 있다. 여기서, 하부층 및 상부층의 약학적으로 허용가능한 부형제(들)는 코어층 내에 존재하고 분산된 약학적으로 허용가능한 부형제(들)(고형 분산제 내의 부형제)와 투여 형태의 구별되는 성분으로 간주될 것이다. 또 다른 예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 중합체로 분산된 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 고휘 분산제는 약학적으로 허용가능한 부형제로 코팅될 수 있으며, 여기에서 코팅의 약학적으로 허용가능한 부형제는 고휘 분산제 내에 존재하는 약학적으로 허용가능한 부형제와 별도의 성분이다.
- [0205] "약학적으로 허용가능한 부형제"는 인간과 같은 포유동물에 대한 사용이 미국 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나, 미국 약전 또는 일반적으로 인정되는 다른 약전에 열거된 부형제일 수 있다. 본원에서 용어 "부형제"는 비히클, 희석제, 보조제, 담체, 또는 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)을 함유하는 고휘 분산제가 포유동물에게 투여되도록 제형화되는 데 사용되는 임의의 다른 보조 또는 지지 성분을 지칭한다. 이러한 약학적 부형제는 물 또는 오일과 같은 액체일 수 있으며, 땅콩유, 대두유, 팜유, 참기름 등과 같은 석유, 동

물, 식물, 또는 합성 기원의 것들을 포함한다. 약학적 부형제는 물, 식염수, 검 아카시아, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드 실리카, 우레아 등일 수 있다. 약학적 부형제는, 예를 들어 흡입을 통한 투여를 위한 담체로서 작용하기 위한 하나 이상의 가스를 포함할 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 유허제, 맛마스킹, 착색제, 및 다른 약학적 첨가제가 본원에 제시된 것 중 어느 하나와 같은 기술된 조성물 중 포함될 수 있다. 따라서, 약학적 조성물은 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충제, 코팅제 및 항산화제와 같은 추가 제제와 함께 제형화될 수 있다. 약학적 조성물은 또한 추가적인 치료적 활성 성분 또는 둘 이상의 치료적 활성 성분/중합체 복합체(예를 들어, 고형 분산제, 예를 들어 고형 분자 복합체)를 함유할 수 있다.

[0206] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 히드록시프로필셀룰로오스(HPC)를 함유하는 수성 비히클에 현탁된 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)를 포함한다. 일부 구현예에서, 비히클은 약 2 중량%의 HPC를 함유한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 콜로이드성 이산화규소(실리카)를 포함한다. 일부 구현예에서, 콜로이드성 이산화규소의 첨가는 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)의 안정성을 추가로 개선할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 적어도 약 0.5 중량%의 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.

[0207] 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 하나 이상을 약 0.1 내지 약 1000 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 2 내지 약 100 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 500 mg로 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 단위 투여량 제제 중 화학식 (I)의 화합물의 양(활성 기준)은 특정 적용, 투여 경로, 활성 성분의 효능 등에 따라, 적절한 의학적 판단을 사용하여 적절하다고 여겨지는 전술한 범위 내에서 변경되거나 조정될 수 있다. 필요한 경우, 약학적 조성물은 또한 병용이 가능한 다른 치료제를 함유할 수 있다. 용어 "단위 투여 형태" 또는 "단위 투여량"은 표적 개체에게 단일 투여량으로서 투여하기 위한 투여량으로 활성 약학적 성분(API)의 양으로 제형화된 조성물을 지칭하기 위해 본원에서 사용될 것이다. 단위 투여 형태는 활성 성분의 특성, 적응증, 질병 단계 및 그 자체로 알려진 다양한 다른 요인에 따라, 매일, 매주 또는 매월 투여에 대해 1회, 2회, 3회 또는 임의의 다른 회수로 조정될 수 있다.

[0208] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 경구 및/또는 구강내 투여, 예컨대 구강의 점막 내벽을 통한, 예를 들어 구강내, 설하 및 설하 투여에 적합하다. 구강내 투여 형태는, 예를 들어, 위장관을 통한 경구 투여와 비교 시, 증가된 생체이용률 및 보다 신속한 개시에 있어서, 예를 들어, 구강의 점막 내층을 통해 구강내 투여, 예를 들어 흡착, 설하 및 설하 투여 시, 본원의 화합물의 전-위 흡수를 허용한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 구강분산성 투여 형태(ODF)이다. ODF는 냉동 건조(동결건조), 몰딩, 분무 건조, 대량 압출 또는 압축과 같은 상이한 기술에 의해 제조될 수 있다. 바람직하게는, ODF는 동결건조에 의해 제조된다. ODF는 구강 내에 수용된 후 약 90초, 60초, 30초, 20초, 10초, 5초, 2초 또는 이보다 짧은 시간 내에 구강 내에서 분해되거나 용해되는 고형 투여 형태를 포함한다. 일부 구현예에서, 구강분산성 투여 형태는 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2초 내에, 또는 심지어 1초 내에 구강 내에 분산된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은, 약 30초 이하, 약 20초 이하, 약 10초 이하, 약 5초 이하, 약 2초 이하의 미국 파마코페이아(United States Pharmacopeia(USP)) 분해 시험 <701>에 따른 분해 시간을 갖는, 구강분산성 투여 형태의 형태이다. 예컨대, 서방형으로 적용될 경우, 예를 들어, 2분 이상, 3분 이상, 4분 이상, 5분 이상, 10분 이상, 15분 이상, 20분 이상, 25분 이상, 30분 이상, 45분 이상, 60분 이상, 또는 그 사이의 임의의 범위 이상으로, 미국 파마코페이아(USP) 분해 시험 <701>에 따른 보다 긴 분해 시간을 갖는, 구강분산성 투여 형태가 또한 고려된다.

[0209] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 분해 정제(또는 구강분산성 정제)(ODT) 또는 고속 분산성 정제로도 불리는, 속용성 정제(FDT)의 형태이다. 속용성 정제는 냉동 건조(동결 건조), 몰딩, 분무 건조, 대량 압출 또는 압축과 같은 상이한 기술에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 속용성 정제는 동결건조에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 속용성 정제는 구강 내에 수용된 후, 구강 내에서 약 90초 미만, 약 60초 미만, 약 30초 미만, 약 20초 미만, 약 10초 미만, 약 5초 미만, 또는 약 2초 미만에 분해되는 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 속용성 정제는 구강 내에 수용된 후, 구강 내에서 약 90초 미만, 약 60초 미만, 약 30초 미만, 약 20초 미만, 약 10초 미만, 약 5초 미만, 또는 약 2초 미만에 용해되는 형태를 지칭한다.

[0210] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조된 FDT의 형태이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 FDT는 매트릭스 형성제를 함유하는 약물의 사전 동결된 수성 제형 및 동결 보호제, 보존제, pH 조절제 및 향미제와 같은 다른 부형제로부터 물을 승화시키는 단계에 의해 다공성 매트릭스를 생성함으로써 생성된다. 일부 구현예에서, FDT는 성공적인 제형의 개발을 보장하기 위해 함께 작용하는 동결건조된 매트릭스 시스템의 2개의 성분 프레임워크를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 성분은 수용성 중합체, 예컨대 젤라틴, 텍스트란, 알기네이트 및 말토덱스트린이다. 이러한 성분은 형상을 유지하고 정제에 기계적 강도를 제공한다(결합제). 일부 구현예에서, 제2 성분은

매트릭스-지지/붕해-향상제, 예컨대 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 자일리톨, 미정질 셀룰로오스, 및/또는 칼슘 이인산염이며, 이는 수용성 중합체에 의해 제공된 다공성 프레임워크를 시멘트화함으로써 작용하고, FDT의 붕해를 가속시킨다. 일부 구현예에서, 동결건조된 FDT는 젤라틴 및 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 FDT는 젤라틴, 만니톨, 및 하나 이상의 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제, pH 조절제 등을 포함하며, 여기에서 특히 수산화나트륨이 언급된다. FDT 제형의 비제한적인 예는 Zydis® 경구 분산성 정제(Catalent로부터 입수 가능함)이다. 일부 구현예에서, FDT 제형(예를 들어, Zydis® 경구 분산 정제)은, (a) 하나 이상의 수용성 중합체, 예컨대 젤라틴, (b) 하나 이상의 매트릭스 물질, 충전제, 또는 희석제, 예컨대 만니톨, (c) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 또는 용매화물, 및 (d) 선택적으로 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 및/또는 향미제를 포함하는 고형 분산제를 포함한다. 일부 구현예에서, FDT 제형(예를 들어, Zydis® 경구 분산 정제)은 젤라틴, 만니톨, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 용매화물, 및 수산화나트륨을 포함한다.

[0211] 일부 구현예에서, 동결건조된 FDT는 본원에 기술된 셀룰로오스 중합체(예를 들어, HPMC)를 단독으로 또는 중합체 배합물로서, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈과 함께 포함한다.

[0212] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조된 웨이퍼의 형태이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 수분, 산소 및 광을 배제하는 특수 포장에 의해 장기 보관용으로 보호되는 동결건조된 웨이퍼의 형태이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 웨이퍼는 매트릭스 형성제를 함유하는 약물의 사전 동결된 수성 제형 및 동결 보호제, 보존제, pH 조절제 및 향미제와 같은 다른 부형제로부터 물을 승화시키는 단계에 의해 다공성 매트릭스를 생성함으로써 생성된다. 일부 구현예에서, 동결건조된 웨이퍼는 얇은 수용성 필름 매트릭스를 포함한다. 일부 구현예에서, 웨이퍼는 성공적인 제형의 개발을 보장하기 위해 함께 작용하는 동결건조된 매트릭스 시스템의 2개의 성분 프레임워크를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 성분은, 수용성 중합체, 예컨대 젤라틴, 텍스트란, 알기네이트 및 말토덱스트린이다. 이러한 성분은 형상을 유지하고 정제에 기계적 강도를 제공한다(결합체). 일부 구현예에서, 제2 성분은 매트릭스-지지/붕해-향상제, 예컨대 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 자일리톨, 미정질 셀룰로오스, 및/또는 이인산염 칼슘이며, 이는 수용성 중합체에 의해 제공된 다공성 프레임워크를 시멘트화함으로써 작용하고, 웨이퍼의 붕해를 가속시킨다. 일부 구현예에서, 동결건조된 웨이퍼는 젤라틴 및 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 웨이퍼는 젤라틴, 만니톨, 및 하나 이상의 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제, pH 조절제 등을 포함하며, 여기에서 특히 수산화나트륨이 언급된다. 일부 구현예에서, 동결건조된 웨이퍼는 본원에 기술된 셀룰로오스 중합체(예를 들어, HPMC)를 단독으로 또는 중합체 배합물로서, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈과 함께 포함한다.

[0213] 일부 구현예에서, 웨이퍼는 단층, 이중층 또는 삼중층을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단층 웨이퍼는 중합체, 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물), 및 선택적으로 하나 이상의 부형체의 고형 분산제를 함유한다. 일부 구현예에서, 이중층 웨이퍼는 하나 이상의 부형체, 예컨대 제1 층 내의 가용화제, 및 제2 층 내의 활성 성분 및 중합체를 포함하는 고형 분산제를 함유한다. 이러한 구성은 활성 성분이 부형체와 별개로 저장될 수 있게 하고, 부형체와 활성 성분이 단일 층에 함유된 경우와 비교 시, 활성 성분의 안정성을 증가시키고, 선택적으로 약학적 조성물의 보관 수명을 증가시킬 수 있다. 삼중층 웨이퍼의 경우, 각각의 층은 상이할 수 있거나, 층 중 2개의 층, 예컨대 상부층 및 하부층은 실질적으로 동일한 조성을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 하부층 및 상부층은 활성 성분을 포함하는 고형 분산제를 함유하는 코어층을 둘러싼다. 일부 구현예에서, 하부층 및 상부층은 가용화제와 같은 하나 이상의 부형체를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 하부층과 상부층은 동일한 조성을 갖는다. 대안적으로, 하부층 및 상부층은 상이한 부형체 또는 상이한 양의 동일한 부형체를 함유할 수 있다. 코어층은 통상적으로 중합체(들), 활성 성분으로부터 형성된 고형 분산제를 함유하며, 선택적으로 하나 이상의 부형체를 갖는다.

[0214] 약학적으로 허용가능한 동결보호제의 예는, 수크로오스 및 트레할로스와 같은 이당류, 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린(SBECED) 및 히알루론산과 같은 음이온성 중합체, 및 히드록실화 시클로덱스트린을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0215] 약학적으로 허용가능한 보존제의 예는, 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조에이트 나트륨 및 알코올을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0216] 조성물의 안정성을 추가로 향상시키기 위해 작용할 수 있는 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는 다음을 포함한다: (1) 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 비셀페이트 나트륨, 메타비셀파이트 나트륨, 셀파이드

나트륨 등과 같은, 수용성 향산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성 향산화제; 및 (3) 구연산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 포스포르산 등과 같은 금속 킬레이트제.

[0217] 약학적으로 허용가능한 안정화제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 지방산, 지방 알코올, 알코올, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 알코올, 탄화수소, 소수성 중합체, 수분 흡수 중합체, 글리세롤, 메티오닌, 모노티오글리세롤, 아스코르브산, 구연산, 폴리소르베이트, 아르기닌, 시클로텍스트린, 미정질 셀룰로오스, 변형된 셀룰로오스(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨염), 소르비톨, 및 셀룰로오스 겔.

[0218] 약학적으로 허용가능한 가용화제(또는 용해 보조제)의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 구연산, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 메타크릴산 공중합체 LD, 메틸셀룰로오스, 라우릴 설페이트 나트륨, 폴리옥실 40 스테아레이트, 정제된 셀락, 테히드로아세테이트 나트륨, 푸마르산, DL-말산, L-아스코빌 스테아레이트, L-아스파라긴산, 아디프산, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 카세인, 카세인 나트륨, 카르복시비닐 중합체, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 분말 한천, 구아 검, 숙신산, 코폴리비돈, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 타르타르산, 디옥틸나트륨 설포숙시네이트, 제인(zein), 분말 탈지유, 소르비탄 트리올레에이트, 락트산, 알루미늄 락테이트, 아스코르빌 팔미테이트, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트 숙시네이트, 폴리옥시에틸렌 (105) 폴리옥시프로필렌(5) 글리콜, 폴리옥시에틸렌 수산화 캐스터 오일 60, 폴리옥실 35 캐스터 오일, 폴리(나트륨 4-스티렌설포네이트), 폴리비닐아세탈디에틸아미노 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 말레산, 메타크릴산 공중합체 S, 라우로마크로골, 설페산, 알루미늄 설페이트, 포스포산, 칼슘 이수산화 인산염, 도데실벤젠설포네이트 나트륨, 비닐 피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 라우로일 사르코시네이트 나트륨, 아세틸 트립토판, 메틸 설페이트 나트륨, 에틸 설페이트 나트륨, 부틸 설페이트 나트륨, 옥틸 설페이트 나트륨, 데실 설페이트 나트륨, 테트라데실 설페이트 나트륨, 헥사데실 설페이트 나트륨, 및 옥타데실 설페이트 나트륨.

[0219] 향미제는, 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향미제, 및 기분 좋은 맛 감각 또는 맛 마스킹 효과를 생성하는 화합물의 합성 배합물을 포함한다. 향미제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 아스파르탐, (나트륨, 칼륨 또는 칼슘 사카린과 같은) 사카린, (나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염과 같은) 시클라메이트, 수크랄로스, 아세실팜-K, 타우마틴, 네오히스페리딘, 디히드로칼콘, 암모니아화 글리시리진, 텍스트로스, 말토텍스트린, 프룩토오스, 레볼로오스, 수크로오스, 글루코오스, 야생 오렌지 껍질, 구연산, 타르타르산, 동록유, 페퍼민트 오일, 메틸 살리실레이트, 스피어먼트 오일, 사사프라 오일, 정향 오일, 시나몬, 아네톨, 멘톨, 티몰, 유제놀, 유칼립톨, 레몬, 라임, 및 레몬-라임.

[0220] α -시클로텍스트린, β -시클로텍스트린, γ -시클로텍스트린, 히드록시에틸 β -시클로텍스트린, 히드록시프로필 γ -시클로텍스트린, 황산화 β -시클로텍스트린, 황산화 α -시클로텍스트린, 설포부틸 β -시클로텍스트린과 같은 시클로텍스트린, 또는 다른 가용화된 유도체 또한 본원에 기술된 조성물의 전달을 향상시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

[0221] 본원에 개시된 바와 같은 고휘 분산제 및 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 방출 조절 부형제를 포함하는, 변형된 방출 투여 형태의 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 적절한 변형 방출 투여 비히클은, 친수성 또는 소수성 매트릭스 장치, 수용성 분리층 코팅, 장용 코팅, 삼투압 장치, 다입자 장치, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 부형제를 포함할 수 있다.

[0222] 또한, 본원에 개시된 고휘 분산제 및 장용 코팅 투여 형태로 사용하기 위한 하나 이상의 방출 조절 부형제를 포함하는 장용 코팅 투여 형태의 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 부형제를 포함할 수 있다.

[0223] 또한, 본원에 개시된 고휘 분산제 및 발포성 투여 형태로 사용하기 위한 하나 이상의 방출 조절 부형제를 포함하는 발포성 투여 형태의 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 부형제를 포함할 수 있다.

[0224] 추가적으로, 순간 방출 성분 및 적어도 하나의 지연 방출 성분을 가지며, 약 0.1 내지 약 24시간(예를 들어, 약 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 또는 24시간)의 시간적으로 분리된 적어도 2개의 연속 펄스 형태로 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)의 불연속 방출을 제공할 수 있는 투여 형태의 약학적 조성물이 개시된다. 약학적 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 고휘 분산제, 및 파괴 가능한 반투과성 멤브레인

에 적합한 부형제와 같은 하나 이상의 방출 조절 및 비-방출 조절 부형제를 팽윤성 물질로서 포함한다.

- [0225] 또한, 대상체에게 경구 투여하기 위한 투여 형태의, 본원에 개시된 고형 분산제, 및 화합물, 염 또는 용매화물, 및 알칼리로 부분적으로 중화되고 양이온 교환 용량 및 위액-저항성 외층을 갖는 위액-저항성 중합체 층 물질을 포함하는 중간 반응성 층 내에 포함된 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물이 본원에 개시된다.
- [0226] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 속방형 캡슐의 형태이며, 셀룰로오스, 산화철, 락토오스, 마그네슘 스테아레이트, 및 전분 글리콜레이트 나트륨을 추가로 포함할 수 있다.
- [0227] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 서방형 캡슐의 형태이며, 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 젤라틴, 히프로멜로오스, 산화철, 및 이산화티타늄을 추가로 포함할 수 있다.
- [0228] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 장용 코팅 서방형 정제의 형태이며, 카르나우바 왁스, 크로스포비돈, 디아세틸화 모노글리세리드, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히프로멜로오스 프탈레이트, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 수산화나트륨, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 탈크, 이산화티타늄, 및 황색 페릭 옥사이드를 추가로 포함할 수 있다.
- [0229] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 장용 코팅 서방형 정제의 형태이며, 칼슘 스테아레이트, 크로스포비돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 산화철, 만니톨, 메타크릴산 공중합체, 폴리소르베이트 80, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 카르보네이트 나트륨, 라우릴 설페이트 나트륨, 이산화티타늄, 및 트리에틸 시트레이트를 추가로 포함할 수 있다.
- [0230] 본원에 개시된 약학적 조성물은 한 번에 투여되거나, 일정 간격으로 여러 번 투여될 수 있다. 치료의 정확한 투여량 및 기간은 치료 중인 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 달라질 수 있고, 공지된 시험 프로토콜을 사용하여, 또는 생체 내 또는 시험관 내 시험 또는 진단 데이터로부터 외삽하여 경험적으로 결정될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 임의의 특정 개체에 대해, 특정 투여량 처방은 제형의 투여량을 투여하거나 감독하는 사람의 개별적인 필요성 및 전문적인 판단에 따라 시간 경과에 따라 조정되어야 하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0231] 환자의 병태가 개선되지 않는 경우, 의사의 재량에 따라, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선시키거나 그렇지 않으면 이를 조절하거나 제한하기 위해, 장기간 동안, 즉, 환자의 수명 기간 전체에 걸쳐 투여하는 것을 포함하여, 해당 화합물을 만성적으로 투여할 수 있다.
- [0232] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 재량에 따라, 화합물은 일정 기간 동안 연속적으로 또는 일시적으로 투여되지 않을 수 있다(즉, "휴약기").
- [0233] 환자의 상태가 개선되면, 필요한 경우 유지 투여량을 투여한다. 후속하여, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 증상의 함수로서, 해당 장애의 개선이 유지되는 레벨까지 감소될 수 있다. 그러나, 환자는, 증상의 재발 시 장기적인 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0234] 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 단독으로 투여되거나 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에 개시된 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 경구, 비경구 및 국소 투여를 위한 다양한 투여 형태로 제형화될 수 있다. 약학적 조성물은 또한 지연된-, 연장된-, 장기간의-, 지속적인-, 맥동적인-, 조절된-, 가속된-, 신속한-, 표적화된-, 프로그램-방출된-, 및 위 보유 투여 형태를 포함하는, 변형된 방출 투여 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 당업자에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다(*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 전술함; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone 등 편집, *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126).
- [0235] 본원에 개시된 약학적 조성물 중 어느 하나는, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물, 및 중합체를 포함하는 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)를 포함할 수 있다.
- [0236] A. 경구 투여
- [0237] 본원에 개시된 약학적 조성물은 경구 투여용 고상, 반고상 또는 액상 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 경구 투여는 위(장관) 전달을 포함하며, 예를 들어, 약물을 경구 및 삼키는 것뿐만 아니라 구강의 점막 내벽을 통해, 예를 들어 구강 내, 설하 및 설하 투여를 통해 경구 투여하는 것을 또한 포함한다. 적절한 경구 투여 형태는, 정제, 캡슐, 알약, 트로슈, 로젠, 파스티유, 카세트, 펠릿, 의료용 추잉 검, 파립,

벌크 분말, 발포성 또는 비-발포성 분말 또는 과립, 용액, 유화액, 현탁액, 용액, 웨이퍼, 스프링클, 엘릭서 및 시럽을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 활성 성분(들) 및 중합체(들)를 함유하는 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체) 이외에, 약학적 조성물은, 결합제, 충전제, 희석제, 봉해제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 염료-이동 억제제, 감미제, 및 향미제를 포함하나 이에 한정되지 않는, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다.

[0238] 결합제 또는 과립화제는 타정 후 정제가 온전한 상태를 유지하도록 정제에 응집성을 부여한다. 적절한 결합제 또는 과립화제는: 옥수수 전분, 감자 전분, 및 사전-젤라틴화된 전분(예를 들어, STARCH 1500)과 같은 전분; 젤라틴; 수크로오스, 글루코오스, 텍스트로스, 당밀 및 락토오스와 같은 당류; 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아이리시 모스 추출물, 판와르(Panwar) 검, 가티 검, 이사골(isabgol) 겹질의 점액, 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검(Veegum), 라흐 아라보갈락탄, 분말 트라가칸스, 및 구아 검과 같은 천연 및 합성 검; 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 메틸 셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC)와 같은 셀룰로오스; AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, Pa.)와 같은 미정질 셀룰로오스; 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 충전제는: 탈크, 칼슘 카르보네이트, 미정질 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 실리산, 소르비톨, 전분, 전-젤라틴화 전분, 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 결합제 또는 충전제는 본원에 개시된 약학적 조성물 중 50 내지 약 99 중량%로 존재할 수 있다.

[0239] 적절한 희석제는: 디칼슘 인산염, 칼슘 설페이트, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스, 이노시톨, 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분, 및 분말 설탕을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 만니톨, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스 및 이노시톨과 같은 특정 희석제는, 충분한 양으로 존재할 경우, 일부 압축된 정제에 씹음에 의한 입안에서의 봉해를 허용하는 특성을 부여할 수 있다. 이러한 압축된 정제는 츠어블 정제로서 사용될 수 있다.

[0240] 적절한 봉해제는: 한천; 벤토나이트; 메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스; 목재 생성물; 천연 스펀지; 양이온-교환 수지; 알긴산; 구아 검 및 Veegum HV와 같은 검; 시트러스 펄프; 크로스카멜로오스와 같은 가교 결합된 셀룰로오스; 크로스포비돈과 같은 가교 결합된 중합체; 가교 결합된 전분; 칼슘 카르보네이트; 전분 글리코레이트 나트륨과 같은 미정질 셀룰로오스; 플라크릴린 칼륨; 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분, 및 사전-젤라틴화 전분과 같은 전분; 점토; 알긴(algin); 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 본원에 개시된 약학적 조성물 중 봉해제의 양은 제형의 유형에 따라 상이하며, 당업자가 쉽게 식별할 수 있다. 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 0.5 내지 약 15% 또는 약 1 내지 약 5%의 봉해제를 함유할 수 있다.

[0241] 적절한 윤활제는: 칼슘 스테아레이트; 마그네슘 스테아레이트; 미네랄 오일; 경질 미네랄 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 글리콜; 스테아르산; 나트륨 라우릴 설페이트; 탈크; 땅콩유, 목화씨유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유를 포함하는 수소화 식물성 오일; 징크 스테아레이트; 에틸 올레에이트; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 리코포디움; AEROSIL® 200(W.R. Grace Co., Baltimore, Md.) 및 CAB-O-SIL®(Cabot Co. Boston, Mass.)과 같은 실리카 또는 실리카 겔; 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 0.1 내지 약 5 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다.

[0242] 적합한 활택제는, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, CAB-O-SIL®(Cabot Co. Boston, Mass.), 및 무석면 탈크를 포함한다. 착색제는, 승인된, 인증된, 수용성 FD&C 염료, 및 알루미늄 수화물에 현탁된 수불용성 FD&C 염료, 및 컬러 레이크 및 이들의 혼합물을 포함한다. 컬러 레이크는 수용성 염료를 중금속의 수산화물에 흡착함으로써 생성된 해당 염료의 불용성 형태의 조합이다. 향미제는, 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향미제, 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같은 기분 좋은 맛 감각을 생성하는 화합물의 합성 배합물을 포함한다. 감미제는, 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 시럽, 글리세린, 및 사카린 및 아스파탐과 같은 인공 감미료를 포함한다. 적절한 유화제는, 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트, 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트(TWEEN® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 80(TWEEN® 80), 및 트리에탄올아민 올레에이트를 포함한다. 현탁제 및 분산제는, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 펙틴, 트라가칸트, 비검(Veegum), 아카시아, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 보존제는, 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산 첨가물, 벤조에이트 나트륨 및 알코올을 포함한다. 습윤제는, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 및 폴리옥시에

틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 용매는, 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올, 및 시럽을 포함한다. 유화액에 사용되는 비-수성 액체의 예는 미네랄 오일 및 목화씨 오일을 포함한다. 유기산은 구연산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 비카르보네이트 나트륨 및 카르보네이트 나트륨을 포함한다.

[0243] 다수의 부형제가 동일한 제형 내에서도 다양한 기능을 수행할 수 있음을 이해해야 한다.

[0244] 본원에 개시된 약학적 조성물은 압축된 정제, 정제 분쇄물, 츠어블 로렌지, 신속하게 용해되는 정제, 다중 압축 정제, 또는 장용 코팅 정제, 당-코팅 또는 필름-코팅 정제로서 개시될 수 있다. 장용 코팅 정제는 위산의 작용에 저항하지만 장에서 용해되거나 분해되는 물질로 코팅된 압축 정제이며, 따라서, 활성 성분을 위의 산성 환경으로부터 보호한다. 장용 코팅은, 지방산, 지방, 페닐살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 당-코팅 정제는 당 코팅으로 둘러싸인 압축된 정제이며, 이는 불쾌한 맛 또는 냄새를 커버하고 정제를 산화로부터 보호하는 데 도움이 될 수 있다. 필름-코팅 정제는 수용성 물질의 얇은 층 또는 필름으로 덮인 압축된 정제이다. 필름 코팅제는, 히드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적인 특성을 부여한다. 다중 압축 정제는, 층상 정제, 및 프레스-코팅 또는 건식-코팅 정제를 포함하는, 하나 이상의 압축 사이클에 의해 제조된 압축 정제이다.

[0245] 정제 투여 형태는, 예를 들어, 결합제, 봉해제, 방출 조절 중합체, 운할제, 희석제, 및/또는 착색제를 포함하는, 분말화, 결정질, 또는 과립 형태의 활성 성분을 포함하는 고형 분산제로부터, 단독으로 또는 본원에 기술된 하나 이상의 담체 또는 부형제와 조합하여 제조될 수 있다. 향미제 및 감미제는 츠어블 정제 및 로렌지의 제형에 특히 유용하다.

[0246] 투여 형태는 속방형(IR) 또는 신속 방출 투여 형태일 수 있으며, 이의 예는 속방형(IR) 정제 또는 속방형(IR) 캡슐을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 중합체 중 분산된 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)을 함유하는 본 개시의 고형 분산제에 더하여, 속방형 또는 신속 방출되도록 구성된 투여 형태는 또한, 활성물의 용해/흡수를 지연시키거나 연장시키지 않도록, 위장 내 환경에서 쉽게 분산, 용해, 그렇지 않으면 파괴되는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 속방형 또는 신속 방출 투여 형태를 위한 약학적으로 허용가능한 부형제의 예는, 결합제/과립화제, 매트릭스 물질, 충전제, 희석제, 봉해제, 분산제, 가용화제, 운할제, 및/또는 성능 조절제를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 속방형 또는 신속 방출(IR) 투여 형태는 다음의 약학적으로 허용가능한 부형제 중 하나 이상을 포함하는 속방형 또는 신속 방출(IR) 정제이다: 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 크로스포비돈 및 스테아릴 푸마레이트 나트륨. 일부 구현예에서, 속방형 또는 신속 방출(IR) 투여 형태는 약학적으로 허용가능한 부형제로서, 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 속방형 또는 신속 방출(IR) 투여 형태는 약학적으로 허용가능한 부형제로서, 만니톨, 크로스포비돈, 및 스테아릴 푸마레이트 나트륨을 포함한다.

[0247] 본원에 개시된 약학적 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 전분, 또는 칼슘 알기네이트로부터 제조될 수 있는 연질 또는 경질 캡슐로서 개시될 수 있다. 건식 충전 캡슐(DFC)로도 알려진 경질 젤라틴 캡슐은 2개의 섹션으로 구성되며, 이 중 하나는 다른 하나 위로 슬립핑함으로써, 활성 성분을 함유하는 고형 분산제를 완전히 둘러싼다. 연질 탄성 캡슐(SEC)은, 글리세린, 소르비톨, 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화되는 젤라틴 셸과 같은 연질의 구형 셸이다. 연질 젤라틴 셸은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적절한 보존제는 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 것들이다. 본원에 개시된 액상, 반고형분, 및 고형분 투여 형태는 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 적절한 액상 및 반고형분 투여 형태는 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일, 또는 중성지방 중의 용액 및 현탁액을 포함한다. 캡슐은 또한 활성 성분의 용해를 변형시키거나 유지하기 위해 당업자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.

[0248] 본원에 개시된 약학적 조성물은 유화액, 용액, 현탁액, 엘릭서 및 시럽을 포함하는 액상 및 반고형분 투여 형태로 개시될 수 있다. 유화액은 2상 시스템이며, 여기에서 하나의 액상은 다른 액상 전체에 걸쳐 작은 소구체의 형태로 분산되고, 이는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 유화액은 약학적으로 허용가능한 비수성 액체 또는 용매, 유화제, 및 보존제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약학적으로 허용가능한 현탁제 및 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알코올성 용액은, 저급 알킬 알데히드의 디(저급 알킬) 아세탈, 예를 들어, 아세트알데히드 디에틸 아세탈과 같은, 약학적으로 허용가능한 아세탈(용어 "저급"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미함); 및 프로필렌 글리콜 및 에탄올과 같은 하나 이상의 히드록실기를 갖는 수-혼화성 용매를 포함한다. 엘릭서는 투명하고, 감미료가 첨가된, 히드로알코올 용액이다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크로오스의 농축된 수용액이며, 보존

제를 함유할 수도 있다. 액상 투여 형태의 경우, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여를 위해 편리하게 측정될 수 있도록, 충분한 양의 약학적으로 허용가능한 액체 담체, 예를 들어 물로 희석될 수 있다.

- [0249] 다른 유용한 액상 및 반고형분 투여 형태는, 본원에 개시된 활성 성분(들)을 함유하는 것, 및 1,2-디메톡시메탄, 디글라임, 트리글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르를 포함하는, 디알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다(여기에서 350, 550, 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭함). 이들 제형은, 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 히드로퀴논, 히드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 포스포산, 메타비설파이트 나트륨, 티오디프로피온산 및 이의 에스테르, 및 디티오카르바메이트와 같은 하나 이상의 항산화제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는: (1) 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 비설파이트 나트륨, 메타비설파이트 나트륨, 설파이드 나트륨 등과 같은, 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성 항산화제; 및 (3) 구연산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 포스포르산 등과 같은 금속 킬레이트제.
- [0250] α -시클로덱스트린, β -시클로덱스트린, γ -시클로덱스트린, 히드록시에틸 β -시클로덱스트린, 히드록시프로필 γ -시클로덱스트린, 황산화 β -시클로덱스트린, 황산화 α -시클로덱스트린, 설포부틸 β -시클로덱스트린과 같은 시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체 또한 본원에 기술된 조성물의 전달을 향상시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.
- [0251] 경구 투여용으로 본원에 개시된 약학적 조성물은 또한 리포솜, 미셀, 미소구체, 또는 나노시스템의 형태로 개시될 수 있다.
- [0252] 본원에 개시된 약학적 조성물은 액상 투여 형태로 재구성되는, 비-발포성 또는 발포성, 과립 및 분말로서 개시될 수 있다. 비-발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는 유기산 및 이산화탄소의 공급원을 포함할 수 있다.
- [0253] 착색제 및 향미제는 전술한 투여 형태 모두에 사용될 수 있다.
- [0254] 본원에 개시된 약학적 조성물은 원하는 치료 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 성분, 또는 드로트레코진- α , 및 히드로코르티손과 같은 원하는 작용을 보충하는 물질과 함께 제형화될 수 있다.
- [0255] B. 비경구 투여
- [0256] 본원에 개시된 약학적 조성물은 국소 또는 전신 투여를 위해 주사, 주입 또는 이식에 의해 비경구 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 비경구 투여는 정맥 내, 동맥 내, 복강 내, 척수 내, 뇌실 내, 요도 내, 흉골 내, 두개 내, 근육 내, 활액 내 및 피하 투여를 포함한다.
- [0257] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 주사 전, 용액, 현탁액, 유화액, 미셀, 리포솜, 미소구체, 나노시스템, 및 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고형분 형태를 포함하는, 비경구 투여에 적합한 임의의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 제약 과학 분야의 숙련자에게 공지된 종래의 방법에 따라 제조될 수 있다 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 전술함).
- [0258] 비경구 투여를 위한 약학적 조성물은, 수성 비히클, 수-혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증강제, 등장성 제제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트제, 극저온보호제, 동결보호제, 증점제, pH 조정제, 및 불활성 가스를 포함하나, 이에 한정되지는 않는, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다.
- [0259] 적절한 수성 비히클은, 물, 식염수, 생리식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 클로라이드 나트륨 주사제, 링거 주사제, 등장성 텍스트로스 주사제, 멸균수 주사제, 텍스트로스 및 락테이트화 링거 주사액을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 비-수성 비히클은, 식물 유래 고정유, 캐스터 오일, 옥수수유, 목화씨유, 올리브유, 땅콩유, 페퍼민트유, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유, 및 코코넛 오일의 중간-사슬 트리글리세리드, 및 야자수 오일을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 수-혼화성 비히클은, 에탄올, 1,3-부탄디올, 액상 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리딘, 디메틸아세트아미드, 및 디메틸설폭시드를 포함하나, 이에 한정되지는

않는다.

- [0260] 적절한 항균제 또는 보존제는, 페놀, 크레졸, 수은류, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-히드록시벤제이트, 티메로살, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 등장성 제제는, 클로라이드 나트륨, 글리세린, 및 텍스트로스를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 완충제는, 인산염 및 시트레이트를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 항산화제는, 비철과이트 및 메타비철과이트 나트륨을 포함하는, 본원에 기술된 것들이다. 적절한 국소 마취제는, 프로카인 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 현탁제 및 분산제는, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 것들이다. 적절한 유화제는, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80, 및 트리에탄올아민 올레이트를 포함하는, 본원에 기술된 것들을 포함한다. 적절한 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 pH 조정제는, 히드록사이드 나트륨, 히드로클로르산, 구연산, 및 락트산을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적합한 착화제는, ca-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린, 히드록시프로필-3-시클로텍스트린, 설포부틸에테르-β-시클로텍스트린, 및 설포부틸에테르 7-0-시클로텍스트린(CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, Kans.)를 포함하는 시클로텍스트린을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0261] 본원에 개시된 약학적 조성물은 단일 투여량 또는 다중 투여량 투여용으로 제형화될 수 있다. 단일 투여량 제형은 앰플, 바이알 또는 주사기로 포장된다. 다중 투여량 비경구 제형은 정균 또는 정진균 농도의 항균제를 함유해야 한다. 모든 비경구 제형은 당업계에 공지되어 실시는 바와 같이 멸균 상태여야 한다.
- [0262] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 용액으로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 사용 전에 비히클과 재구성되는, 동결 건조 분말 및 피하 정제를 포함하는 멸균 건조 가용성 생성물로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 현탁액으로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 사용 전에 비히클과 재구성되는, 멸균 건조 불용성 생성물로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 유화액으로서 개시된다.
- [0263] 약학적 조성물은 이식된 데포로서 투여하기 위한, 현탁액, 고형분, 반-고형분, 또는 요변성 액체로서 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은, 체액에 불용성인 외부 중합체 멤브레인에 의해 둘러싸이지만 약학적 조성물 중의 활성 성분은 이를 통해 확산될 수 있는, 고상 내부 매트릭스 중에 분산된다.
- [0264] 적절한 내부 매트릭스는, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리비닐클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 히드로겔, 콜라겐, 가교 결합된 폴리비닐 알코올, 및 가교 결합된 부분 가수분해 폴리비닐 아세테이트를 포함한다.
- [0265] 적절한 외부 중합체 멤브레인은, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 클로린화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 테르폴리머, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체를 포함한다.
- [0266] C. 국소 투여
- [0267] 본원에 개시된 약학적 조성물은 피부, 오리피스, 또는 점막으로 국소 투여될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 국소 투여는, (내)진피, 결막, 각막 내, 안구 내, 눈 내, 귀, 경피, 비강, 질, 요도, 호흡기 및 직장 투여를 포함한다.
- [0268] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 유화액, 용액, 현탁액, 크림, 젤, 히드로겔, 연고, 분무 분말, 드레싱, 엘릭서, 로션, 현탁액, 탱크제, 페이스트, 발포제, 필름, 에어로졸, 관류제, 분무제, 좌제, 반창고, 피부 패치를 포함하는, 국소 또는 전신 효과를 위한 국소 투여에 적합한 임의의 투약 형태로 제형화될 수 있다. 본원에 개시된 약학적 조성물의 국소 제형은 또한, 리포솜, 미셀, 미소구체, 나노시스템, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0269] 본원에 개시된 국소 제형에 사용하기에 적절한 약학적으로 허용가능한 부형제는, 수성 비히클, 수-혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증강제, 등장성 제제,

완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트제, 침투 증강제, 극저온보호제, 동결보호제, 증점제, 및 불활성 가스를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

- [0270] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은, 활성 성분(들)에 더하여, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다.
- [0271] 분말 및 분무제는, 활성 성분(들)에 더하여, 락토오스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 분무제는 클로로플루오로히드로카본과 같은 통상적인 추진제 및 부탄 및 프로판과 같은 휘발성 미치환 탄화수소를 추가로 함유할 수 있다.
- [0272] 경피 전달 장치(예를 들어, 패치)는 활성 성분(들)의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 부가적인 이점을 갖는다. 즉, 본 개시의 활성 성분(들)(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)을 포함하는 고형 분산제는, 정상 상태 농도로 경피 패치를 통해 투여될 수 있으며, 이에 의해 활성 성분(들)은 시간 경과에 따라 점진적으로 투여되어, 약물 스파이크 및 이와 연관된 이상반응/독성을 피하게 된다.
- [0273] 본원의 경피 패치 투여 형태는 치료 중인 질환/상태, 사용되는 활성 성분(들), 경피 전달 장치의 투과성 및 크기, 방출 기간 등에 따라 다양한 양의 활성 성분(들)과 함께 제형화될 수 있다. 예를 들어, 단위 투여량 제제는, 예를 들어, 특정 응용 및 활성 성분의 효능에 따라, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, to 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 75 mg, 70 mg, 65 mg, 60 mg, 55 mg의 화학식 (I)의 화합물로부터, 그렇지 않으면 적절한 것으로 여겨지는 바와 같이, 가변되거나 조정될 수 있다.
- [0274] 고형 분산제로 제형화된 경피 패치는 독성을 감소시키면서 지속적인 치료 이점을 달성하기 위한 미세 투여에 적합할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 세로토닌성이지만, 정신자극 미만의 농도의 경피 패치를 통해, 예를 들어, 8, 24, 48, 72, 84, 96, 또는 168시간의 기간과 같은 연장된 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.
- [0275] 본 개시의 고형 분산제, 및 임의의 선택적인 약학적으로 허용가능한 부형제(들)에 더하여, 경피 패치는 당업자에게 공지된 바와 같은 감압 접착제 층, 배킹, 및 방출 라이너 중 하나 이상을 포함할 수도 있다.
- [0276] 일부 구현예에서, 고형 분산제는 감압 접착제 층을 형성하는 중합체 매트릭스 내로 직접 용해/분산된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화학식 (I)의 화합물(또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변 이성질체, 또는 용매화물)은 감압 접착제 층을 형성하는 중합체 매트릭스 내에 직접 용해/분산될 수 있으며, 즉, 여기에서 감압 접착제 층은 고형 분산제의 중합체 성분으로서 작용하게 된다. 이러한 경피 패치를 접착제-내-약물(drug-in-adhesive(DIA)) 패치라고 한다. 바람직한 DIA 패치 형태는 활성 성분(들)이 감압 접착제 중합체 매트릭스 전체에 걸쳐 균일하게 분포되는 것이다. 일부 구현예에서, 활성 성분(들)은 감압 접착제 층과 분리된 층 내의 고형 분산제로 제공될 수 있다. 모든 경우, 경피 패치 투여 형태는 피부를 가로지르는 플럭스를 증가시키기 위해, 선택적으로, 담체, 투과제/흡수 증강제, 습윤제 등과 같은 적절한 부형제(들)와 함께 제형화될 수 있다.
- [0277] 담체 제제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 올레산, 운데칸산, 발레르산, 헵탄산, 펠라곤산, 카프르산, 라우르산, 및 에이코사펜타엔산과 같은 C₈-C₂₂ 지방산; 옥탄올, 노난올, 올레일 알코올, 데실 알코올 및 라우릴 알코올과 같은 C₈-C₂₂ 지방 알코올; 에틸 올레레이트, 이소프로필 미리스테이트, 부틸 스테아레이트, 및 메틸 라우레이트와 같은 C₈-C₂₂ 지방산의 저급 알킬 에스테르; 디이소프로필 아디페이트와 같은 C₆-C₂₂ 2산의 디(저급)알킬 에스테르; 글리세릴 모노라우레이트와 같은 C₈-C₂₂ 지방산의 모노글리세리드; 테트라히드로프로필 알코올 폴리에틸렌 글리콜 에테르; 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜; 2-(2-에톡시에톡시)에탄올; 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르; 폴리에틸렌 산화물의 알킬아릴 에테르; 폴리에틸렌 산화물 모노메틸 에테르; 폴리에틸렌 산화물 디메틸 에테르; 글리세롤; 에틸 아세테이트; 아세토아세트 에스테르; N-알킬피롤리돈; α-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린, γ-시클로텍스트린, 또는 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린과 같은 유도체와 같은 시클로텍스트린; 및 리모넨, 리날로올, 미르센, 피넨, 예컨대 α-피넨, 카리오필렌, 시트랄, 유칼립톨 등과 같은 테르펜/테르페노이드; 및 이들의 혼합물.
- [0278] 투과제/흡수 증강제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 도데실메틸설폭시드, 옥틸 메틸 설폭시드, 노닐 메틸 설폭시드, 데실 메틸 설폭시드, 운데실 메틸 설폭시드, 2-히드록시데실 메틸 설폭시드, 2-히드록시-운데실 메틸 설폭시드, 2-히드록시도데실 메틸 설폭시드 등과 같은 설폭시드; 폴록사머, CARBOPOL 및 PEMULEN 중 하나 이상을 갖는 수성상, 이소프로필 팔미테이트 및 PPG-2 미리스틸 에테르 프로피오네이트, 및 레

시틴 중 하나 이상으로 형성된 지질상으로부터 형성된 것들과 같은 계면활성제-레시틴 유기겔(PLO); 올레일올레에이트 및 올레일 알코올과 같은 지방산, 에스테르, 및 알코올; 레볼린산과 같은 케토산; 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르와 같은 글리콜 및 글리콜 에테르; 및 이들의 혼합물.

[0279] 습윤제/결정화 억제제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 폴리비닐피롤리돈-코-비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트, 및 이들의 혼합물.

[0280] 감압 접착제 층은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는 중합체로부터 형성될 수 있다: 아크릴(알킬 아크릴을 포함하는 폴리아크릴레이트), 폴리비닐 아세테이트, 천연 및 합성 고무(예를 들어, 폴리이소부틸렌), 에틸렌비닐 아세테이트 공중합체, 폴리실록산, 폴리우레탄, 가소화된 폴리 에테르 블록 아마이드 공중합체, 가소화된 스티렌-부타디엔 고무 블록 공중합체, 및 이들의 혼합물. 본 발명의 경피 패치에 사용되는 감압 접착제 층은 아크릴 중합체 감압 접착제, 바람직하게는 아크릴 공중합체 감압 접착제로 형성될 수 있다. 아크릴 공중합체 감압 접착제는 다음 중 하나 이상의 공중합체에 의해 수득될 수 있다: 알킬 (메타)아크릴레이트(예를 들어, 2-에틸헥실 아크릴레이트); 아릴 (메트)아크릴레이트; 아릴알킬 (메트)아크릴레이트; 및 히드록시알킬 (메트)아크릴레이트(예를 들어, 히드록시에틸 아크릴레이트, 2-히드록시프로필 아크릴레이트, 3-히드록시프로필 아크릴레이트, 4-히드록시부틸 아크릴레이트, 2-히드록시에틸 메타크릴레이트, 2-히드록시프로필 메타크릴레이트, 3-히드록시프로필 메타크릴레이트, 및 4-히드록시부틸 메타크릴레이트), (메트)아크릴레이트(예를 들어, 아크릴산)를 함유하는 카르복시산, 및 알콕시 (메트)아크릴레이트(예를 들어, 메톡시에틸 아크릴레이트)와 같은 작용기를 갖는 (메트)아크릴레이트; 선택적으로, 하나 이상의 공중합체화가 가능한 단량체(예를 들어, 비닐 피롤리돈, 비닐 아세테이트 등). 아크릴 감압 접착제의 특정 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: DURO-TAK 87-900A, DURO-TAK 87-9301, DURO-TAK 87-4098, DURO-TAK 87-2074, DURO-TAK 87-235A, DURO-TAK 87-2510, DURO-TAK 87-2287, DURO-TAK 87-4287, DURO-TAK 87-2516, DURO-TAK 387-2052, 및 DURO-TAK 87-2677과 같은 DURO-TAK 제품 (Henkel).

[0281] 본 발명의 경피 패치에 사용되는 배킹은 필름, 부직포, 일본 종이, 면 직물, 편직 직물, 직조 직물, 및 부직포 직물과 필름의 적층된 복합체와 같은 가요성 배킹을 포함할 수 있다. 이러한 배킹은 바람직하게는 피부와 밀접하게 접촉할 수 있고 피부의 움직임을 따를 수 있는 부드러운 물질 및 패치의 장기간 사용 후 피부 발진 및 다른 불편함을 억제할 수 있는 물질로 구성된다. 배킹 재료의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌 나프탈레이트, 폴리스티렌, 나일론, 면, 아세테이트 레이온, 레이온, 레이온/폴리에틸렌 테레프탈레이트 복합체 몸체, 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐 알코올, 아크릴 폴리우레탄, 에스테르 폴리우레탄, 에테르 폴리우레탄, 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체, 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체, 스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 공중합체, 스티렌-부타디엔 고무, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 또는 셀로판. 바람직한 배킹은 활성 성분(들)을 흡착하거나 방출하지 않는다. 활성 성분(들)의 흡착 및 방출을 억제하고, 활성 성분(들)의 경피 흡수성을 개선하고, 피부 발진 및 다른 불편함을 억제하기 위해, 배킹은 바람직하게는 전술한 물질로 구성된 하나 이상의 층을 포함하고 수증기 투과성을 갖는다. 배킹의 특정 예는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다: 3M COTRAN 에틸렌 비닐 아세테이트 막 필름 9702, 3M COTRAN 에틸렌 비닐 아세테이트 막 필름 9716, 3M COTRAN 폴리에틸렌 막 필름 9720, 3M COTRAN 에틸렌 비닐 아세테이트 막필름 9728 등과 같은 3M COTRAN 제품.

[0282] 본 발명의 경피 패치에 사용되는 방출 라이너는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다: 방출 코팅으로 처리된 일측 또는 양측을 갖는 폴리에스테르 필름, 방출 코팅으로 처리된 폴리에틸렌 적층된 고품질 종이, 및 방출 코팅으로 처리된 글라스 종이. 방출 코팅은 플루오로중합체, 실리콘, 플루오로실리콘, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 방출 코팅일 수 있다. 방출 라이너는 패키지로부터 경피 패치를 쉽게 꺼내기 위해 불균일한 표면을 가질 수 있다. 방출 라이너의 예는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다: 3M SCOTCHPAK 9744, 3M SCOTCHPAK 9755, 3M SCOTCHPAK 9709, 및 3M SCOTCHPAK 1022와 같은 3M으로부터의 SCOTCHPAK 제품.

[0283] 하나 이상의 자극제(예를 들어, 라우릴 황산 나트륨, 폴록사머, 소르비탄 모노에스테르, 글리세릴 모노올레에이트, 향신료 등)와 함께 세정화된 남용 억제층과 같은 다른 층이 또한 사용될 수 있다.

[0284] 경피 패치 투여 형태를 사용하여 본원에 개시된 방법은, 바람직하게는 최대 168시간의 기간, 예를 들어 2 내지 96시간, 또는 4 내지 72시간, 또는 8 내지 24시간, 또는 10 내지 18시간, 또는 12 내지 14시간과 같은 연장된 기간에 걸쳐 소량의 활성 성분(들)의 전신 전달을 제공한다. 특히, 본 개시의 화학식 (I)의 화합물(들)은 유해하거나 바람직하지 않은 부작용이 회피될 수 있도록 작고, 안정적이고, 일관된 투여량으로 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화학식 (I)의 화합물은 세로토닌성이지만, 정신작용 미만의 농도로 경피 투여된다.

- [0285] 따라서, 중추신경계(CNS) 장애, 심리학적 장애, 또는 자율신경계(ANS)와 같은 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 경피 패치를 통해 본 개시의 고휘 분산제를 투여하는 단계를 포함한다. 여기에서, 화학식 (I)의 화합물은 경피 패치의 중합체 매트릭스로부터 (예를 들어, 감압 접착제 층으로부터 또는 별도의 중합체 층으로부터) 대상체의 피부를 가로질러 대상체의 혈류 내로 확산될 수 있다.
- [0286] 예시적인 접착제-내 약물(DIA) 패치 제형은, 각각 DIA 패치 제형의 총 중량에 기초하여, 5 내지 30 중량%의 화학식 (I)의 화합물(실로시빈, 실로시빈-d₁₀ 등), 5 내지 35 중량%의 중합체/결정화 억제제(예를 들어, HPMC, HPMCAS, 폴리비닐피롤리돈-코-비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트, 등), 30 내지 70 중량%의 감압 접착제(예를 들어, DURO-TAK 387-2052, DURO-TAK 87-2677, 및 DURO-TAK 87-4098), 1 내지 10 중량%의 투과제/흡수 증강제(예를 들어, 올레일레이트, 올레일 알코올, 레볼린산, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 등)을 포함할 수 있지만, 본원의 교시를 고려하여 다양한 변형이 가능하다는 것을 이해해야 한다.
- [0287] 자동 주사 장치는 본원에 개시된 약학적 조성물을 환자에게 전달하기 위한 방법을 제공한다. 본원에 개시된 조성물은 다수의 공지된 장치를 통해 자동 주사 장치를 사용하여 환자에게 투여될 수 있으며, 이의 비제한적인 목록은 경피, 피하 및 근육내 전달을 포함한다.
- [0288] 일부 경피, 피하 또는 근육내 적용에서, 본원에 개시된 조성물은 피부를 통해 흡수된다. 수동 경피 패치 장치는 종종 피부의 외부층에 배치되는 흡수층 또는 막을 포함한다. 막은 일반적으로 조성물을 환자에게 전달하기 위해 피부를 통해 흡수될 수 있게 하는 물질의 투여량을 함유한다. 통상적으로, 피부의 외부층을 통해 쉽게 흡수되는 물질만이 이러한 경피 패치 장치로 전달될 수 있다.
- [0289] 본원에 개시된 다른 자동 주입 장치는 개시된 조성물의 전달을 개선하기 위해 증가된 피부 투과성을 제공하도록 구성된다. 피부 내로, 피부를 가로질러, 또는 근육내로 조성물의 전달을 개선하기 위해 투과성을 증가시키는 데 사용되는 구조의 비제한적인 예는, 일부 실시예에서 본원에 개시된 조성물로 코팅될 수 있는 하나 이상의 마이크로니들의 사용을 포함한다. 대안적으로, 중공형 마이크로니들은 피부의 외부층 아래로 개시된 조성물을 전달하기 위한 유체 채널을 제공하는 데 사용될 수 있다. 본원에 개시된 다른 장치는, 이온토포레시스, 초음파포레시스, 역 이온토포레시스, 또는 이들의 조합에 의한 경피 전달, 및 약물 전달을 용이하게 하기 위해 피부 투과성을 증가시키는 당업계에서 공지된 다른 기술을 포함한다.
- [0290] 약학적 조성물은 또한, 전기천공, 이온삼투요법, 음파요법, 초음파영동, 및 마이크로니들 또는 바늘 없는 주사, 예컨대 POWDERJECT™(Chiron Corp., Emeryville, Calif.), 및 BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, Oreg.)에 의해 국소 투여될 수 있다.
- [0291] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 연고, 크림 및 젤의 형태로 개시될 수 있다. 적절한 연고 비히클은, 예를 들어, 라드, 벤조인화 라드, 올리브 오일, 목화씨 오일, 및 다른 오일, 백색 바셀린을 포함하는, 유성 또는 탄화수소 비히클; 친수성 바셀린, 히드록시스테아린 설페이트, 및 무수 라놀린과 같은 유화성 또는 흡수 비히클; 친수성 연고와 같은 물-착탈가능 비히클; 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수용성 연고 비히클; 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린, 및 스테아린산을 포함하는, 유화액 비히클, 유중수(W/O) 유화액 또는 유중수(O/W) 유화액을 포함한다(전술한 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 참조). 이들 비히클은 연화제이지만 대체적으로 향산화제 및 보존제의 첨가를 필요로 한다.
- [0292] 적절한 크림 베이스는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 크림 비히클은 물-세척가능할 수 있고, 유상, 유화제, 및 수성상을 함유한다. 유상은 "내부" 상이라고도 불리며, 이는 대체적으로 바셀린 및 세틸 또는 스테아릴 알코올과 같은 지방 알코올로 구성된다. 수성상은, 일반적으로, 반드시 그런 것은 아니지만, 부피에서 유상을 초과하고, 대체적으로 습윤제를 함유한다. 크림 제형의 유화제는 비이온성, 음이온성, 양이온성, 또는 양쪽성 계면활성제일 수 있다.
- [0293] 젤은 반고형분, 현탁-유형 시스템이다. 단일-상 젤은 액상 담체 전체에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포된 유기 거대분자를 함유한다. 적합한 겔화제는, 카르보머, 카르복시폴리아킬렌, Carbopol®과 같은 가교 결합된 아크릴산 중합체; 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 및 폴리비닐 알코올과 같은 친수성 중합체; 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 및 메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 중합체; 트라가칸트 및 잔탄 검과 같은 검; 알기네이트 나트륨; 및 젤라틴을 포함한다. 균일한 겔을 제조하기 위해, 알코올 또는 글리세린과 같은

분산제가 첨가될 수 있거나, 겔화제는 분쇄, 기계적 혼합, 및/또는 교반에 의해 분산될 수 있다.

- [0294] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 좌제, 페사리, 부기(bougy), 찜질제 또는 습포제, 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 반창고, 피임제, 연고, 용액, 유화액, 현탁액, 탐폰, 겔, 발포제, 분무제, 또는 관장제의 형태로, 직장 내, 요도 내, 질 내, 또는 질 주위에 투여될 수 있다. 이들 투여 형태는 전술한 Remington의 문헌[The Science and Practice of Pharmacy]에 기술된 바와 같은 종래의 공정을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0295] 직장, 요도 및 질 좌제는 신체 오리피스 내로 삽입하기 위한 고형체이며, 이는 정상적인 온도에서는 고형이지만, 오리피스 내부에서 활성 성분(들)을 방출하도록 신체 온도에서는 용융되거나 연화된다. 직장 및 질 좌제에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는, 본원에 개시된 약학적 조성물과 함께 제형화될 경우, 체온에 근접한 용점을 생성하는, 강화제와 같은 베이스 또는 비히클; 비설파이트 및 메타비설파이트 나트륨을 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 항산화제를 포함한다. 적절한 비히클은, 코코아 버터(테오브로마(theobroma) 오일), 글리세린-젤라틴, 카르보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜), 경랍연고, 파라핀, 백색 및 황색 왁스, 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세리드, 히드로겔, 예컨대 폴리비닐 알코올, 히드록시에틸 메타크릴레이트, 폴리아크릴산의 적절한 혼합물; 글리세린화 젤라틴을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 다양한 비히클의 조합이 사용될 수 있다. 직장 및 질 좌제는 압축 방법 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 직장 및 질 좌제의 일반적인 중량은 약 2 내지 약 3 g이다.
- [0296] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 용액, 현탁액, 연고, 유화액, 겔 형성 용액, 용액용 분말, 겔, 안구 삽입물, 및 임플란트의 형태로 안과 투여될 수 있다.
- [0297] D. 비강 내 및 흡입 투여
- [0298] 본원에 개시된 약학적 조성물은 비강 내 투여되거나 호흡기 흡입에 의해 투여될 수 있다. 약학적 조성물은, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기, 예컨대, 미세한 연무를 생성하기 위한 전기수력학을 사용하는 분무기, 또는 네블라이저를 단독으로 사용하거나, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과 같은 적절한 추진제와 조합하여 전달하기 위한 에어로졸 또는 용액의 형태로 개시될 수 있다. 약학적 조성물은 또한, 단독으로 또는 락토오스 또는 인지질과 같은 불활성 담체와 조합된 취입용 건조 분말; 및 점비액으로 개시될 수 있다. 비강 내 사용을 위해, 분말은 키토산 또는 시클로덱스트린을 포함하는 생체접착제를 포함할 수 있다.
- [0299] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기, 또는 네블라이저에 사용하기 위한 용액 또는 현탁액은, 에탄올, 수성 에탄올, 또는 본원에 개시된 활성 성분의 분산, 가용화 또는 방출 연장을 위한 적절한 대체제, 용매로서의 추진제; 및/또는 소르비탄 트리올레에이트, 올레산, 또는 올리고락트산과 같은 계면활성제를 용매로서 함유하도록 제제화될 수 있다.
- [0300] 투여는 또한 건조 분말 흡입기(DPI)로 수행될 수 있다. 이러한 DPI 장치에서, 고형 분산제 자체는 분말을 형성할 수 있거나, 분말은 고형 분산제의 약학적 조성물 및 추가적인 약학적으로 허용가능한 부형제로부터 형성될 수 있다. 이러한 담체 분말을 제형화하는 데 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, H. Hamishehkar 등의 문헌["The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler", Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems, pp.39-66, (2012).] 참조). 어느 경우든, 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)은, 흡입 시, 폐에서의 수분이 고형 분산제로부터 활성 성분을 방출하여 활성 성분을 전신 흡수에 이용할 수 있도록, 고형 분산제 내에 방출 가능하게 결합된다. 일부 구현예에서, 활성 성분은 건조 분말 흡입기(DPI)를 사용하여 전달된다.
- [0301] DPI는 대체적으로 거친 담체 입자 및 공기역학적 입자 직경이 1 내지 5 μm 로 미분화된 약물 입자의 분말 또는 분말 혼합물로 제형화된다(Iida 등의 문헌["Preparation of dry powder inhalation by surface treatment of lactose carrier particles." Chem Pharm Bull, 2003, 51(1): 1-5] 참조). 담체 입자는 종종 약물 입자 유동성을 개선하는 데 사용되며, 약물 제형 단독에서 관찰되는 투여 정확도를 개선하고 투여 변동성을 최소화하면서 제조 작업 동안의 취급을 용이하게 한다. 담체 입자는, 약물 물질과 호환 가능한, 물리화학적 안정성, 생체적합성 및 생분해성 같은 여러 특성을 가져야 하며, 불활성이고, 이용 가능하고, 경제적이어야 한다. 담체 입자의 선택(함량 및 크기 둘 모두)은 당업자의 범위 내에 있다. 가장 통상적인 담체 입자는 락토오스 또는 다른 당으로 제조되며, α -락토오스 일수화물은 이러한 미립자 담체에 대한 흡입 분야에서 사용되는 가장 통상적인 락토오스 등급이다.
- [0302] 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 50 마이크로미터 이하, 또는 약 10 마이크로미터 이하와 같은, 흡입에 의한

전달에 적절한 크기로 미분화될 수 있다. 이러한 크기의 입자는, 나선형 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노입자를 형성하기 위한 초입계 유체 가공, 고압 균질화, 또는 분무 건조와 같은, 당업자에게 공지된 분쇄 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, DPI 투여에 사용하기 위한 건조 분말은 분무 건조 기술을 사용하여 제조된다.

[0303] 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지는 본원에 개시된 약학적 조성물의 분말 혼합물; 락토오스 또는 전분과 같은 적절한 분말 베이스; 및 1-류신, 만니톨, 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 성능 조절제를 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토오스는 무수물이거나 일수화물의 형태일 수 있다. 다른 적절한 부형제 또는 담체는, 텍스트란, 글루코오스, 말토오스, 소르비톨, 자일리톨, 프룩토오스, 수크로오스, 및 트레할로스를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 흡입/비강 내 투여를 위해 본원에 개시된 약학적 조성물은, 멘톨 및 레보멘톨과 같은 적절한 향미제, 또는 사카린 또는 사카린 나트륨과 같은 감미제를 추가로 포함할 수 있다.

[0304] 국소 투여를 위해 본원에 개시된 약학적 조성물은, 즉방형, 또는 지연, 지속, 펄스, 조절, 표적화 및 프로그램된 방출을 포함하는 변형 방출형이 되도록 제형화될 수 있다.

[0305] E. 변형 방출

[0306] 본원에 개시된 약학적 조성물은 변형 방출 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변형 방출"은 활성 성분(들)의 방출 속도 또는 방출 위치가 동일한 경로로 투여될 때 속방형 투여 형태의 것과 상이한 투여 형태를 지칭한다. 변형 방출 투여 형태의 약학적 조성물은, 매트릭스 조절 방출 장치, 삼투압 조절 방출 장치, 다중입자 조절 방출 장치, 이온 교환 수지, 장용 코팅, 다층 코팅, 미소구체, 리포솜 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지는 않는, 당업자에게 공지된 다양한 변형된 방출 장치 및 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 활성 성분(들)의 방출 속도는 또한 활성 성분(들)의 입자 크기 및 다형성을 변화시킴으로써 변형될 수 있다.

[0307] 1. 매트릭스 조절 방출 장치

[0308] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은 당업자에게 공지된 매트릭스 조절 방출 장치를 사용하여 제조될 수 있다(Takada 등, "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz 편집, Wiley, 1999 참조).

[0309] 일부 구현예에서, 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 합성 중합체, 및 다당류 및 단백질과 같은 자연 발생 중합체 및 유도체를 포함하는, 수-팽윤성, 침식성, 또는 가용성 중합체인 침식성 매트릭스 장치를 사용하여 제형화된다.

[0310] 침식성 매트릭스를 형성하는 데 유용한 물질은, 키틴, 키토산, 텍스트란 및 폴루란; 검 한천, 검 아라빅, 검 카라야, 로커스트 빈 검, 검 트라가칸트, 카라기난, 검 가티, 구아 검, 잔탄 검, 및 스크레로글루칸; 텍스트린 및 말토텍스트린과 같은 전분; 펙틴과 같은 친수성 콜로이드; 레시틴과 같은 포스파티드; 알기네이트; 프로필렌 글리콜 알기네이트; 젤라틴; 콜라겐; 및 셀룰로오스, 예컨대 에틸 셀룰로오스(EC), 메틸에틸 셀룰로오스(MEC), 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC), CMEC, 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 프로피오네이트(CP), 셀룰로오스 부티레이트(CB), 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CAP, CAT, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), HPMCP, HPMCAS, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(HPMCAT), 및 에틸히드록시 에틸셀룰로오스(EHEC); 폴리비닐피롤리돈; 폴리비닐알코올; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리아크릴아미드; 폴리아크릴산; 에트아크릴산 또는 메타크릴산(EUDRAGIT®, Evonik)의 공중합체; 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락티드; L-글루탐산 및 에틸-L-글루타메이트의 공중합체; 분해성 락트산-글리콜산 공중합체; 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산; 및 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 및 (트리메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 단일중합체 및 공중합체와 같은 다른 아크릴산 유도체를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0311] 추가의 구현예에서, 약학적 조성물은 비-침식성 매트릭스 장치와 함께 제형화된다. 활성 성분(들)은 불활성 매트릭스에 용해되거나 분산되고, 일단 투여되면 불활성 매트릭스를 통한 확산에 의해 주로 방출된다. 비-침식성 매트릭스 장치로서 사용하기에 적합한 물질은, 불용성 플라스틱, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 염소계 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 에틸렌

/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 테르폴리머, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 및; 친수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 크로스포비돈, 및 가교 결합된 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트, 및 카나우바 왁스, 미정질 왁스, 및 트리글리세리드와 같은 지방 화합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0312] 매트릭스 조절 방출 시스템에서, 원하는 방출 동역학은, 예를 들어, 사용된 중합체 유형, 중합체 점도, 중합체 및/또는 활성 성분(들)의 입자 크기, 활성 성분(들) 내 중합체의 비율, 및 약학적 조성물 중의 다른 부형제를 통해 조절될 수 있다.

[0313] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 직접 압축, 건식 또는 습식 과립화 후의 압축, 용융 과립화 후의 압축을 포함하는, 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0314] 2. 삼투압 조절 방출 장치

[0315] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 1-챔버 시스템, 2-챔버 시스템, 비대칭 멤브레인 기술 (AMT), 및 압출 코어 시스템(ECS)을 포함하는, 삼투압 조절 방출 장치를 사용하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 장치는 다음과 같은 적어도 2개의 구성요소를 갖는다: (a) 활성 성분(들)을 함유하는 코어; 및 (b) 코어를 캡슐화하는, 적어도 하나의 전달 포트를 갖는 반투과성 멤브레인. 반투과성 멤브레인은, 전달 포트(들)를 통한 압출에 의해 약물 방출을 야기하도록, 사용되는 수성 환경으로부터 코어로의 물 유입을 조절한다.

[0316] 활성 성분(들)에 추가하여, 삼투압 장치의 코어는 선택적으로 삼투압제를 포함하며, 이는 사용 환경으로부터 장치의 코어 내로 물을 운반하기 위한 추진력을 생성한다. "삼투압중합체" 및 "히드로겔"로도 지칭되는, 일 부류의 삼투제 수-팽윤성 친수성 중합체는, 친수성 비닐 및 아크릴 중합체, 다당류, 예컨대 갈습 알기네이트, 폴리 에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리 에틸렌 글리콜(PEG), 폴리 프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴)산, 폴리(메타크릴)산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 가교 결합된 PVP, 폴리비닐 알코올(PVA), PVA/PVP 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트와 같은 소수성 단량체를 갖는 PVA/PVP 공중합체, 큰 PEO 블록을 함유하는 친수성 폴리우레탄, 크로스카멜로오스 나트륨, 카라기난, 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC) 및 카르복시에틸, 셀룰로오스(CEC), 알기네이트 나트륨, 폴리카르보필, 젤라틴, 잔탄 검, 전분 글리콜레이트 나트륨을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0317] 또 다른 부류의 삼투압제는 삼투압원이며, 이는 주변 코팅의 장벽에 걸쳐 삼투압 구배에 영향을 미치도록 물을 침윤시킬 수 있다. 적절한 삼투압원은, 마그네슘 설페이트, 마그네슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 클로라이드 나트륨, 리튬 클로라이드, 칼륨 설페이트, 칼륨 인산염, 카르보네이트 나트륨, 설페이트 나트륨, 리튬 설페이트, 칼륨 클로라이드, 및 설페이트 나트륨과 같은 무기 염; 텍스트로스, 프룩토오스, 글루코스, 이노시톨, 락토오스, 말토오스, 만니톨, 라피노오스, 소르비톨, 수크로오스, 트레할로스, 및 자일리톨과 같은 당류, 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 구연산, 말레산, 세바산, 소르브산, 아디프산, 에데트산, 글루탐산, p-톨루엔설페이트, 숙신산, 및 타르타르산과 같은 유기 산; 우레아; 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0318] 상이한 용해율의 삼투압제의 사용은 활성 성분(들)이 해당 투여 형태로부터 초기에 얼마나 신속하게 전달되는지에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, Mannogeme EZ(SPI Pharma, Lewes, Del.)와 같은 비정질 당류는, 원하는 치료 효과를 신속하게 생성하기 위해 초기 2시간 동안 보다 신속한 전달을 제공하고, 장기간에 걸쳐 원하는 수준의 치료 효과 또는 예방 효과를 유지하기 위해 나머지 양을 점진적으로 그리고 연속적으로 방출하는 데 사용될 수 있다. 이 경우, 활성 성분(들)은 대사되고 배설되는 활성 성분의 양을 대체하도록, 이러한 비율로 방출된다.

[0319] 코어는 또한, 투여 형태의 성능을 향상시키거나 안정성 또는 가공을 촉진하기 위해, 본원에 기술된 바와 같은 매우 다양한 다른 부형제를 포함할 수 있다.

[0320] 반투과성 멤브레인을 형성하는 데 유용한 물질은, 생리학적으로 관련된 pH에서 수-투과성이고 수-불용성이거나, 가교 결합과 같은 화학적 변경에 의해 수-불용성으로 되기 쉬운 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 및 셀룰로오스 유도체를 포함한다. 코팅을 형성하는 데 유용한 적절한 중합체의 예는, 가소

화, 비가소화, 및 강화 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로오스 니트레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CA 에틸 카르바메이트, CAP, CA 메틸 카르바메이트, CA 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트(CAT), CA 디메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카르보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 설포네이트, CA 부틸 설포네이트, CA p-톨루엔 설포네이트, 한천 아세테이트, 아밀로스 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트리아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 로커스트 콩 검의 트리아세테이트, 히드록실화 에틸렌-비닐 아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴)산 및 에스테르 및 폴리-(메타크릴)산 및 에스테르 및 이의 공중합체, 전분, 텍스트란, 텍스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에테르, 폴리설포, 폴리에테르설포, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스를 포함한다.

[0321] 반투과성 멤브레인은 또한, 미국 특허 제5,798,119호에 개시된 바와 같은, 소수성 미세기공 멤브레인일 수 있으며, 여기에서 기공은 실질적으로 가스로 충전되고 수성 매질에 의해 습윤되지 않지만 물 증기에 대해 투과성이다. 이러한 소수성이지만 물-증기 투과성 멤브레인은 통상적으로, 소수성 중합체, 예컨대 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에테르, 폴리설포, 폴리에테르설포, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스로 이루어진다.

[0322] 반투과성 멤브레인 상의 전달 포트(들)는 기계적 또는 레이저 천공에 의해 코팅 후 형성될 수 있다. 전달 포트(들)는 또한 수용성 물질의 플러그의 침식에 의해 또는 코어 내의 압입부 위의 멤브레인의 보다 얇은 부분의 파열에 의해 실시간으로 형성될 수 있다. 또한, 미국 특허 제5,612,059호 및 제5,698,220호에 기술된 유형의 비대칭 멤브레인 코팅의 경우에서와 같이, 전달 포트는 코팅 공정 중 형성될 수 있다.

[0323] 방출된 활성 성분(들)의 총량 및 방출 속도는, 반투과성 멤브레인의 두께 및 다공성, 코어의 조성, 및 전달 포트의 수, 크기 및 위치를 통해 실질적으로 조절될 수 있다.

[0324] 삼투압 조절 방출 투여 형태의 약학적 조성물은, 제형의 성능 또는 가공을 촉진하기 위해 본원에 기술된 바와 같은 추가적인 종래의 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0325] 삼투압 조절 방출 투여 형태는 당업자에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다(*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 전술함; Santus 및 Baker, *J. Controlled Release* 1995, 35, 1-21; Verma 등, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708; Verma 등, *J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27).

[0326] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 AMT 조절 방출형 투여 형태로 제형화되며, 이는 활성 성분(들) 및 다른 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투압 멤브레인을 포함한다. AMT 조절 방출 투여 형태는, 직접 압축, 건식 과립화, 습식 과립화, 및 침지 코팅 방법을 포함하는, 당업자에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0327] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 ESC 조절 방출형 투여 형태로 제형화되며, 이는 활성 성분(들), 중합체(예를 들어, 히드록시에틸 셀룰로오스), 및 선택적으로 다른 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투압 멤브레인을 포함한다.

[0328] 3. 다중입자 조절 방출 장치

[0329] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 직경이 약 10 μm 내지 약 3 mm, 약 50 μm 내지 약 2.5 mm, 또는 약 100 μm 내지 약 1 mm인 다수의 입자, 과립, 또는 펠릿을 포함하는, 다중입자 조절 방출 장치로 제조될 수 있다. 이러한 다중입자는 습식 및 건식 과립화, 압출/구형화, 몰러-압축, 용융-조성, 및 분무-코팅 시드 코어를 포함하는, 당업자에게 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; 및 *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989를 참조한다.

[0330] 본원에 기술된 다른 부형제는 다중입자의 가공 및 형성을 돕기 위해 약학적 조성물과 배합될 수 있다. 생성된 입자는 그 자체가 다중입자 장치를 구성할 수 있거나, 장용 중합체, 수-팽윤성 및 수용성 중합체와 같은 다양한 필름-형성 물질에 의해 코팅될 수 있다. 다중입자는 캡슐 또는 정제로서 추가로 가공될 수 있다.

[0331] 4. 표적화된 전달

- [0332] 본원에 개시된 약학적 조성물은 또한, 리포솜-, 제밀봉된 적혈구-, 및 항체-기반 전달 시스템을 포함하는, 치료될 대상체의 신체의 특정 조직, 수용체, 또는 다른 영역에 대해 표적화되도록 제형화될 수 있다.
- [0333] 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체)를 제조하는 방법
- [0334] 또한, 본원에 개시된 바와 같은 고형 분산제(예를 들어, 고형 분자 복합체) 및 고형 분산제를 포함하는 약학적 조성물(예를 들어, 고형 분자 복합체)을 제조하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 본원에 개시된 바와 같은 중합체로 미세침전될 수 있다. 고형 분산제 또는 약학적 조성물을 제조하는 방법은 당업계에 공지된 수단 중 어느 하나, 예를 들어: 분무 건조; 냉동 건조(동결건조); 용매 제어 침전; pH 제어 침전; 고온 용융 압출; 및 초임계 유체 기술로 이루어질 수 있다. 이들 방법 각각은 이하에서 더욱 상세히 설명된다.
- [0335] 다양한 방법을 사용하여 고형 분산제를 형성한 후, 이는 예를 들어 여과, 수집기에 운반, 원심분리, 세척 등에 의해 당업자에게 공지된 절차에 의해 회수될 수 있다. 회수된 고형 분산제는 (예를 들어, 공기, 오븐, 또는 진공에서) 건조 또는 추가 건조 단계를 거칠 수 있고, 생성된 고형분은 당업계에 공지된 수단에 의해 선택적으로 밀링, 분쇄 또는 미분화될 수 있다. 그런 다음, 고형 분산제의 분말 형태는 그대로 사용될 수 있거나(약학적 조성물로서 그 자체로 사용될 수 있음), 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합되어 약학적 조성물을 형성할 수 있다.
- [0336] 1. 분무 건조
- [0337] 고형 분산제는 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체 이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물), 적합한 중합체(들), 선택적인 약학적으로 허용가능한 부형제, 및 적절한 용매 시스템을 포함할 수 있다. 용매 시스템은 단일 용매 또는 용매의 혼합물일 수 있으며, 낮은 비등점을 갖는 유기 용매(예를 들어, 에탄올, 메탄올, 아세톤, 디클로로메탄(DCM), 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 2-부탄올, 메탄올, 1-프로판올, 프로판-2-올, 아세토니트릴, 클로로포름, 등), 중간/높은 비등점을 갖는 유기 용매를 포함하는 용매(예를 들어, 물, 아세트산, 3-펜타논, 4-메틸-2-펜타논, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드, 등), 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 시스템은 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물이다. 이에 한정되지는 않지만, 액상 혼합물의 고체%의 로딩은 일반적으로 약 0.1 중량%, 약 0.5 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%로부터, 최대 약 5 중량%, 최대 약 4.5 중량%, 최대 약 4 중량%, 최대 약 3.5 중량%, 최대 약 3 중량%, 최대 약 2.5 중량%까지의 범위이다.
- [0338] 분무 건조는 액상 혼합물의 분무화 및 용매의 제거를 통해, 액상 혼합물을 건조된 미립자 형태로 변환하는 공정이다. 분무는, 예를 들어 노즐을 통해 또는 회전 디스크 상에서 수행될 수 있다. 분무 건조에 의해, 용매는, 예를 들어 이의 비등점에 가까운 온도에서 급속 증발에 의해 증발되어, 화학식 (I)의 화합물을 중합체에 의해 형성된 매트릭스에 침전시킨다. 선택적으로, 유동층 건조 또는 진공 건조와 같은 이차 건조 공정을 사용하여 잔류 용매를 약학적으로 허용가능한 수준으로 감소시킬 수 있다.
- [0339] 일반적으로, 분무 건조는 고도로 분산된 액체 혼합물 및 충분한 부피의 고온 공기 또는 가스를 접촉시켜 액적의 증발 및 건조를 생성하는 것을 포함한다. 분무 건조될 액상 혼합물은 선택된 분무 건조 장치를 사용하여 분무될 수 있는 임의의 용액, 현탁액, 거친 현탁액, 슬러리, 콜로이드 분산액, 또는 페이스트일 수 있다. 표준 절차에서, 액상 혼합물은 용매를 증발시키고 건조된 생성물을 수집기(예를 들어, 사이클론 또는 맨브레인 필터 백에 직접적임)로 전달하는 따뜻한 여과된 공기 또는 가스의 흐름 내로 분무된다. 이에 이어서, 소모된 공기는 용매로 배기될 수 있거나, 대안적으로, 소모된 공기는 응축기로 보내져 용매를 포획하고 선택적으로 재활용할 수 있다. 상업적으로 이용 가능한 분무 건조 장치가 분무 건조를 수행하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 시판 분무 건조기는 Buchi Ltd., 및 GEA의 NIRO® 및 PHARMASD™ 분무 건조기에 의해 제조된다(US 2004/0105820; US 2003/0144257 참조). Procept로부터 입수 가능한 PROCEPT 4M8-Trix와 같은 분무 염색기-스프레이 냉각기/응고기 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 압력 노즐, 2-유체 전기음과 노즐, 2-유체 노즐, 3-유체 노즐, 냉각 노즐, 가열 노즐, 초음파 노즐, 또는 회전 분무기가 사용될 수 있다.
- [0340] 분무 건조를 위한 기술 및 방법은 Perry's Chemical Engineering Handbook(제6판., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney 편집), McGraw-Hill book co. (1984); 및 Marshall의 문헌["Atomization and Spray Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954)]에서 찾을 수 있다. 대체적으로, 분무 건조는 약 40°C, 약 45°C, 약 50°C, 약 60°C, 약 70°C로부터, 약 200°C, 약 150°C, 약 100°C, 약 75°C까지의 온도, 예를 들어 약 50°C의 유입구 온도로 수행될 수 있다. 분무 건조는 대체적으로 약 15°C, 약 20°C, 약 25°C로부터, 약 100°C, 약

75℃, 약 50℃, 약 40℃, 약 30℃까지의 온도, 예를 들어 약 27℃의 유출구 온도로 수행될 수 있다.

[0341] 용매의 제거는 선택적으로 후속적인 건조 단계, 예컨대 트레이 건조, 유동층 건조(예를 들어, 약 실온 내지 약 100℃, 예를 들어, 약 60℃), 진공 건조, 마이크로파 건조, 회전 드럼 건조, 또는 이원형 진공 건조(예를 들어, 약 실온 내지 약 100℃, 예를 들어, 약 60℃ 이하)를 포함할 수 있다.

[0342] 유동화 분무 건조 기술 또한 본원에서 사용될 수 있다. 유동화 분무 건조 공정은 분무 건조 및 유동층 건조 기술을 조합한다. 응집된 분말은 합쳐진 유동층 또는 벨트 및 제1 건조 단계 동안 생성된 습윤 분말이 응집체를 형성하는 다단계 공정에 기초하여 수득되며, 이는 다음 단계에서 후-건조되고 냉각된다. 이를 요약하면, 압력 노즐, 2-유체 전기음파 노즐, 2-유체 노즐, 또는 회전 분무기는 액상 혼합물을 유체 베드를 향해 분무 건조기 내로 분무한다. 보다 미세하고 재활용된 물질을 포함하는 응집이 분무 건조기에서 일어나고, 응집된 입자는 베드로 떨어진다. 응집된 입자는 베드에서 추가로 건조될 수 있다. 배기 공기는 루프를 통해 유출되어 분무 구역에서 추가 응집을 야기한다.

[0343] 예로서, 분무 건조기에서, 액상 혼합물은 건조 챔버의 상단에 장착된 분무 노즐로부터 건조 공기 내로 그리고 분무 챔버 아래로 분무된다. 챔버 베이스에 위치된 유동층 내의 습윤 분말의 격렬한 유동화와 사이클론 부착부로부터의 미세물 재활용은 분말 함유 대기에서 발생하는 분무 건조를 생성한다. 생성된 분말화 효과로 인해 더 높은 수분 함량의 입자가 건조 챔버에서 취급될 수 있다. 건조는 더 낮은 분말 및 배기 공기 온도에서 완료될 수 있다. 응집 정도 및 이에 따른 입자 크기 분포는 미세물이 건조 챔버 내로 재도입되는 위치 및 작동 조건을 변경함으로써 영향을 받을 수 있다. 작동 조건을 조정함으로써, 하류에서의 처리에 유리한 특성을 갖는 고품 분산제를 수득할 수 있다.

[0344] 2. 동결건조

[0345] 고품 분산제(예를 들어, 고품 분자 복합체)는 물(및 선택적으로 하나 이상의 공용매), 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물), 적절한 중합체(들)(예를 들어, 젤라틴), 및 임의의 원하는 선택적인 약학적으로 허용가능한 부형제(예를 들어, 만니톨)를 포함하는 수성 제형의 동결건조를 통해 제조될 수 있다.

[0346] 일반적으로, 수용성 중합체 및 임의의 원하는 약학적으로 허용가능한 부형제는 물 및 유기 용매(들)를 포함하는 물 또는 수성 용매 시스템에 용해될 수 있으며, 이의 예는 본원에 제시되어 있다. 성분의 완전한 용해를 보장하기 위해, 원하는 경우, 예를 들어 약 40℃, 약 45℃, 약 50℃, 약 55℃로부터, 약 100℃, 약 90℃, 약 80℃, 약 70℃, 약 60℃까지의 선택적 가열이 사용될 수 있다. 활성 성분을 첨가하기 전 선택적 냉각이 또한 사용될 수 있다. 이에 이어서, 활성 성분은 (예를 들어, 교반, 와류 등을 통해) 수성 혼합물과 혼합될 수 있고, 이어서 pH 조절제(예를 들어, 수산화나트륨 용액)를 사용하여 임의의 원하는 pH 조절이 이루어질 수 있다. 수성 제형은, 원하는 경우, 단위 투여 형태를 생산하기 위해 블리스터 포켓에 충전될 수 있다. 이에 이어서, 예를 들어 액체 질소, 드라이아이스, 또는 극저온 장비를 사용하여 플래시 냉동을 수행할 수 있고, 그런 다음 동결 혼합물은 바람직하게는 감소된 온도(예를 들어, 0℃ 이하, -5℃ 이하, -10℃ 이하, -15℃ 이하)에서 유지되는 동안 저압(진공) 조건을 거칠 수 있다.

[0347] 동결건조에 의해, 용매(물 및 선택적으로 하나 이상의 공용매)는 진공(저 증기압) 하에서 증발되어, 화학식 (I)의 화합물을 중합체(들)에 의해 형성된 매트릭스 및 임의의 선택적인 존재하는 부형제에 침전시킨다.

[0348] 3. 용매 제어 침전

[0349] 용매 제어 침전 공정에서, 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물), 적절한 중합체(들), 및 임의의 원하는 선택적인 약학적으로 허용가능한 부형제는 용매, 예를 들어, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 디메틸 설폭시드(DMSO), N-메틸 피롤리돈(NMP) 등에 용해될 수 있다. 생성된 용액을 적절한 pH(예를 들어, 일부 구현예에서, 3 이하의 pH)로 조정된 물을 포함하는 수성상에 첨가한다. 수성상은 임의의 원하는 온도, 예컨대 약 0℃ 내지 약 7℃, 또는 약 2℃ 내지 약 5℃로 설정될 수 있다. 이는 화학식 (I)의 화합물이 중합체에 의해 형성된 매트릭스에서 미세침전되도록 한다. 미세침전물은 잔류 용매가 해당 용매에 대한 허용 한계 미만으로 떨어질 때까지 수성 매질로 여러 번 세척될 수 있다. 각 용매에 대한 "허용 한계"는 International Conference on Harmonization(ICH) 지침에 따라 결정된다.

[0350] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 유기 용매(예를 들어, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸 설폭시드(DMSO), N-메틸 피롤리돈(NMP) 등) 및 중합체를 포함하는 용액이 형성된다. 예를 들어, 유기 용매

는 20 내지 25°C에서 DMA일 수 있다. 용액은 먼저 화학식 (I)의 화합물을 유기 용매에 용해시킴으로써 형성될 수 있다. 그런 다음, 교반하면서, 중합체를 첨가한다. 혼합물은 선택적으로, 예를 들어 약 50°C 내지 약 110°C, 예를 들어 약 70°C로 가열될 수 있다.

[0351] 수성상은 희석 HCl(예를 들어, 0.01 N HCl)과 같은 산성 수용액일 수 있다. 수성상은 임의의 원하는 온도, 일반적으로 0°C 내지 약 60°C, 또는 5°C 내지 15°C로 설정될 수 있다.

[0352] 수성상은 활성 성분, 중합체, 및 임의의 부형제를 포함하는 용액이 챔버가 작동하는 동안 챔버 내로 투여되는 동안 고전단 혼합기의 혼합 챔버를 통해 순환될 수 있다. 투여는, 예를 들어 기어 펌프, 호스 펌프, 또는 주사기 펌프로 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 혼합 챔버 내로 향하는 인젝터 노즐을 갖는 기어 펌프를 사용하여 달성된다. 혼합 챔버는 회전자 및 고정자를 포함할 수 있다. 회전자 및 고정자는, 예를 들어 각각 하나 또는 2개의 치형부 열을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 회전자 및 고정자 각각은 하나의 열의 치형부를 갖는다. 회전자의 팁 속도는 약 15 내지 약 25 m/초로 설정될 수 있다.

[0353] 혼합 공정 동안, 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물) 및 중합체는 침전되어, 수성-유기 배지에서 고품 분산제의 입자 현탁액을 생성한다. 그런 다음, 현탁액은 고품 분산제의 입자의 입자 크기를 조정하기 위해 분산 유닛을 통해 여러번의 통과를 거칠 수 있다. 그런 다음, 현탁액을 원심분리하고 수성상으로 여러 번 세척하여 유기 용매를 제거한 다음, 순수한 물로 한 번 세척할 수 있다. 그런 다음, 수득된 생성물을 파쇄하고 건조시켜 본 발명의 고품 분산제를 단리할 수 있다. 건조 공정 동안, 필요한 경우, 온도는 화학식 (I)의 화합물의 재결정화를 방지하도록 40°C 미만으로 유지될 수 있다.

[0354] 잠재적으로 유익한 부형제는, 대체적으로 다음의 부류에 해당할 수 있다: 다른 매트릭스 물질 또는 희석제, 표면 활성제, 약물 착화제 또는 가용화제, 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 및 pH 조절제(예를 들어, 산, 염기, 또는 완충액). 다른 매트릭스 물질, 충전제 또는 희석제의 예는, 락토오스, 만니톨, 자일리톨, 미정질 셀룰로오스, 칼슘 이인산염, 및 전분을 포함한다. 표면 활성제의 예는 라우릴 설페이트 나트륨 및 폴리소르베이트 80을 포함한다. 약물 착화제 또는 가용화제의 예는 폴리에틸렌 글리콜, 카페인, 크산텐, 겐티신산 및 실로텍스트린을 포함한다. 붕해제의 예는 전분 지콜레이트 나트륨, 알기네이트 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 메틸 셀룰로오스, 및 크로스카멜로오스 나트륨을 포함한다. 결합제의 예는 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 전분, 및 검, 예컨대 구아 검 및 트라가칸트를 포함한다. 윤활제의 예는 마그네슘 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트를 포함한다. pH 조절제의 예는 구연산, 아세트산, 아스코르브산, 락트산, 아스파르트산, 숙신산, 포스포산 등과 같은 산; 아세테이트 나트륨, 칼륨 아세테이트, 칼슘 옥사이드, 마그네슘 옥사이드, 인산염 트리나트륨, 히드록시드 나트륨, 칼륨 히드록시드, 알루미늄 히드록시드 등과 같은 염기, 및 일반적으로 산 및 전술한 산의 염의 혼합물. 이러한 pH 조절제를 포함하는 것의 적어도 하나의 기능은 약물, 매트릭스 중합체, 또는 둘 모두의 용해 속도를 조절함으로써, 용해 동안 국소 약물 농도를 조절하는 것이다.

[0355] 부형제는 이의 형성 동안 또는 그 후 비정질 고품 분산제 내에 혼입될 수 있다. 전술한 부형제에 더하여, 본원에 개시된 약학적 조성물을 사용하여 적절한 투여 형태(예를 들어, 경구 투여 형태)를 제형화하고 제조하기 위한 당업자에게 공지된 임의의 종래의 물질 및 절차가 사용될 수 있다.

[0356] 4. pH 제어 침전

[0357] pH 제어 침전 공정은 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물), 적절한 중합체(들), 및 임의의 원하는 선택적인 약학적으로 허용가능한 부형제의 미세침전을 포함한다. 이러한 공정에서, 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물), 중합체, 및 임의의 원하는 부형제는 높은 pH에서 용해되고, 용액의 pH를 낮춤으로써 침전되거나, 그 반대일 수 있다.

[0358] 일부 구현예에서, 중합체는 낮은 pH에서 불용성이다. 화학식 (I)의 화합물 및 중합체는 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸 설펝사이드(DMSO), N-메틸 피롤리돈(NMP) 등과 같은 유기 용매 중에 용해된다. 그런 다음, 산을 사용하여 용액의 pH를 낮춘다. 화학식 (I)의 화합물 및 중합체의 용액에 산이 첨가될 수 있거나, 화학식 (I)의 화합물 및 중합체의 용액이 산에 첨가될 수 있거나, 용액 및 산이 동시에 조합되고 혼합될 수 있다. 낮은 pH에서, 화학식 (I)의 화합물 및 중합체 둘 모두는 동시에 침전되어, 중합체에 의해 형성된 매트릭스에 매립된 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 고품 분산제를 생성한다. 그런 다음, 생성된 고품 분산제를 물로 세척하여 유기 용매를 제거하고, 약학적으로 허용가능한 수준으로 건조시킬 수 있다.

[0359] 5. 고온 용융 압출 공정

[0360] 중합체 중 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성

질체, 호변이성질체, 또는 용매화물) 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 부형제의 미세침전은 일부 구현예에서 고온 용융 압출 공정에 의해 달성될 수 있다. 여기에서, 성분은 혼합되고 온도 제어 압출기에 연속적으로 공급되어, 화학식 (I)의 화합물이 용융 중합체 내에 존재하는 임의의 부형제와 함께 분자적으로 분산되게 한다.

[0361] 고온 용융 압출기는 통상적으로 4개의 주요 부분을 포함한다: 스크류의 회전을 제어하는 모터, 스크류(물질의 진단 및 이동의 주요 공급원), 스크류를 수용하고 온도 제어를 제공하는 배럴, 및 압출물의 형상 및 크기를 제어하는 다이(출구 포트). 고휘 분산제(일반적으로 과립형 또는 분말 형태)를 구성하는 원하는 물질은 일반적으로 압출기 스크류가 회전하는 동안 제어된 속도로 압출기 공급 포트 내로 공급된다. 그런 다음, 스크류의 회전 및 배럴 표면에 대한 재료의 마찰을 사용하여 재료를 전방으로 운반한다. 압출기의 유형에 따라, 단일 스크류 또는 트윈 스크류가 카운터 또는 공동 회전 모드에서 작동하는데 사용될 수 있다. 스크류는 원하는 정도의 혼합을 달성하도록 적절히 설계될 수 있다. 일반적으로, 배럴은 스크류 길이 전체에 걸친 각각의 구역에서 온도 조절을 가능하게 하도록 분할된다. 출구 포트(다이 시스템)는 압출물의 형상 및 크기를 제어한다.

[0362] 그런 다음, 생성된 압출물은, 예를 들어 실온으로 냉각되어 압출물 형태의 고휘 분산제를 생성할 수 있으며, 이는 예를 들어 미세 분말로 밀링될 수 있다.

[0363] 6. 초임계 유체 공정

[0364] 이러한 공정에서, 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물), 선택적인 약학적으로 허용가능한 부형제, 및 중합체는 액체 질소 또는 액체 이산화탄소와 같은 초임계 유체에 용해된다. 그런 다음, 초임계 유체는 증발에 의해, 중합체에 의해 형성된 매트릭스 내에 미세침전된 화학식 (I)의 화합물을 남기고 제거된다. 상이한 방법에서, 화학식 (I)의 화합물 및 중합체는 적절한 용매에 용해된다. 그런 다음, 반응매로서 작용하는 초임계 유체에 용액을 분무함으로써 미세침전된 분말이 형성될 수 있다.

[0365] 본 개시의 고휘 분산제(예를 들어, 고휘 분자 복합체)를 제조하는 방법은 전술한 방법에 한정되지 않으며, 당업자에게 공지된 다른 방법, 예를 들어 용액 캐스팅이 또한 사용되어 필름 형태의 고휘 분산제를 제조할 수 있다.

[0366] 전술한 방법 중 어느 하나에서, 화학식 (I)의 화합물이 고휘 분산제 중 비정질 형태로 성공적으로 고정되었는지의 여부(즉, 비정질 고휘 분산제가 형성되었는지 여부)의 결정은 X-선 분말 회절을 포함하는 다양한 수단에 의해 이루어질 수 있다. 또한, 고휘 분산제의 유리 전이 온도는 조절된 DSC를 사용하여 측정될 수 있고, 이는 또한 분산액이 다상 또는 단상인지에 대한 정보를 제공할 수 있다. 단상은 이러한 고정화를 나타낸다.

[0367] 치료적 적용 및 방법

[0368] 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의) 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0369] 또한, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0370] 투여의 투여량 및 빈도(단일 또는 다회 투여)는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다: 투여되는 활성 성분(들); 치료 중인 질환/병태; 투여 경로; 피투여자의 신장, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수, 및 식단; 치료 중인 질환의 증상의 성질 및 정도; 다른 질환 또는 기타 건강 관련 문제의 존재; 병용 치료의 유형; 및 임의의 질환 또는 치료 요법으로 인한 합병증. 다른 치료 요법 또는 치료제가 본원에 개시된 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0371] 인간에서 사용하기 위한 치료적 유효량은 동물 모델로부터 결정할 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 투여량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 인간에서의 투여량은 해당 치료에 대한 반응을 모니터링하고 투여량을 상향 또는 하향 조정함으로써 조정될 수 있다.

[0372] 투여량은 대상체의 요건 및 사용되는 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)에 따라 달라질 수 있다. 본원에 제시된 약학적 조성물의 맥락에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 시간 경과에 따라 대상체에서 유의한 치료 반응을 발휘하기에 충분해야 한다. 투여량의 크기는 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질, 및 정도에 의해서도 결정될 것이다. 일반적으로, 치료는 더 적은 투여량에서 개시되는데, 이는 활성 성분의 최적 투여량 미만이다. 그 후, 투여량은 상황에 따라 최적의 효과에 도달할 때까지 작은 증분만큼씩 증가된다.

[0373] 투여량 및 투여 간격은 치료 중인 특정 임상 적응증에 효과적인 레벨의 화합물이 투여되도록 개별적으로 조정될

수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.

- [0374] 투여 경로는, 경구 경로(예를 들어, 장/위 전달, 구강 내 투여, 예컨대, 혀측, 설측 및 설하 경로), 비경구 경로(예를 들어, 정맥 내, 동맥 내, 복강 내, 경막 내, 심실 내, 요도 내, 흉골 내, 두개 내, 근육 내, 심내막 내, 및 피하 투여), 및 국소 경로(예를 들어, (내)피 내, 결막 내, 각막 내, 안구 내, 눈, 귀, 경피, 비강, 질, 요도, 호흡기, 및 직장 투여), 또는 유의한 치료 반응에 영향을 미치기에 충분한 다른 경로를 포함할 수 있다.
- [0375] 투여는 연속 투여 일정 또는 간헐적 투여 일정을 따를 수 있다. 투여 일정은 사용되는 활성 성분, 치료 중인 병태, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 투여는 1일 1회(QD), 또는 1일중 2회(BID), 1일 3회(TID), 1일 4회(QID) 또는 그 이상으로 하루에 걸쳐 나누어 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 야간(QHS)에 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물/약학적 조성물은 필요에 따라 투여(PRN)될 수 있다. 투여는 또한 주 단위, 예를 들어, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 격주, 또는 건전한 의학적 판단을 사용하여 적절하다고 여겨지는 다른 투여 일정으로 수행될 수 있다.
- [0376] 투여는, 예를 들어, 약동학 및 특정 대상체의 활성 성분 클리어런스/축적에 따라, 연속적(주 7일의 투여) 또는 간헐적일 수 있다. 간헐적인 경우, 일정은, 예를 들어, 1주일 동안 4일의 투여 및 3일의 휴약(휴약일)일 수 있거나, 건전한 의학적 판단을 사용하여 적절하다고 간주되는 임의의 다른 간헐적 투여 일정일 수 있다. 예를 들어, 간헐적 투여는 치료 과정 내에서 단일 투여량의 투여를 포함할 수 있다. 연속적이든 간헐적이든, 투여는, 특정 치료 과정, 일반적으로 적어도 28일 사이클(1개월) 동안 계속되며, 이는 휴약일을 동반하거나 동반하지 않고 반복될 수 있다. 또한, 보다 길거나 보다 짧은 과정, 예컨대 14일, 18일, 21일, 24일, 35일, 42일, 48일 또는 그 이상, 또는 이들 사이의 임의의 범위와 같은 과정이 사용될 수 있다. 과정은 대상체에 따라 휴약일 없이 또는 휴약일을 가지며 반복될 수 있다. 부작용의 존재 여부, 치료에 대한 반응, 환자 편의성 등에 따라 다른 일정이 가능하다.
- [0377] 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물은 독립형 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물은 보조제/병용 요법으로서 사용될 수 있다.
- [0378] 본원에 제공된 교시를 활용하여, 실질적인 독성 또는 불리한 부작용(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 중 어느 하나의 혈장 농도 중 진정제 또는 정신분열제 독성 스파이크로 인해 발생함)을 유발하지 않고, 특정 환자에 의해 나타난 임상 증상을 치료하는 데 전적으로 효과적인, 효과적인 예방적 또는 치료적 치료 요법을 계획할 수 있다. 이러한 계획은 화합물 효능, 방출 동역학, 상대 생체이용률, 환자의 체중, 유해한 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식, 및 선택된 제제의 독성 프로파일과 같은 인자를 고려함으로써 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물) 및 투여 형태를 신중하게 선택하는 것을 포함해야 한다.
- [0379] 본원에 개시된 약학적 조성물의 치료적 유효 투여량은 전술한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있으나, 이는 일반적으로, 수용자의 체중 킬로그램 당, 약 0.00001 mg 내지 약 10 mg, 또는 그 사이의 임의의 범위, 예를 들어, 약 0.00001 mg/kg, 약 0.00005 mg/kg, 약 0.0001 mg/kg, 약 0.0005 mg/kg, 약 0.001 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 10.0 mg/kg의 화학식 (I)의 화합물(활성)의 양으로 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 것이다.
- [0380] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물을 환각제 투여량으로 투여하기 위해 약학적 조성물이 투여될 수 있다. 경구 또는 다른 경우에서의 환각제 투여량은, 화학식 (I)의 화합물(활성)의 약 0.083 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.15 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.25 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.35 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.45 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지, 약 1 mg/kg, 약 0.95 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 0.85 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.65 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.55 mg/kg의 범위일 수 있다. 전술한 바와 같이, 일부 구현예에서는 더 높은 투여량이 사용될 수도 있다. 일부 구현예에서, 환각제 투여량은 경구로 1회 투여되며, 이는 적어도 1주 간격의 반복 투여의 가능성을 갖는다. 일부 경우, 임의의 치료 과정에서 5회 이하의 투여량이 투여된다. 과정은 필요에 따라 휴약일의 유무와 상관없이 반복될 수 있다. 이러한 급성 치료 요법은 심리치료를 동반할 수 있고, 심리치료 전, 심리치료 중, 및/또는 심리치료 후에 있을 수 있다. 이러한 치료는 본원에 개시된 다양한 정신 건강 장애에 적합하며, 이의 예는, 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 불안 장애, 및 물질 사용 장애(예를 들어, 알코올 사용 장애, 아편유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 흡연, 및 코카인

사용 장애)를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

- [0381] 약학적 조성물은, 독성을 감소시키면서, 지속적인 치료 이점을 달성하기 위해, 세로토닌 농도이지만 서브-환각제 농도가 아닌 농도로 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 용매화물을 제공하기 위해 투여될 수 있으며, 따라서 미세투여에 적합할 수 있다. 예를 들어, 경구 투여 시, 서브-환각제 투여를 위한 투여량 범위는, 화학식 (I)의 화합물(활성)의 약 0.00001 mg/kg, 약 0.00005 mg/kg, 약 0.0001 mg/kg, 약 0.0005 mg/kg, 약 0.001 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지, 약 0.083 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.075 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 미만의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 서브-환각제 투여량은 치료 과정(예를 들어, 1개월) 동안 매일 경구 투여된다. 그러나, 서브-환각제 투여에서의 투여 횟수에는 제한이 없으며, 적절하다고 여겨지는 경우 투여는 덜 빈번하거나 더 빈번할 수 있다. 과정은 필요에 따라 휴약일의 유무와 상관없이 반복될 수 있다.
- [0382] 서브-환각제 투여 또한 수행될 수 있으며, 이는 예를 들어, 경피 전달, 피하 투여, 변형되고, 조절되고, 느리거나 서방형인 투여 형태에 의해 수행될 수 있고, 이러한 투여 형태는 선택적으로 원격으로 제어될 수 있는, 데포 투여 형태, 이식물, 패치, 및 펌프, 매트릭스 제어 방출 장치, 삼투압 제어 방출 장치, 다중입자 제어 방출 장치, 이온 교환 수지, 장용 코팅, 다층 코팅, 미소구체, 리포솜, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 여기에서, 투여량은 낮은 경구 투여량과 유사한 혈액 레벨을 달성하게 되지만, 그럼에도 불구하고 서브-환각제가 될 것이다.
- [0383] 예를 들어, 본원에 개시된 다양한 질환 또는 장애(이의 예는 염증, 통증 및 신경염증을 포함하나, 이에 한정되지는 않음)를 만성적으로 치료하기 위해, 서브-환각제 투여량이 사용될 수 있다. 만성적 투여가 장기간에 걸쳐 수행되는 이러한 설정에서, 본 개시에서 제공된 화합물의 안정화된 형태는 보다 더 가치를 갖는다.
- [0384] 본원에서 치료되는 대상체는 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가질 수 있다.
- [0385] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경정신 질환 또는 장애이거나 염증성 질환 또는 장애이다. 일부 구현예에서, 신경정신 질환 또는 장애는 정신분열증 또는 정신분열증의 인지 결핍이 아니다.
- [0386] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는, 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 양극성 장애 및 관련 장애(I형 양극성 장애, II형 양극성 장애, 순환기분 장애를 포함하나 이에 한정되지는 않음), 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 흡연, 및 코카인 사용 장애를 포함하나 이에 한정되지는 않음), 섭식 장애(신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 폭식 장애 등을 포함하나 이에 한정되지 않음), 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉 행동장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 환상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반한 주요 우울 장애, 전형적, 비정형 우울증, 비정형 우울증, 기분 부전증, 비-자살 자해 장애(NSSID), 만성 피로 증후군, 라임병, 도박 장애, 성도착 장애(소아성애 장애, 노출증 장애, 관음증 장애, 페티시 장애, 성적 피착증 또는 가학증 장애, 및 변태성욕 장애 등을 포함하나 이에 한정되지는 않음), 성기능 장애(예를 들어, 성욕 저하, 저활동성 성욕장애(HSDD) 등), 말초 신경증, 및 비만을 포함하나 이에 한정되는 않는 중추 신경계(CNS) 장애이다.
- [0387] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 주요 우울 장애(MDD)이다.
- [0388] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 치료 저항성 우울증(TRD)이다.
- [0389] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 불안 관련 장애, 예컨대 범불안 장애(GAD), 사회 불안 장애, 공황 장애, 공포증 관련 장애(예를 들어, 비행, 높이, 거미/개/뱀과 같은 특정 동물, 주사 투여, 혈액 등, 광장공포증과 관련된 공포증), 분리 불안 장애, 선택적 돌연변이증 등이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 범불안 장애(GAD)이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 사회 불안 장애이다.
- [0390] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 강박 장애, 예컨대 강박 장애(OCD), 신체중심 반복 행동, 저장 장애, 도박 장애, 강박적 구매, 강박적 인터넷 사용, 강박적 비디오 게임, 강박적 성적 행동, 강박적 식사, 강박적 운동 등이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 강박 장애(OCD)이다.
- [0391] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 두통(예를 들어, 군발 두통, 편두통 등)이다.

- [0392] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 물질 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알코올 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 흡연 장애이며, 해당 요법은 금연을 위해 사용된다.
- [0393] 본 개시의 약학적 조성물은 알츠하이머병 및 다른 치매 아형, 파킨슨병 등과 같은 신경 및 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상체에게 인지 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 새로운 정신의학 연구/임상 증거는, 실로시빈과 같은 환각제가 알츠하이머병 및 다른 형태의 치매와 같은 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상체에서의 질환 조절 치료제로서 유용할 수 있음을 나타낸다. Vann Jones, S.A. 및 O'Kelly, A.의 문헌["Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia" *Front. Synaptic Neurosci.*, 21, August 2020]; Kozłowska, U., Nichols, C., Wiatr, K., 및 Figiel, M.의 문헌["From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders" *Journal of Neurochemistry*, 00, 1- 20 (2021)]; Garcia-Romeu, A., Darcy, S., Jackson, H., White, T., Rosenberg, P.의 문헌["Psychedelics as Novel Therapeutics in Alzheimer's Disease: Rationale and Potential Mechanisms" In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Springer, Berlin, Heidelberg (2021)]을 참조한다. 예를 들어, 실로시빈과 같은 환각제는 신경발생을 자극하고, 신경형성 변화를 유발하고, 신경염증을 감소시키는 것으로 여겨진다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시의 고형 분산제는 신경 및 신경퇴행성 장애의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 고형 분산제는 알츠하이머병의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 고형 분산제는 치매의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 고형 분산제는 파킨슨병의 치료에 사용된다. 전술한 바와 같이, 이러한 치료는 신경발생을 자극하고, 신경형성 변화를 유발하고/하거나, 신경염증성 이점(예를 들어, 치료 시작 전과 비교하여 신경염증 감소)을 제공할 수 있으며, 결과적으로 질환 진행을 늦추거나 예방하고, 뇌 위축을 늦추거나 역전시키고, 이와 관련된 증상(예를 들어, 알츠하이머병 및 관련 치매 장애의 경우 기억 상실)을 감소시킬 수 있다. 이에 한정되지는 않지만, 경구 및/또는 서방형 투여에 적합한 약학적 조성물은 이러한 치료 방법에 적절하며, 여기에서 서브-환각제 투여가 바람직하다.
- [0394] 또한, 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 장애를 포함하여, 만성 및/또는 생명을 위협하는 질환과 관련된 많은 행동 문제는 본원에 개시된 고형 분산제를 사용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있다. 실제로, 만성 및/또는 생명을 위협하는 질환, 예컨대 알츠하이머병, 자가면역 질환(예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 류머티스성 관절염, 및 건선), 암, 관상동맥 심장 질환, 당뇨병, 간질, HIV/AIDS, 갑상선 기능저하증, 다발성 경화증, 파킨슨병, 및 뇌졸중 등을 가진 환자들 간에는 우울증, 불안, 또는 스트레스가 흔한 것일 수 있다. 예를 들어, 우울증은 질환의 결과로서 알츠하이머병에서 흔할 뿐만 아니라, 질환 자체의 위험 인자이다. 우울증, 불안, 또는 스트레스의 증상은 질환 또는 질병으로 진단된 후에 발생할 수 있다. 또 다른 의학적 질환 또는 질병을 동반하는 우울증, 불안, 또는 스트레스를 가진 환자는 두 질환 모두의 더 심각한 증상을 가질 수 있고, 심지어 환자의 신체적 건강이 개선되더라도 우울증, 불안, 또는 스트레스의 증상은 계속될 수 있다. 본원에 기술된 약학적 조성물은 만성 질환 또는 생명을 위협하는 질환 또는 질병과 연관된 우울증, 불안, 및/또는 스트레스를 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0395] 따라서, 일부 구현예에서, 본원의 방법은 만성 및/또는 생명을 위협하는 질환 또는 장애와 연관된 증상, 예를 들어 우울증, 불안, 및/또는 스트레스를 치료하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알츠하이머병이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 알츠하이머병과 연관된 우울증, 불안 및/또는 스트레스의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 파킨슨병과 연관된 우울증, 불안 및/또는 스트레스의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암 관련 우울증 및 불안증이다. 전술한 바와 같이, 경구 및/또는 서방형 투여는, 이러한 응용, 특히 활성 성분(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)의 혈중 농도가 환각제 임계값 미만으로 유지되는 경우에 적합하다.
- [0396] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 아스퍼거(Asperger) 증후군을 포함하는 자폐 스펙트럼 장애와 같은 신경 및 발달 장애이다. 예를 들어, 아스퍼거 증후군은 불안증 약물로 치료 가능한 자폐 스펙트럼 장애의 아형이다.
- [0397] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 학습 장애 및 인지 장애를 유발하는 유전적 병태이다. 이러한 유전적 병태의 예는 취약 X 증후군이며, 이는 대부분의 남성 및 영향을 받은 여성의 약 1/3에서 경증 내지 중증의 지적 장애를 야기할 수 있다. 취약 X 증후군을 가진 대상체는 불안, 과잉행동(예를 들어, 낙담 및 충동적 행동), 주의력 결핍 장애, 및/또는 자폐 스펙트럼 장애의 특징을 나타낼 수 있으며, 해당 징후 및 증상은 본원의 방법으로 치료될 수 있다.
- [0398] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 정신적 고통, 예를 들어, 일선 의료 종사자의 정신적 고통이다.

- [0399] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함한다.
- [0400] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD)를 포함하는 폐 장애를 포함한다.
- [0401] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 죽상경화증을 포함하는 심혈관 장애를 포함한다.
- [0402] 투여 전문의는, 치료 중인 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 관찰에 기초하여 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나의 양 및 투여 시기를 조정함으로써 예방적 또는 치료적 치료 방법을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 구현예에서, 포유동물은 인간이다.
- [0403] 또한, 결정질 실로시빈계 약물에 비해 치료 개시 시간을 감소시키는 방법이 본원에 개시되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 고형 분산제를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 중합체에 분산된 비정질 형태의 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량으로 제형화된 본 개시의 고형 분산제는 실질적으로 동일한 방식으로(예를 들어, 각각 경구 투여됨) 투여되는 결정질 실로시빈계 약물과 제형화된 고형 투여 형태에 비해 더 빠른 치료적 개시를 제공할 수 있다.
- [0404] 또한, 결정질 실로시빈계 약물에 비해 심신 부작용을 감소시키는 방법이 본원에 개시되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 중합체에 분산된 비정질 형태의 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량으로 제형화된 본 개시의 고형 분산제는 실질적으로 동일한 방식으로(예를 들어, 각각 경구 투여됨) 투여되는 결정질 실로시빈계 약물과 제형화된 고형 투여 형태에 비해 더 적은 환각제 부작용을 제공할 수 있다.
- [0405] 본 개시에서, 용어 "환각 유발성 부작용" 및 "환각적 부작용"은, 개체에게 약물을 투여함으로써 야기되는, 일상적인 의식의 것과 정성적으로 상이한 주관적 경험을 초래하는 원치 않는, 및/또는 의도하지 않은 이차 효과를 지칭하는 것으로 상호교환적으로 사용된다. 이러한 경험은, 현실감 상실, 이인화, 환각, 및/또는 시각, 청각, 후각, 촉각, 고유 감각 및/또는 내부 감각 영역의 감각 왜곡 및/또는 다른 지각 변형, 및/또는 인지, 기억, 감정 및 의식의 다른 실질적인 주관적 변화를 포함할 수 있다.
- [0406] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물의 투여는 현재 이용 가능한 실로시빈계 약물(예를 들어, 결정질 실로시빈계 약물) 또는 알칼리 인산분해효소(ALP) 없이 투여되는 실로시빈계 약물에 비해 더 적은 환각성 및/또는 정신분열성 부작용을 야기하고/하거나 환각성 및/또는 정신분열성 부작용을 야기하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물의 투여는 현재 이용 가능한 실로시빈계 약물(예를 들어, 결정질 실로시빈계 약물) 또는 ALP 없이 투여되는 실로시빈계 약물에 의해 야기되는 환각성 및/또는 환각제 부작용을 완화, 감소, 삭제 및/또는 제거한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물의 투여는 현재 이용 가능한 실로시빈계 약물(예를 들어, 결정질 실로시빈계 약물) 또는 ALP 없이 투여되는 실로시빈계 약물에 비해 임의의 신경 독성 스파이크를 완화, 감소, 삭제 및/또는 제거한다.
- [0407] 신경학적 독성 스파이크는 본원에 기술된 임의의 화합물이 진정제 투여 효과 또는 정신병 모사 효과(예를 들어 환각, 어지러움, 및 메스꺼움)의 부작용을 생성하게 되는 농도에서의 스파이크이며; 이는 즉각적인 영향을 미칠 수 있을 뿐 아니라 치료 순응도에도 영향을 미칠 수 있다. 특히, 부작용은 약 250, 300, 400, 500 ng/L 또는 그 이상의 혈중 농도 레벨에서 더 두드러질 수 있다.
- [0408] 또한, 결정질 실로시빈계 약물과 비교하여 치료 효과의 지속기간을 감소시키는 방법이 본원에 개시되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0409] 대체적으로, 현재 이용 가능한 실로시빈계 약물(예를 들어, 결정질 실로시빈계 약물 또는 ALP 없이 투여되는 실로시빈계 약물)에 대한 치료 효과의 지속 시간은 약 6 내지 8시간이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 치료 효과의 지속 기간은 결정질 실로시빈계 약물에 대한 치료 효과의 지속 기간보다 더 짧다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물의 치료 효과의 지속 시간은 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5분 이하이다. 일부 구현예에서, 본원에서 논의된 신규 조성물의 치료 효과의 지속 기간은, ALP 없이 투여되는 현재의 종래 실로시빈계 약물 또는 현재의 종래 실로시빈계 약물의 치료 효과의 지속 시간보다 7, 6.5, 6, 5.5, 5, 4.5, 4, 3.5, 3, 2.5, 2, 1.5, 또는 1시간 이하, 또는 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5분 이하만큼 짧다.
- [0410] **실시예**
- [0411] I. 화합물 합성

- [0412] 3-(2-(비스(메틸- d_5)아미노)에틸-1,1,2,2- d_4)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-3)(실로시빈- d_{10} 또는 PY- d_{10})의 합성
- [0413] 화합물 3-(2-(비스(메틸- d_5)아미노)에틸-1,1,2,2- d_4)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염(I-3)(실로시빈- d_{10} 또는 PY- d_{10})은 도 1에 따라 합성되었다. 옥살릴 클로라이드를 사용하여 4-아세톡시인돌(A)을 아실화시켜 중간체(B)를 황색 고형분으로서 수득하였다. 중간체(B)를 디메틸- d_6 -아민(Cambridge Isotopes Labs, Thawksbury, MA)으로 처리하여, 아미드화 및 탈아세틸화를 야기하여 중간체(C)를 형성하고, 이어서, 이를 LiAlD_4 로 환원시켜 실로신- d_{10} (D)을 형성하였다.
- [0414] 실로신- d_{10} (D)은 Kargbo 등의 문헌(Kargbo, Robert B 등, "Direct Phosphorylation of Psilocin Enables Optimized cGMP Kilogram-Scale Manufacture of Psilocybin." *ACS omega* vol. 5,27 16959-16966, 2020년 7월 1일)에 기술된 직접 인산화 절차에 따라 실로신- d_{10} (I-3)으로 변환된다. 질소 분위기의 깨끗한 건조 반응기에 THF(28.0 L, 10 부피) 및 인 옥시염화물(3.15 kg, 20.6 mol, 1.5 당량)을 20 내지 25°C에서 충전한다. 용기를 -5°C 내지 -15°C로 냉각시킨다. 별도로, 질소 분위기 하의 제2의 깨끗하고 건조한 반응기에 실로신- d_{10} (D)(2.80 kg, 13.7 mol, 1 당량) 및 셀라이트(2.80 kg, 1 wt)을 채우고 이에 이어서 THF(42.0 L, 15 부피)를 채운다. 생성된 슬러리를 18 내지 25°C에서 적어도 2시간 동안 유지한다. 그런 다음, 반응기 내용물을 0 내지 -15°C로 냉각시킨다. 중간 D/셀라이트/THF 슬러리를 내부 온도를 -15 내지 0°C로 유지하면서 펌프를 통해 POCl_3 용액에 서서히 충전한다. 혼합물을 -15 내지 0°C에서 2시간 이내로 교반한다.
- [0415] 이 시간 동안, 깨끗한 반응기에 THF/ H_2O (70:30)(28.0 L, 10 부피) 및 Et_3N (8.32 kg, 82.2 mol, 6당량)의 킨치 용액을 제조한다. 킨칭 혼합물을 함유하는 용기를 -20 내지 0°C로 냉각시키고, 미정제 반응 혼합물을 THF/ H_2O / Et_3N 용액에 서서히 첨가하고, 내부 온도를 -20 내지 0°C로 유지한다. THF(2 X 5.60 L, 2 X 2부피)를 반응 혼합물 반응기에 채우고, 이를 0 내지 -5°C로 냉각시키고, 이를 킨칭 배지 내로 행균액으로서 사용하며, 킨칭된 혼합물의 내부 온도를 -20 내지 0°C로 유지한다. 정제수(8.40 L, 3 부피)를 반응 혼합물 반응기에 채우고, 이를 2 내지 7°C로 냉각시키고, 이를 킨칭 배지 내로 행균액으로서 사용하며, 내부 온도를 -20 내지 0°C로 유지한다. 혼합물을 -20 내지 0°C에서 적어도 60분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 5 내지 10°C의 물(2 X 5.60 L, 2 X 2 부피)로 세척하여 셀라이트 케이크에 고착된 임의의 생성물을 용해시켰다. 이상성 여액을 반응기로 다시 옮긴다. 물(1.40 L, 0.5부피)로 행구는 것이 전달의 일부로서 사용될 수 있다. 온도를 18 내지 25°C로 조정하고, 하부 수성상을 분리한다. 유기상을 제거한다. 하부 수성상은 생성물을 함유하고, 상부 유기상은 일반적으로 잔류 실로신- d_{10} (D)을 함유할 것이다. 수성상을 반응기로 다시 옮긴다. 물(1.40 L, 0.5부피)로 행구는 것이 전달의 일부로서 사용될 수 있다. 이소프로필 알코올(IPA, 28.0 L, 10 부피)을 수성상에 충전한다. 혼합물을 < 45°C의 내부 온도에서 약 5 부피의 나머지 물로 농축시킨다. IPA(14.0 L, 5 부피) 또는 정제수(5.60 L, 2 부피)의 추가 첨가량을 첨가하여 물의 공비 증류를 도울 수 있다. 수성 증류에 도달하면, 부피 정제수(14.0 L, 5부피)를 18 내지 25°C에서 채우고, 용액을 적어도 24시간 동안 교반한다. 이 때 실로시빈- d_{10} (I-3)이 정상적으로 침전될 것이다. 반응기 내용물을 질소 분위기 하에 여과하고, 케이크를 차가운(2 내지 6°C) 정제수(2 X 5.60 L, 2 X 2 부피)로 세척하고, 질소 분위기 하에 적어도 60분 동안 건조시킨다. 고형분을 진공 하 35 내지 45°C에서 적어도 24시간 동안 건조시킨다. 미정제 생성물을 질소 분위기 하 20 내지 25°C에서 깨끗하고 건조한 반응기에 충전한다. 메탄올(10 부피, 미정제 생성물 배출 중량 기준)을 20 내지 25°C에서 반응기에 채우고, 내용물을 20 내지 25°C에서 적어도 12시간 동안 교반한다. 혼합물을 질소 하에 여과하고, 케이크를 메탄올(2 X 1.5 부피, 미정제 생성물 배출 중량 기준)로 20 내지 25°C에서 행군다. 고형분을 질소 하에 적어도 2시간 동안 건조시킨 다음, 질소 분위기 하에 깨끗하고 건조한 반응기에 충전한다. 정제수(10 부피, 미정제 생성물 배출 중량 기준)를 20 내지 25°C에서 반응기에 채우고, 내용물을 적어도 24시간 동안 45 내지 55°C로 가열한다. 내용물을 시간당 10도의 속도로 20 내지 30°C로 냉각시키고 적어도 2시간 동안 유지한다. 혼합물을 질소 분위기 하에 여과하고, 20 내지 25°C의 정제수(1 X 1 부피, 1 X 2 부피)(미정제 생성물 배출 중량 기준)로 차례로 세척하고, 질소 분위기 하에 적어도 2시간 동안 건조시킨다. 생성물은 우선적으로 XRPD에서의 삼수화물 형태 A로 단리된다. 고형분을 진공 하 35 내지 45°C에서 적어도 24시간 동안 건조시키고, 후속하여 진공 하 50 내지 60°C(목표 55°C)에서 적어도 24시간 동안 건조시켜, 초기에 단리된 삼수화물 형태를 XRPD에서의 무수물 형태 A로 변환시킬 수 있다. 초고성능 액상 크로마토그래피(UPLC)를 사용하여 순수 물질로서 백색 고형분

을 수득한다. 중수소 농축도가 90%를 초과하는 최종 생성물의 구조를 ¹H NMR 및 LC-MS로 확인하였다.

- [0416] II. 냉동 건조(동결건조)에 의해 제조된 고형 분산제
- [0417] 물질.
- [0418] 젤라틴(피시 젤라틴(초미립자), Ajinomoto, USA로부터 입수 가능)(소 젤라틴으로 특별히 명시되지 않는 경우).
- [0419] 만니톨(Sigma Aldrich).
- [0420] KOLLIDON® 12PF(2,500 g/몰의 중량 평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈(PVP); 400 내지 600 g/L의 벌크 밀도; 35 μm ± 5 μm의 D(0.5), BASF로부터 입수 가능).
- [0421] METHOCEL™ E3 LV(2910 치환 유형을 갖는 저점도 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC); 28 내지 30% 메톡시 치환, 7 내지 12% 히드록시프로필 치환; 20℃에서 물 중 2% 용액으로서 4.0 내지 6.0 mPa·초의 점도, DuPont으로부터 입수 가능).
- [0422] METHOCEL™ E6 프리미엄 LV(70,000 내지 80,000 g/몰의 분자량, 2910 치환 유형을 갖는 저점도 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC); 28 내지 30% 메톡시 치환, 7 내지 12% 히드록시프로필 치환; 20℃에서 물 중 2% 용액으로서 4.8 내지 7.2 mPa·초의 점도, DuPont으로부터 입수 가능).
- [0423] KOLLIDON® VA 64(VP:VAc의 60:40 공중합체, 45,000 내지 75,000 g/몰, BASF로부터 입수 가능).
- [0424] METHOCEL™ K100LV(164,000 g/몰의 분자량을 갖는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), Colorcon, Inc.로부터 입수 가능).
- [0425] METHOCEL™ K4M(400,000 g/몰의 분자량을 갖는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), Colorcon, Inc.로부터 입수 가능).
- [0426] METHOCEL™ K15M(575,000 g/몰의 분자량을 갖는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), Colorcon, Inc.로부터 입수 가능).
- [0427] AQUASOLVE™ HPMCAS MF(7 내지 11% 아세틸, 10 내지 14% 숙신노일, 21 내지 25% 메톡실, 5 내지 9% 히드록시프로록시의 치환 패턴을 갖는 HPMCAS 중합체; 20℃에서 물 중 2% 용액으로서 2.4 내지 3.6 mPa·초의 점도; 평균 입자 크기 10 μm 미만, Ashland로부터 입수 가능).
- [0428] BENECEL™ K35M Pharm(2208 치환 유형을 갖는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC); 675,000 g/몰; Ashland로부터 입수 가능).
- [0429] BENECEL™ K100LV PH PRM(2208 치환 유형을 갖는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC); 164,000 g/몰; Ashland로부터 입수 가능).
- [0430] 사용된 실로시빈(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염; PY; **I-7**) 출발 물질은 Quality Chemical Labs로부터 상업적으로 입수 가능한, 아래에 기술된 바와 같이 소량의 결정질 형태 B를 갖는 결정질 메탄올 용매화물로서의 결정질 형태였다.
- [0431] 분석 방법.
- [0432] X-선 분말 회절(XRPD):
- [0433] 샘플은 샘플 표면을 평평하게 유지하고 샘플 홀더의 기준 표면과 수평이 되도록 가벼운 수동 압력을 사용하여 실리콘 저배경 홀더에서 제조하였다. 단결정 Si 저배경 홀더는 샘플을 유지하는 원형 오목부(10 mm 직경 및 약 0.2 mm 깊이)를 갖는다.
- [0434] 사용된 Rigaku Smart-Lab 회절 시스템은 선형 소스 X-선 빔을 사용하는 Bragg-Brentano 반사 기하 구조에 대해 구성되었다. Bragg-Brentano 기하구조는 패시브 발산 및 광학장치에 대한 포커싱 구성요소로서 작용하는 샘플 자체를 갖는 수용 슬릿에 의해 제어되었다. PlotMon V2.1.1.0을 사용하여 도면을 생성하였다. 표 2는 사용된 XRPD 파라미터를 요약한다.

[표 2]

파라미터	값	파라미터	값
형상	Bragg-Brentano	수용 슬릿 1(mm)	18
튜브 애노드	Cu K α	수용 슬릿 2(mm)	개방
튜브 유형	긴 미세 초점	시작 각도($^{\circ}2\theta$)	2
튜브 전압(kV)	40	종료 각도($^{\circ}2\theta$)	40
튜브 전류(mA)	44	스텝 크기($^{\circ}2\theta$)	0.02
검출기	D/teX Ultra 250	스캔 속도($^{\circ}2\theta$ /분)	6
단색화	K β 필터	회전(rpm)	11
조사 슬릿($^{\circ}$)	1/3	샘플 홀더	대형 웰 실리콘 저 배경 홀더

[0435]

[0436]

고해상도 X-선 회절(XRPD):

[0437]

Debye-Scherrer 투과 기하구조에 대해 구성된 Rigaku Smart-Lab 회절 시스템을 사용하여 고해상도 XRPD 분석을 수행하였다. Debye-Scherrer 수렴 빔 기하구조는 만족된 x-선 미러를 사용하여 입사 빔을 샘플을 통해 검출기 평면 상에 초점을 맞춘다. X-선 빔의 축방향 발산은 입사 및 회절 빔 경로 둘 모두에서 5.0° Soller 슬릿에 의해 제어되었다. 표 3은 사용된 고해상도 XRPD 파라미터를 요약한다.

[표 3]

파라미터	값	파라미터	값
형상	투과	수용 슬릿 1(mm)	18
튜브 애노드	Cu K α	수용 슬릿 2(mm)	19.125
튜브 유형	긴 미세 초점	시작 각도($^{\circ}2\theta$)	5
튜브 전압(kV)	40	종료 각도($^{\circ}2\theta$)	30
튜브 전류(mA)	44	스텝 크기($^{\circ}2\theta$)	0.02
검출기	D/teX Ultra 250	스캔 속도($^{\circ}2\theta$ /분)	0.5
단색화	K β 필터	회전(rpm)	12
조사 슬릿(mm)	1.0	샘플 홀더	Etnom® 필름

[0438]

[0439]

변조 시차 주사 열량측정계(mDSC):

[0440]

mDSC 분석은 TA Instruments Q2000 기기를 사용하여 수행되었다. 인듐을 사용하여 기기 온도 교정을 수행하였다. 각각의 분석을 위해, 뚜껑으로 덮인 Tzero 알루미늄 팬 내에서 대략 1 내지 3 mg의 샘플을 칭량하고, 크립핑하고, DSC 기기 내에 로딩하였다, 동일한 구성의 비어있는 팬을 기준 위치에 로딩하였다. 각 샘플을 40초마다 $\pm 0.42^{\circ}\text{C}$ 변조로 분당 2°C 의 속도로 25°C 로부터 220°C 또는 250°C 로 가열하였다. 각 분석 동안 약 50 mL/분의 질소 퍼지 하에 DSC 셀을 유지시켰다. Thermal Advantage 5.5.3 소프트웨어를 사용하여 데이터 수집을 수행하였다. Trios v5.0.0.44608을 사용하여 데이터 수집 및 분석을 수행하였다.

[0441]

각각의 mDSC 플롯은 총 열 흐름(*), 역 열 흐름(**) 및 비-역 열 흐름(***)의 세 가지 열 흐름을 나타낸다. 일반적인 mDSC 데이터에서, 역 열 흐름은 유리 전이, 열 용량 변화 및 용융 이벤트를 나타내는 한편, 비-역 열 흐름은 (화학 반응을 포함하는) 엔탈피 회수, 증발, 결정화, 분해를 나타낸다. 일부 용융 이벤트는 또한 비-역 열 흐름 곡선에 나타날 수 있다.

[0442]

동결건조된 고형 분산제 및 실험 절차. 다양한 중합체 매트릭스 중 실로시빈(PY; I-7)을 함유하는 동결건조된 고형 분산제를 아래에 개략된 바와 같이 제조하였다.

[0443]

실시예 1

[0444]

동결 건조된 정제(50 mg)를 표 4에 기술된 조성물에 따라 실로시빈(PY; I-7)(26.67 질량.%)으로 제조하였다. 젤라틴을 물에 용해시키고 투명한 용액이 획득될 때까지 60°C 에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 결정질 실로시빈을 젤라틴 용액에 첨가하고, 격렬하게 와동시키고, 약물의 완전한 용해도를 보장하기 위해 60°C 에서 잠시 인큐베이션하였다. 젤라틴/PY의 수성 제형을 액체 질소(-196°C)에서 급속 냉동시키고, -15°C 에서 12시간 동안 보관

하고, 진공 하 0℃에서 12시간 동안 동결건조시켰다.

[0445] 참조예 1a(위약, 매트릭스 단독) 및 참조예 1b(PY + 매트릭스의 물리적 혼합에 의해 제조됨(혼합물))를 또한 제조하고 참조를 위해 특성화하였다.

[표 4]

매트릭스 조성	실시예 1	참조예 1a	참조예 1b*
	중량 (g)	중량 (g)	중량 (g)
젤라틴	0.0275	0.0275	0.0275
실로시빈	0.01	-	0.01
물	0.465	0.465	0.465
총 중량(g)	0.5025	0.4925	0.5025
건조 중량(g)	0.0375	0.0275	0.0375
PY(g)/정제	0.01	해당 없음	0.01
PY(중량%) 건조 50 mg 정제 중	26.67	해당 없음	26.67

*물리적 혼합물(혼합물)

[0446]

[0447] 실시예 2

[0448] 동결 건조된 정제(50 mg)를 표 5에 기술된 조성물에 따라 실로시빈(PY; I-7)(26.67 질량.%)으로 제조하였다. PVP(KOLLIDON® 12PF)를 물에 용해시키고 투명한 용액이 수득될 때까지 60℃에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하였다. 결정질 실로시빈을 물에 용해시키고 60℃에서 인큐베이션하고 격렬하게 와동시켰다. 두 용액을 혼합하고, 생성된 PVP/PY의 수성 제형을 액체 질소(-196℃)에서 급속 냉동시키고, -15℃에서 12시간 동안 보관하고, 진공 하 0℃에서 12시간 동안 동결건조시켰다.

[0449] 참조예 2a(위약, 매트릭스 단독) 및 참조예 2b(PY + 매트릭스의 물리적 혼합에 의해 제조됨(혼합물))를 또한 제조하고 참조를 위해 특성화하였다.

[표 5]

매트릭스 조성	실시예 2	참조예 2a	참조예 2b*
	중량 (g)	중량 (g)	중량 (g)
KOLLIDON® 12PF	0.0275	0.0275	0.0275
실로시빈	0.01	-	0.01
물	0.465	0.465	0.465
총 중량(g)	0.5025	0.492	0.5025
건조 중량(g)	0.0375	0.0275	0.0375
PY(g)/정제	0.01	해당 없음	0.01
PY(중량%) 건조 50 mg 정제 중	26.67	해당 없음	26.67

*물리적 혼합물(혼합물)

[0450]

[0451] 실시예 3

[0452] 동결 건조된 정제(50 mg)를 표 6에 기술된 조성물에 따라 실로시빈(PY; I-7)(26.67 질량.%)으로 제조하였다. HPMC(METHOCEL™ E3 LV)를 물에 용해시키고 투명한 용액이 수득될 때까지 60℃에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하였다. 결정질 실로시빈을 물에 용해시키고 60℃에서 인큐베이션하고 격렬하게 와동시켰다. 두 용액을 혼합하고, 생성된 HPMC/PY의 수성 제형을 액체 질소(-196℃)에서 급속 냉동시키고, -15℃에서 12시간 동안 보관하고, 진공 하 0℃에서 12시간 동안 동결건조시켰다.

[0453] 참조예 3a(위약, 매트릭스 단독) 및 참조예 3b(PY + 매트릭스의 물리적 혼합에 의해 제조됨(혼합물))를 또한 제조하고 참조를 위해 특성화하였다.

[표 6]

매트릭스 조성	실시에 3	참조에 3a	참조에 3b*
	중량 (g)	중량 (g)	중량 (g)
METHOCEL™ E3 LV	0.0275	0.0275	0.0275
실로시빈	0.01	-	0.01
물	0.465	0.465	0.465
총 중량(g)	0.5025	0.492	0.5025
건조 중량(g)	0.0375	0.0275	0.0375
PY(g)/정제	0.01	해당 없음	0.01
PY(중량%) 건조 50 mg 정제 중	26.67	해당 없음	26.67

*물리적 혼합물(혼합물)

[0454]

[0455]

실시에 4

[0456]

동결 건조된 정제(50 mg)를 표 7에 기술된 조성물에 따라 실로시빈(PY; I-7)(15.4 질량.%)으로 제조하였다. HPMC(METHOCEL™ E3 LV) 및 PVP(KOLLIDON® 12PF)를 물에 용해시키고 투명한 용액이 수득될 때까지 60℃에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하였다. 결정질 실로시빈을 물에 용해시키고 60℃에서 인큐베이션하고 격렬하게 와동시켰다. 두 용액을 혼합하고, 생성된 HPMC/PVP/PY의 수성 제형을 액체 질소(-196℃)에서 급속 냉동시키고, -15℃에서 12시간 동안 보관하고, 진공 하 0℃에서 12시간 동안 동결건조시켰다.

[0457]

참조에 4a(위약, 매트릭스 단독) 및 참조에 4b(PY + 매트릭스의 물리적 혼합에 의해 제조됨(혼합물))를 또한 제조하고 참조를 위해 특성화하였다.

[표 7]

매트릭스 조성	실시에 4	참조에 4a	참조에 4b*
	중량 (g)	중량 (g)	중량 (g)
KOLLIDON® 12PF	0.0275	0.0275	0.0275
METHOCEL™ E3 LV	0.0275	0.0275	0.0275
실로시빈	0.01	-	0.01
물	0.435	0.435	0.435
총 중량(g)	0.50	0.49	0.50
건조 중량(g)	0.065	0.055	0.065
PY(g)/정제	0.01	해당 없음	0.01
PY(중량%) 건조 50 mg 정제 중	15.4	해당 없음	15.4

*물리적 혼합물(혼합물)

[0458]

[0459]

실시에 5

[0460]

동결 건조된 정제(50 mg)를 표 8에 기술된 조성물에 따라 실로시빈(PY; I-7)(13.0 질량.%)으로 제조하였다. 젤라틴 및 만니톨을 물에 용해시키고 투명한 용액이 수득될 때까지 60℃에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하였다. 결정질 실로시빈을 젤라틴/만니톨 용액에 첨가하고, 이를 격렬하게 와동시킨 다음, 수산화나트륨 용액(7.5% w/w)을 사용하여 pH를 조절하였다. 젤라틴/만니톨/NaOH/PY의 수성 제형을 액체 질소(-196℃)에서 급속 냉동시키고, -15℃에서 12시간 동안 보관하고, 진공 하 0℃에서 12시간 동안 동결건조시켰다.

[0461]

참조에 5a(위약, 매트릭스/부형제 단독) 및 참조에 5b(PY + 매트릭스/부형제의 물리적 혼합에 의해 제조됨(혼합물))를 또한 제조하고 참조를 위해 특성화하였다.

[표 8]

매트릭스 조성	실시예 5	참조예 5a	참조예 5b*
	중량 (g)	중량 (g)	중량 (g)
젤라틴	0.0275	0.0275	0.0275
NaOH	0.0175	0.0175	0.0175
만니톨	0.022	0.022	0.022
실로시빈	0.01	-	0.01
물	0.423	0.433	0.423
총 중량(g)	0.50	0.50	0.50
건조 중량(g)	0.077	0.067	0.077
PY(g)/정제	0.01	해당 없음	0.01
PY(중량%) 건조 50 mg 정제 중	13.0	해당 없음	13.0

*물리적 혼합물(혼합물)

[0462]

[0463]

실시예 6

[0464]

신속 용해 정제(FDT)로도 알려진 경구 봉해 정제(ODT)를 표 8의 실시예 5의 제형에 따라 제조하였으며, 여기에서 다음의 절차를 사용하였다: 젤라틴과 만니톨의 혼합물을 물 중 제조하고, 용액을 60°C로 10분 동안 가열하였다. 용액을 12°C로 냉각시킨 다음, 결정질 실로시빈을 첨가하였다. 수산화나트륨 용액(7.5% w/w)을 사용하여 pH를 조절하였다. 생성된 수성 제형을 정제 당 5 mg의 실로시빈을 제공하는 양으로 블리스터 포켓에 투여하고, -90°C에서 4분 동안 동결하여 동결건조시켰다. 냉동 생성물을 냉동고(-14°C)에 넣어 ≥ 12시간 동안 보관한 다음, 진공 하 냉동 건조기에서 0°C의 보관 온도에서 12시간 동안 건조시켰다.

[0465]

실시예 7 및 8

[0466]

동결 건조된 정제(50 mg)를 표 9에 기술된 조성물에 따라 실로시빈(PY; I-7)(26.67 질량.%)으로 제조하였다. KOLLIDON® VA 64(실시예 7) 또는 METHOCEL™ E6 프리미엄 LV(실시예 8)를 물에 용해시키고 투명한 용액이 수득될 때까지 60°C에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하였다. 결정질 실로시빈을 물에 용해시키고 60°C에서 인큐베이션하고 격렬하게 와동시켰다. 두 용액을 혼합하고, 생성된 중합체/PY의 수성 제형을 액체 질소(-196°C)에서 급속 냉동시키고, -15°C에서 12시간 동안 보관하고, 진공 하 0°C에서 12시간 동안 동결건조시켰다.

[표 9]

매트릭스 조성	실시예 7	실시예 8
	중량 (g)	중량 (g)
KOLLIDON® VA 64	0.0275	-
METHOCEL™ E6 프리미엄 LV	-	0.0275
실로시빈	0.01	0.01
물	0.462	0.462
총 중량(g)	0.4995	0.4995
건조 중량(g)	0.0375	0.0375
PY(g)/정제	0.01	0.01
PY(중량%) 건조 50 mg 정제 중	26.67	26.67

[0467]

[0468]

실시예 9 내지 14

[0469]

동결 건조된 정제(50 mg)를 표 10에 기술된 조성물에 따라 실로시빈(PY; I-7)(26.67 질량.%)으로 제조하였다. METHOCEL™ K100LV(실시예 9), METHOCEL™ K4M(실시예 10), METHOCEL™ K15M(실시예 11), AQUASOLVE™ HPMCAS MF(실시예 12), BENECEL™ K35M Pharm(실시예 13), 또는 BENECEL™ K100LV PH PRM(실시예 14)을 물에 용해시키고, 투명한 용액이 수득될 때까지 60°C에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하였다. 결정질 실로시빈을 물에 용해

시키고 60℃에서 인큐베이션하고 격렬하게 와동시켰다. 두 용액을 혼합하고, 생성된 중합체/PY의 수성 제형을 액체 질소(-196℃)에서 급속 냉동시키고, -15℃에서 12시간 동안 보관하고, 진공 하 0℃에서 12시간 동안 동결 건조시켰다.

[표 10]

매트릭스 조성	실시예 9	실시예 10	실시예 11	실시예 12	실시예 13	실시예 14
	중량 (g)	중량 (g)	중량 (g)	중량 (g)	중량 (g)	중량 (g)
METHOCEL™ K100LV	0.0275	-	-	-	-	-
METHOCEL™ K4M	-	0.0275	-	-	-	-
METHOCEL™ K15M	-	-	0.0275	-	-	-
AQUASOLVE™ HPMCAS MF	-	-	-	0.0275	-	-
BENECEL™ K35M	-	-	-	-	0.0275	-
BENECEL™ K100LV PH PRM	-	-	-	-	-	0.0275
실로시빈	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
물	0.465	0.465	0.465	0.465	0.465	0.465
총 중량(g)	0.5025	0.5025	0.5025	0.5025	0.5025	0.5025
건조 중량(g)	0.0375	0.0375	0.0375	0.0375	0.0375	0.0375
PY(g)/정제	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
PY(중량%) 건조 50 mg 정제 증	26.67	26.67	26.67	26.67	26.67	26.67

[0470]

[0471]

실시예 15

[0472]

동결건조된 웨이퍼는 5 중량% 소 젤라틴 및 4 중량% 만니톨을 갖는 0.1 M 인산염 완충액의 1ml 용액 중 결정질 실로시빈(20mg)을 용해시키고, 수산화나트륨 용액(7.5% w/w)으로 pH를 7.0으로 조정함으로써 제조된다. 수성 제형을 박층 내로 옮겨 웰 내로 옮기고, 액체 질소(-196℃)에서 급속 냉동시키고, -15℃에서 12시간 동안 보관하고, 진공 하 0℃에서 12시간 동안 동결건조시켰다. 동결건조 후, 비정질 형태의 PY의 발생은 DSC, TGA 및 X-선 분말 회절에 의해 확인된다. 웨이퍼 형태의 재료는 4℃에서 보관될 것이고, 안정성 풀은 T = 1, 3, 6 및 12개월 차에 수행되어 비정질 형태의 PY의 존재를 확인할 것이다.

[0473]

웨이퍼는 25초의 봉해 시간을 갖는 경구 봉해 웨이퍼 투여 형태로서 양호한 특성을 나타내고, 2분의 용해 시간을 특징으로 하는 매우 신속한 용해 동역학을 나타낸다.

[0474]

특성 분석/결과

[0475]

실시예 1 내지 5 및 상응하는 참조예의 동결건조된 고형 분산제를 X-선 분말 회절(XRPD)을 사용하여 특성화하였다. 표 11은 해당 결과를 요약한다.

[표 11]

실시예 번호	설명자	XRPD 결과
결정질 PY 출발 물질	Quality Chemical Labs로부터 상업적으로 입수 가능	결정질 PY(메탄올 용매화물) ^a 소량의 형태 B ^b 를 함유할 수 있음
실시예 1	동결건조된 젤라틴/PY	비정질 PY
참조예 1a	위약	비정질
참조예 1b	물리적 혼합물(혼합물)	결정질 PY(메탄올 용매화물) ^a 존재
실시예 2	동결건조된 PVP/PY	결정질 PY 형태 A ^c 존재
참조예 2a	위약	비정질
참조예 2b	물리적 혼합물(혼합물)	결정질 PY(메탄올 용매화물) ^a 존재
실시예 3	동결건조된 HPMC/PY	비정질 PY
참조예 3a	위약	비정질
참조예 3b	물리적 혼합물(혼합물)	결정질 PY(메탄올 용매화물) ^a 존재
실시예 4	동결건조된 HPMC/PVP/PY	비정질 PY
참조예 4a	위약	비정질
참조예 4b	물리적 혼합물(혼합물)	결정질 PY(메탄올 용매화물) ^a 존재
실시예 5	동결건조된 젤라틴/만니톨/NaOH/PY	비정질 PY + 결정질 만니톨(반수화물 + 델타)
참조예 5a	위약	결정질 만니톨(반수화물 + 델타)
참조예 5b	물리적 혼합물(혼합물)	결정질 PY(메탄올 용매화물) ^a + 만니톨(반수화물 + 델타)

^a CSD 참조 코드 PSILOC

^b CSD 참조 코드 TAVZID01

^c CSD 참조 코드 HATCAK 및 TAVZID

[0476]

[0477]

총 5가지의 결정질 형태의 실로시빈(PY; I-7)이 문헌(괄호 안에 식별된 Cambridge 구조 데이터베이스(CSD) 참조 코드를 가짐)에 보고되었다: 형태 A(HATCAK 및 TAVZID), 형태 B(TAVZID01), 메탄올 용매화물(PSILOC), 삼수화물(OKOKAD), 및 에탄올 용매화물(KOWHOT)(Sherwood 등의 문헌["Psilocybin: crystal structure solutions enable phase analysis of prior art and recently patented examples", Acta Cryst. (2022), C78 (1), 36-55] 참조). 형태 A(HATCAK 및 TAVZID), 형태 B(TAVZID01), 메탄올 용매화물(PSILOC), 및 삼수화물(OKOKAD)에 대한 CSD로부터 계산된 XRPD는 각각 도 2 내지 도 5에 제시되어 있다.

[0478]

XRPD 결과를 Cambridge 구조 데이터베이스(CSD)로부터의 전술한 참조 실로시빈 데이터와 비교하면, 이들 연구에 사용된 결정질 실로시빈 출발 물질(Quality Chemical Labs로부터 상업적으로 입수 가능함)은 소량의 형태 B를 갖는 결정질 실로시빈 메탄올 용매화물인 것으로 나타난다(도 6). 일부 바람직한 배향이 존재하고, 강도 중 일부는 기준과 일치하지 않는다.

[0479]

XRPD 데이터는 참조예 1b, 2b, 3b, 4b, 및 5b(물리적 혼합물(혼합물))가 소량의 결정질 실로시빈 메탄올 용매화물을 함유함을 나타낸다(각각 도 7 내지 도 11). 결정질 실로시빈의 피크가 넓어지는 것에 기초하여, 혼합물 제조 동안 적용된 기계적 혼합 시, 실로시빈 메탄올 용매화물은 결정도를 상실할 수 있다. 참조예 5b에 대한 XRPD 데이터는 또한 도 11에 도시된 바와 같이 결정질 만니톨(만니톨 반수화물 및 만니톨 델타 형태)을 나타냈다.

- [0480] 실시예 1, 3, 및 4에 대한 XRPD 데이터는 이들 고형 분산체가 가시적인 결정질 실로시빈 피크 없이 비정질임을 나타냈다(각각 도 12 내지 도 14). 반대로, 실시예 2의 XRPD는 실로시빈 형태 A와 일치하는 피크를 나타냈으며 (도 15), 이는 PVP 단독만으로는 비정질 실로시빈을 안정화시키기에 충분하지 않았음을 나타낸다. 참조예 5의 XRPD 패턴은 도 16에 도시된 바와 같이 단지 결정질 만니톨(만니톨 반수화물 및 만니톨 델타 형태)을 나타냈다.
- [0481] 신호 대 잡음을 개선하고 동결건조된 제형에 존재하는 심지어 작은 수준의 결정질 실로시빈의 검출을 시도하기 위해, 참조예 5b 및 실시예 5의 투과 구성에서 고 해상도 XRPD 분석을 수행하였다. XRPD 데이터는 물리적 혼합물(참조예 5b)이 결정질 실로시빈 메탄올 용매화물을 함유하는 반면(도 17), 동결건조된 생성물(실시예 5)은 결정질 실로시빈에 해당하는 신호를 나타내지 않았고, 비정질 실로시빈의 신호만을 나타냈다(도 18). 두 샘플 모두의 XRPD 패턴은 두 가지 결정질 형태의 만니톨(반수화물 및 델타 형태)로 이루어진 결정질 부형제를 나타냈다. 결정질 만니톨 신호는 분석을 다소 복잡하게 하는 결정질 실로시빈의 일부 강한 신호와 중첩된다는 점에 유의한다.
- [0482] 비교를 위해, 참조예 1a 내지 5a(위약 생성물)에 대해 XRPD를 또한 수행하였으며, 이는 각각 도 19 내지 도 23에 도시되어 있다. 모든 위약 제품은, 다시 반수화물 및 델타 형태 둘 모두에서, 결정질 만니톨을 나타낸 참조예 5b를 제외하고는, 비정질 물질만을 나타냈다(도 23).
- [0483] 요약하면, XRPD 분석은 이들 연구에 사용된 실로시빈 출발 물질이 결정질 메탄올 용매화물임을 확인하였다. XRPD 분석은 실시예 2에서 실로시빈 결정질 형태 A를 검출하였지만, 실시예 1 및 실시예 3 내지 5에서는 다른 결정질 실로시빈 생성물이 검출되지 않았다 - 이들 실시예는 비정질 고형 분산제로 특징지어진다.
- [0484] 결정질 실로시빈 출발 물질 및 실시예 1 및 실시예 3 내지 5의 동결건조 고형 분산제 또한 mDSC로 분석하였으며, 표 12는 그 결과를 요약한다.

[표 12]

실시예 번호	설명자	mDSC 결과
결정질 PY 출발 물질	Quality Chemical Labs로부터 상업적으로 입수 가능	겔보기 용융 개시(메탄올 용매화물) 129°C
실시예 1	동결건조된 젤라틴/PY	Tg 개시 183°C, Tg 중간점 187°C, ΔCp 0.44 J/(g•°C)
실시예 3	동결건조된 HPMC/PY	Tg 개시 144°C, Tg 중간점 149°C, ΔCp 0.26 J/(g•°C)
실시예 4	동결건조된 HPMC/PVP/PY	Tg 개시 119°C, Tg 중간점 127°C, ΔCp 0.16 J/(g•°C)
실시예 5	동결건조된 젤라틴/만니톨/NaOH/PY	Tg 개시 126°C, Tg 중간점 129°C, ΔCp 0.73 J/(g•°C)

- [0485]
- [0486] 결정질 실로시빈 출발 물질은 65°C 근처에서 용매의 손실 및 129°C에서 겔보기 용융(시작 온도)을 나타냈다(도 24). 결정질 실로시빈 형태 A의 용융점은 212°C에서 기록되었고, 이는 149°C에서 작은 흡열 전이를 가졌다. 비정질 실로시빈의 Tg는 163°C(중간점)에서 기록되었다. Greenan 등의 문헌 참조[Preparation and Characterization of Novel Crystalline solvates and Polymorphs of Psilocybin and Identification of Solid Forms Suitable for Clinical Development, 2020 pre-publication; DOI:10.13140/RG.2.2.32357.14560].
- [0487] 실시예 1 및 3 내지 5는 모두 50 내지 60°C의 넓은 흡열을 나타냈다. 이러한 광범위한 흡열은 휘발성 손실로 인한 것일 가능성이 가장 높다. 추가적으로, 이들 생성물은 또한 mDSC 데이터(각각 도 25 내지 도 28, 또한 표 12에 요약됨)에서의 역 열 흐름에 도시된 바와 같이 119 내지 183°C 범위의 유리 전이(Tg) 이벤트를 나타냈다.
- [0488] 실시예 1은 0.44 J/(g•°C)의 Cp(열 용량 변화)로 183°C(개시 온도)에서 가장 높은 Tg를 나타냈다. 비정질 물질에 대한 일반적인 Cp는 0.5 J/(g•°C)이다. 실시예 1에 대한 높은 Tg 및 Cp의 값은 해당 비정질 물질이 물리적으로 안정적일 것임을 시사한다. 102°C에서 작은 흡열의 성질은 알려져 있지 않으며, 유사한 흡열이 실시예 4에서도 관찰된다. 실시예 1에서의 비가역 열 흐름은 유리 전이 이벤트에 상응하는 엔탈피 이완인 188°C에서의 흡열을 나타낸다. 비가역 열 흐름에서 200°C에서의 발열 이벤트는 재결정화 또는 화학 반응(들)일 수 있다. 유리 전이 직후에 유사한 발열 이벤트가 실시예 3에서도 관찰된다. 한편, 실시예 4는 가장 낮은 Tg 및 가장 낮은 Cp를 나타냈다.

- [0489] 실시예 5의 유리 전이 이벤트는 (아마도 부형제로 인한) 다수의 이벤트와 중첩되므로, 이의 비정상적으로 높은 Cp 값(0.73 J/(g·°C))은 정확하지 않을 수 있다.
- [0490] 요약하면, 4개의 동결 건조된 고형 분산제(실시예 1 및 실시예 3 내지 5)의 mDSC 분석은 모든 생성물이 유리 전이 온도를 나타냈지만, 실시예 1이 가장 높은 유리 전이 온도를 나타냈다는 것을 보여주었다.
- [0491] 용해/방출 연구.
- [0492] 실시예 1, 실시예 3 내지 5, 및 실시예 7 내지 12의 PY의 용해/방출 백분율은 (i) 1x 인산염 완충 식염수 (PBS)(pH 7.4) 및 (ii) 0.1 N 구연산(CA)(pH 1.2)에서의 표준 곡선을 사용하여 측정하였다.
- [0493] 희석 용액: 1 M 구연산: H₂O: 아세토니트릴(ACN) = 1:8:1. 1 리터를 제조하기 위해, 100 mL의 ACN을 800 mL의 물 및 100 mL의 1.0 M 구연산과 혼합하고 잘 혼합하였다.
- [0494] 구연산 용액 제조: 1.92 g의 구연산을 10 mL의 물에 용해시켜 1 M 구연산을 제조하였다. 0.1 N 구연산은 0.96 g의 구연산을 50 mL의 물에 용해시켜 제조하였다.
- [0495] 선형성 곡선 제조를 위한 참조 표준 용액. 희석 용액으로 스톡 용액(1000 µg/mL)을 희석 용액 중 333.3, 200, 50, 10, 1 및 0.1 µg/mL로 희석하여 실로시빈(PY) 참조 표준 용액의 제조를 수행하였다. 표 13은 참조 표준 용액의 선형성 곡선의 제조를 나타낸다.

[표 13]

목표 농도 µg/mL	초기 농도 µg/ml	초기 농도 부피(µl)	희석제(µl)
200	1000	200	800
100	200	400	400
50	200	200	600
10	50	200	800
1	10	50	450
0.1	1	50	450

- [0496]
- [0497] 동결건조된 샘플(10 mg 실로시빈)을 적절한 크기의 비이커 또는 플라스크에 채운 다음, 교반 막대가 구비된 신틸레이션 바이알 중 0.1 N 구연산 또는 PBS에 붓고, 해당 내용물을 실온에서 250 rpm으로 교반하였다. 300 µL의 희석제가 포함된 각각의 용액으로 1, 5 및 10분차에 시간 경과 샘플링을 수행하였고, 이에 따라 샘플을 각 시점에 300 µL의 희석제(50% 0.1% N 구연산/ACN)로 50%로 희석하고, 원심분리하여 고형분/액체를 분리하고, 다음의 크로마토그래피 조건을 사용하는 용해 동역학 시험을 위해 200 내지 300 µL의 상부층을 HPLC 바이알에 취하였다(표 14 참조). 용해 시험에서, 샘플 당 10 mg의 활성물을 갖는 동결건조된 샘플의 경우, 목표 농도는 완전 용해 시 200 µg/mL였다.

크로마토그래피 조건:

컬럼	고정상	ZorbaxSB 18 3.5 mm
	재료/치수	스테인리스강, 4.6 x 150 mm
	이동상 A	물 중 0.1% TFA
	이동상 B	ACN 중 0.1% TFA

[표 14]

시간(분)	%A	%B
0	95	5
1	95	5
14	60	40
15	5	95
18	5	95
18.1	95	5
20	95	5

유속	1.0 mL/분
컬럼 온도	30°C
주입 부피	10 µL
바늘 세척	희석액
검출 파장	267 nm
실행 시간	20 분

[0498]

[0499]

결과. 도 29에서 알 수 있는 바와 같이, 실시예 1은 산성(0.1 N 구연산) 및 중성(PBS) pH 모두에서 유사한 PY 방출 속도를 나타냈다. 최대 80%의 급속한 방출이 1분 내에 달성되었고, 10분 동안 일관되게 유지되었으며, 이는 즉시 방출 투여 형태의 특징이다.

[0500]

실시예 3의 경우, PY의 방출은 산성(0.1 N 구연산) 및 중성(PBS) 조건 둘 모두에서 시간 의존적이었다. PY 방출은 구연산 완충액(10분에서 70%)보다 PBS(10분에서 100%)에서 더 높거나 더 빠르다(도 30). 실시예 3은 신속 방출 투여 형태로서 특성화될 수 있다.

[0501]

실시예 3과 대조적으로, 실시예 4에서의 PY 방출은 중성 pH(PBS 중 10분에서 70%)에서보다 산성 pH(0.1 N 구연산 중 10분에서 95%)에서 더 높았다(도 31). 방출 동역학은 속방형 투여 형태의 특징이었다.

[0502]

실시예 5는 PY 방출을 위한 pH에 대한 선호도를 나타내지 않았으며, 산성(0.1 N 구연산) 및 중성(PBS) 조건 모두에 대해 1분 이내에 최대 약물 방출(95 내지 100%)을 나타냈으며(도 32), 이는 즉시 방출 투여 형태의 특징이다.

[0503]

실시예 7 및 8은 각각 도 33 및 도 34에서 알 수 있는 바와 같이, 이들의 상이한 매트릭스 조성물에도 불구하고 유사한 방출 동역학을 나타냈다. 둘 모두의 경우, PY 방출은 구연산 완충액에서보다 PBS에서 약간 더 높거나 더 빨랐다. 두 중합체 매트릭스 모두는 유사한 분자량 범위를 가지며 유사한 방출 동역학 - 10분 이내에 약 90% 방출을 갖는 신속 방출 프로파일을 제공하였다.

[0504]

실시예 9 내지 12는 각각 도 35 내지 도 38에서 알 수 있는 바와 같이, 연장 방출 동역학을 나타냈다. 실시예 9에서의 PY 방출은 구연산 완충액보다 PBS에서 약간 더 높았고/더 빠르며, 10분차에 80%에 도달하였다. 실시예 10 및 11(400 내지 600 kDa의 분자량 범위를 갖는 HPMC를 사용하여 제조됨)에서 PY 방출은 지체되었으며, 이는 10분 시점까지 약 80% 미만의 방출을 제공하였다. 연장 방출 응용에서 장용 코팅으로서 사용된 HPMCAS를 사용하여 제조된 실시예 12는 5분에서 약 50%의 균일한 느린 방출 프로파일을 나타냈으며, 이는 10분 시점까지 거의 동일하게 유지되었다.

[0505] 안정성 연구. 실시예 1 및 실시예 3 내지 5의 동결 건조된 고휘 분산제(동결 건조된 케이크의 형태)을 다음 조건 하에서 보관하였다: (i) 40°C, 75% 상대 습도(RH); (ii) 40°C, 15% RH; 또는 (iii) 실온(r.t., 약 20 내지 22°C). 실시예 1, 3 및 4에 대해 27일 또는 실시예 5에 대해 24일 동안 보관한 후, 샘플을 고해상도 XRPD로 분석하여 결정질 실로시빈이 존재하는지의 여부를 결정하였다.

[0506] 표 15는 안정성 결과를 요약한다.

[표 15]

실시예 번호	보관 조건 ^a	고해상도 XRPD 결과	
		결정질 PY	부형제(들)
1	(i) 40°C, 75% RH	삼수화물 ^b	검출되지 않음
	(ii) 40°C, 15% RH	형태 A ^c	검출되지 않음
	(iii) 실온	형태 A ^c (미량)	검출되지 않음
3	(i) 40°C, 75% RH	삼수화물 ^b	검출되지 않음
	(ii) 40°C, 15% RH	삼수화물 ^b	검출되지 않음
	(iii) 실온	삼수화물 ^b	검출되지 않음
4	(i) 40°C, 75% RH	삼수화물 ^b	검출되지 않음
	(ii) 40°C, 15% RH	형태 A ^c	검출되지 않음
	(iii) 실온	형태 A ^c (미량)	검출되지 않음
5	(i) 40°C, 75% RH	검출되지 않음	결정질 만니톨(델타 + 알파)
	(ii) 40°C, 15% RH	삼수화물	결정질 만니톨(델타 + 베타 + 알파)
	(iii) 실온	검출되지 않음	결정질 만니톨(반수화물 + 델타)

^a 샘플을 열거된 조건 하에서 27 일 동안 보관하였음, 실시예 5의 샘플은 예외로, 24 일 동안 보관하였음.

^bCSD 참조 코드 OKOKAD

^cCSD 참조 코드 HATCAK 및 TAVZID

[0507]

[0508] (i) 40°C, 75% RH 및 (ii) 40°C, 15% RH의 스트레스 조건 하에서 27일 동안 보관한 후 실시예 1에서 일부 결정질 PY의 존재가 검출되었다(각각 도 39 및 도 40). 한편, 실온 샘플은, 실로시빈 형태 A의 참조 패턴에서의 가장 강한 피크와 일치하는 14.5° 2θ의 트레이스만을 나타냈지만, 그 외에는 비정질 물질과 일치하였다(도 41).

[0509] (i) 40°C, 75% RH; (ii) 40°C, 15% RH; 및 (iii) 실온의 보관 조건 하에서 27일 동안 보관한 후 실시예 3에서 결정질 PY(삼수화물)이 검출되었으며(각각 도 42 내지 도 44). 이는 실시예 3이 분석된 다른 샘플과 비교하여 시험된 스트레스 조건 하에서 재결정화에 덜 안정적임을 나타낸다.

[0510] (i) 40°C, 75% RH 및 (ii) 40°C, 15% RH의 스트레스 조건 하에서 27일 동안 보관한 후 실시예 4에서 일부 결정질 PY의 존재를 검출하였다(각각 도 45 및 도 46). 그러나, 실온 샘플에서는 단지 미량의 결정질 PY이 검출되었으며, 이는 이러한 보관 조건 하에서의 적절한 안정성을 나타낸다(도 47).

[0511] 실시예 5와 관련하여, 결정질 PY(삼수화물)는 (ii) 40°C, 15% RH로 24일 동안 처리된 샘플에서만 검출되었다(도 49). (i) 40°C, 75% RH 및 (iii) 실온에서 24일 동안 처리된 샘플은 결정질 PY의 징후를 나타내지 않았으며, 결정질 만니톨 부형제만이 검출되었다(각각 도 48 및 도 50).

[0512] 전반적으로, 이들 결과는 실온 조건이 더 높은 온도/높은 상대 습도 조건보다 실로시빈 재결정화를 방지하기 위해 더 유리한 보관 조건임을 나타내며, 이는 동결건조된 약학적 투여 형태가 물에 민감한 것으로 알려져 있다는 점을 고려하면 놀라운 일이 아니다.

[0513] III. 분무 건조에 의해 제조된 고휘 분산제

[0514] 물질.

[0515] EUDRAGIT® E PO(EPO; N,N-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트-부틸메타크릴레이트계 양이온성 저점도 삼원중합체; 2:1:1; 약 47,000 g/몰의 중량 평균 분자량; 속방형; pH 5.0 미만에서 가용성, 및 이의 초과에서 투과성; Evonik으로부터 입수 가능).

[0516] KOLLIDON® 30(PVP K-30으로도 지칭됨, 비정질, 44,000 내지 54,000 g/몰의 중량 평균 분자량을 갖는 수용성 폴리비닐피롤리돈; BASF로부터 입수 가능).

- [0517] KOLLIDON® VA 64(VP:VAc의 60:40 공중합체, 45,000 내지 75,000 g/몰, BASF로부터 입수 가능).
- [0518] PHarmAC™® 606(2910 치환 유형을 갖는 HPMC: 28 내지 30% 메톡시 치환, 7 내지 12% 히드록시프로필 치환; 20 °C에서 물 중 2% 용액으로서 6.0 mPa·초의 점도), Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.로부터 입수 가능.
- [0519] AQHCO® AS-MG(9% 아세틸, 11% 숙신노일을 갖는 HPMCAS; 평균 입자 크기 1,000 μm; 용해 pH ≥ 6.0), Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.로부터 입수 가능.
- [0520] EUDRAGIT® L 100-55(메타크릴산-에틸 아크릴레이트의 음이온성 1:1 공중합체; 서방형; pH 5.5 초과에서 용해; Evonik으로부터 입수 가능).
- [0521] 사용된 실로시빈(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염; PY; I-7) 출발 물질은 다형체 형태 A로서 결정질 형태였으며, Biosynth Carbosynth로부터 상업적으로 입수 가능하다.
- [0522] 분석 방법.
- [0523] X-선 분말 회절(XRPD): XRPD 패턴은, CuK 방사선(30 kV, 10 mA), Θ - Θ 기하구조를 사용하고, 5 내지 42° 2 Θ 로부터의 LynxEye 검출기를 사용하는, Bruker AXS D2 회절계 상에서 수집하였다.
- [0524] 데이터 수집에 사용된 소프트웨어는 DIFFRAC.SUITE였고, 해당 데이터는 Diffrac Plus EVA v 16.0.0.0를 사용하여 분석되고 제시되었다.
- [0525] 데이터 수집에 대한 세부 사항은 다음과 같다:
- [0526] - 각도 범위: 5 내지 42° 2 Θ
- [0527] - 스텝 크기: 0.024° 2 Θ
- [0528] - 수집 시간: 스텝 당 0.1초.
- [0529] 주변 조건 하에서 샘플을 실행하고, 분쇄 없이 분말을 사용하여 평평한 플레이트 시편으로서 제조하였다. 대략 1 내지 2 mg의 샘플을 실리콘 웨이퍼 상에서 가볍게 가압하여 평평한 표면을 얻었다.
- [0530] 변조 시차 주사 열량측정계(mDSC): TOPEM®은 총 열 흐름이 역 및 비-역 열 흐름 구성 요소로 분리될 수 있게 하는, 종래의 DSC와 상이한 온도 변조 DSC 방법이다. 이러한 기술은 서로 중첩되거나 매우 가까이 있는 프로세스 또는 전이를 구별하는 데 도움이 된다. 유리 전이 온도(Tg)는 역 열 흐름 성분으로부터 결정하였다.
- [0531] TOPEM® DSC 데이터를 34개 위치 자동-샘플러를 갖춘 Mettler DSC 3+ 상에서 수집하였다. 에너지 및 온도에 대해 인증된 인덱스를 사용하여 기기를 교정하였다. 일반적으로, 핀-홀 알루미늄 팬에서, 3 내지 5 mg의 각 샘플을 0.64 K의 펄스 높이 및 15 내지 30초의 펄스 폭으로 30°C로부터 220°C까지 2 K·분⁻¹로 가열하였다. 샘플에 걸쳐 50 mL·분⁻¹의 질소 퍼지를 유지하였다. 기기 제어 및 데이터 처리를 위해 STARe v15.00을 사용하였다.
- [0532] 예측된 Tg: DSC로부터의 단일 유리 전이(Tg)는 종종 혼화성의 지표이다. Tg 예측은 밀도가 동일하다고 가정하는 Fox 방정식(1)을 사용하여 이루어졌다.
- [0533] $1/T_{g\text{혼합물}} = w_1 / T_{g1} + w_2 / T_{g2}$ (w = 중량) (1)
- [0534] Tg를 결정하는 것은 Tg 이상의 온도에서는 물질이 분자 운동으로 인해 결정화되기 쉽기 때문에, 안정성 식별에 있어서 중요하다. 비정질 고형 분산제(ASD)는 가스체로서 작용하고 Tg를 감소시키는 물을 흡수할 수 있다. Tg가 90°C 미만인 경우, 수분 흡수의 상당한 가능성이 있으며, 이는 Tg를 25°C 미만으로 떨어뜨릴 수 있으며, 여기에서 재결정화가 발생할 가능성이 있다.
- [0535] 열중량 분석(TGA): TGA 데이터를 34개 위치 자동-샘플러를 갖춘 Mettler TGA 2 상에서 수집하였다. 인증된 등온선 및 니켈을 사용하여 기기를 교정하였다. 일반적으로, 핀-홀 알루미늄 팬 내로 5 내지 30 mg의 각각의 샘플을 로딩하고, 10°C·분⁻¹로 30°C로부터 400°C까지 가열하였다. 샘플에 대해 50 mL·분⁻¹의 질소 퍼지를 유지하였다. 기기 제어 및 데이터 처리를 위해 STARe v15.00을 사용하였다.
- [0536] 혼화성 평가. 먼저, 다양한 중합체와 실로시빈의 혼화성을 평가하여, 분무 건조 제조 방법을 통한 비정질 고형 분산제의 제조에 어떠한 중합체가 적절한지를 결정하였다. 6개의 상이한 중합체(EUDRAGIT® E PO, KOLLIDON® 30, KOLLIDON® VA 64, PHARMACOAT® 606, AQOAT® AS-MG, 및 EUDRAGIT® L 100-55)를 갖는 실로시빈의 물리적

혼합물(혼합물)을 5가지의 상이한 약물 로딩(공칭 10, 25, 50, 75 및 90% w/w)에서 제조하였다. 혼화성은 실로시빈 단독(용융점 개시: 217°C)과 비교했을 때 DSC를 사용하여 가열될 때의 물리적 혼합물의 용점의 변화에 기초하여 평가하였다. EUDRAGIT® L 100-55의 경우, 유리 전이(Tg) 온도로 혼화성을 평가하였다.

[0537] 표 16은 상이한 물리적 혼합물의 용점에 대한 결과를 요약한다.

[표 16]

중합체	물리적 혼합물의 용융 개시 온도(°C)*				
	10 중량% 실로시빈	25 중량% 실로시빈	50 중량% 실로시빈	75 중량% 실로시빈	90 중량% 실로시빈
EUDRAGIT® E PO	205	해당 없음	201	200	200
KOLLIDON® 30	198	해당 없음	198	200	200
KOLLIDON® VA 64	205	192	200	198	199
PHARMACOAT® 606	201	200	199	200	198
AQOAT® AS-MG	202	201	202	201	200
	물리적 혼합물의 예측 Tg(°C)				
EUDRAGIT® L 100-55	113	123	131	144	153

*참고로, 실로시빈 단독은 217°C의 용점 개시를 갖는다.

[0538]

[0539] 시험된 모든 물리적 혼합물은, 실로시빈 단독과 비교하여, 용점의 감소를 나타냈고, 상이한 실로시빈:중합체 로딩에 걸쳐 용점의 강하에서의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 따라서, 실로시빈은 각각의 중합체와 적어도 약간의 혼화성을 가질 가능성이 있다. EUDRAGIT® L 100-55에 대한 혼화성 실험은 중합체의 열적 열화로 인해 가능하지 않았다. 예측된 Tg 및 과거 용도에 기초하여, 진행을 고려하였다.

[0539]

[0540] 전술한 결과 및 본 혼화성 결과에 기초하여, KOLLIDON® VA 64, PHARMACOAT® 606, 및 AQOAT® AS-MG, 그리고 EUDRAGIT® L 100-55를 다음 단계로 진행시키고, 25 중량% 실로시빈 로딩을 사용하여, 분무 건조를 통해 고휘 분산제로 제조하였다.

[0540]

[0541] 분무 건조된 고휘 분산제 및 실험 절차.

[0541]

[0542] 실시예 16 내지 19

[0542]

[0543] 고휘 분산제를 제조하는 데 사용된 중합체는 다음과 같다: 실시예 16(KOLLIDON® VA 64), 실시예 17(PHARMACOAT® 606), 실시예 18(AQOAT® AS-MG), 및 실시예 19(EUDRAGIT® L 100-55). 분무 건조 절차를 위해, 용매 중 2 중량% 고휘분 로딩을 사용하여, 400mg 규모로 25/75(중량%/중량%)의 실로시빈/중합체 비율로 샘플을 제조하였다. 사용된 용매는 디클로로메탄(DCM)/메탄올의 부피 기준 25/75 혼합물이었다. 분무 건조된 실로시빈(중합체 없음) 또한 대조군으로서 제조하였다.

[0543]

[0544] 표 17에 개략된 파라미터를 사용하여, Procept로부터 입수 가능한 분무 염료-분무 냉각기/응집기 PROCEPT 4M8-Trix를 사용하여 분무 건조를 수행하였다. 분무 건조 후, 샘플을 진공 하 40°C의 6 mBar에서 밤새 건조시켰다.

[0544]

[표 17]

파라미터	설정점
장비	PROCEPT 4M8-Trix
용매	DCM/MeOH (1:3)
고형분 함량	2 중량% (PY:중합체 1:3 w/w)
사이클론	대형
노즐 크기	0.4 mm
유입구 가스 흐름	0.4 m ³ /분
유입구 온도	120°C
사이클론 가스 흐름	400 L/분
노즐 가스 흐름	3 L/분
펌프 속도	200 rpm
후처리 조건	진공 하에 밤새 건조 (6 mBar; 40°C)

[0545]

[0546]

특성 분석/결과

[0547]

실시에 16 내지 19의 분무 건조된 고형 분산제를 X-선 분말 회절(XRPD) 및 변조 시차 주사 열량측정계(mDSC)을 사용하여 시작 시점(t = 0)에 특성화하고, 그 결과를 표 18에 요약하였다.

[표 18]

실시예 번호	제형	특성 분석 (t = 0)			
		수율(%)	XRPD	Tg(°C)	예측 Tg
(대조군)	실로시빈(PY)	해당 없음	비정질	161	해당 없음
16	PY / KOLLIDON® VA 64	47.5	비정질	117	119
17	PY / PHARMACOAT® 606	57.7	비정질	153	161
18	PY / AQOAT® AS-MG	60.0	비정질	127	130
19	PY / EUDRAGIT® L 100- 55	57.5	비정질	131	125

[0548]

[0549]

실시에 16 내지 19의 고형 분산제는 XRPD 결정 시 비정질 물질을 제공하였다. 시험된 4개의 중합체 모두 단일 Tg 이벤트를 갖는 고형 분산제를 생성하였으며, 이는 각각이 단상으로서 제조되었음을 나타내므로, 실로시빈 및 각각의 중합체는 혼화성이었다. 측정된 Tg 값은 예측된 유리 전이 온도에 가까웠다. 또한, 측정된 모든 Tg 값은 > 90°C였고, 따라서 비정질 고형 분산제는 전형적인 안정성 한계 내에 있다.

[0550]

안정성 연구. 안정성을 추가로 증명하기 위해, 실시에 16 내지 19의 비정질 고형 분산제를 40°C에서 폐쇄 바이알에 보관하였고, 6시간(t = 6시간), 24시간(t = 24시간), 1주(t = 1주), 및/또는 4주(t = 4주)의 설정 시점에서 분석하여 결정화, 및 TGA를 사용하는 물 흡수에 대한 안정성을 평가하였다.

[0551] 표 19는 실시예 16에 대한 안정성 결과를 요약한다.

[표 19]

실시예 16	시점				
	t = 0	t = 6 시간	t = 24 시간	t = 1 주	t = 4 주
XRPD	비정질	비정질	비정질	비정질	비정질
Tg(°C)	117	NT	NT	115	111
TGA (질량 손실(%))	질량 손실이 관찰되지 않음	NT	질량 손실이 관찰되지 않음	약 2.2% 32 내지 87°C	약 2.2% 30 내지 95°C

[0552] NT = 시험되지 않음

[0553] 폐쇄된 바이알 중 40°C에서 4주 보관 후, 실시예 16의 고형 분산제는 XRPD로 결정 시 실로시빈 재결정화의 증거 없이 비정질로 유지되었다(도 51). 해당 물질은 t = 0에서 117°C에서의 단일 Tg 이벤트를 가졌으며(도 52), 40°C에서 1주 및 4주 보관 시 여전히 단일 Tg 이벤트를 가졌다(도 53). 보관 시 단일 Tg는 혼화성의 변화가 발생하지 않았음을 나타낸다. 40°C에서 1주 보관 후 수분 흡수의 일부 증거가 있었지만(도 54), 이는 4주 시점에서도 일관되었으며(도 55), 이는 수분 흡수가 시간이 지남에 따라 증가하지 않았음을 시사한다. 전반적으로, 실시예 16은 시험된 보관 조건 하에서 안정적인 것으로 간주된다.

[0554] 표 20은 실시예 17에 대한 안정성 결과를 요약한다.

[표 20]

실시예 17	시점				
	t = 0	t = 6 시간	t = 24 시간	t = 1 주	t = 4 주
XRPD	비정질	비정질	비정질	비정질	비정질
Tg(°C)	153	NT	NT	153	153
TGA (질량 손실(%))	질량 손실이 관찰되지 않음	NT	질량 손실이 관찰되지 않음	질량 손실이 관찰되지 않음	약 1.4% 34 내지 92°C

[0555] NT = 시험되지 않음

[0556] 폐쇄된 바이알 중 40°C에서 4주 보관 후, 실시예 17의 고형 분산제는 XRPD로 결정 시 실로시빈 재결정화의 증거 없이 비정질로 유지되었다(도 56). 해당 물질은 t = 0에서 153°C에서의 단일 Tg 이벤트를 가졌으며(도 57), 40°C에서 1주 및 4주 보관 시 여전히 단일 Tg 이벤트를 가졌다(도 58). 보관 시 단일 Tg는 혼화성의 변화가 발생하지 않았음을 나타낸다. 40°C에서 1주 보관 후 수분 흡수의 증거는 없었지만(도 59), 4주 시점에서 약 1.4%의 약간의 질량 손실이 있었으며(도 60), 이는 시간이 지남에 따라 약간의 수분 흡수가 발생할 수 있음을 시사한다. 전반적으로, 실시예 17은 시험된 보관 조건 하에서 안정적인 것으로 간주된다.

[0557] 표 21은 실시예 18에 대한 안정성 결과를 요약한다.

[표 21]

실시예 18	시점				
	t = 0	t = 6 시간	t = 24 시간	t = 1 주	t = 4 주
XRPD	비정질	비정질	비정질	비정질	비정질
Tg(°C)	127	NT	NT	125	128, 152
TGA (질량 손실(%))	질량 손실이 관찰되지 않음	NT	질량 손실이 관찰되지 않음	질량 손실이 관찰되지 않음	약 0.8% 32 내지 97°C

[0558] NT = 시험되지 않음

[0559] 폐쇄된 바이알 중 40°C에서 4주 보관 후, 실시예 18의 고형 분산제는 XRPD로 결정 시 실로시빈 재결정화의 증거 없이 비정질로 유지되었다(도 61). 해당 물질은 t = 0에서 127°C에서의 단일 Tg 이벤트를 가졌지만(도 62), 40°C에서 4주 보관 시 152°C에서의 추가 Tg 이벤트를 나타냈으며(도 63), 이는 가능하게는 유리 실로시빈일 수 있는 잠재적인 제2 단계를 나타낸다. 40°C에서 1주 보관 후 수분 흡수의 증거는 없었지만(도 64), 4주 시점에서 약 0.8%의 약간의 질량 손실이 있었으며(도 65), 이는 시간이 지남에 따라 약간의 미량 수분 흡수가 발생할 수 있음을 시사한다. 전반적으로, 실시예 18은 시험된 보관 조건 하에서 안정적인 것으로 간주되지만, 시간 경과 시 제2 상이 나타나는 것을 고려 시, 실시예 16 및 17보다 덜 안정적인 것으로 간주된다.

[0560] 표 22는 실시예 19에 대한 안정성 결과를 요약한다.

[표 22]

실시예 19	시점				
	t = 0	t = 6 시간	t = 24 시간	t = 1 주	t = 4 주
XRPD	비정질	비정질	비정질	비정질	비정질
Tg(°C)	131	NT	126	136, 147	131, 152
TGA (질량 손실(%))	질량 손실이 관찰되지 않음	NT	질량 손실이 관찰되지 않음	NT	약 0.7% 46 내지 90°C

[0561] NT = 시험되지 않음

[0562] 폐쇄된 바이알 중 40°C에서 4주 보관 후, 실시예 19의 고형 분산제는 XRPD로 결정 시 실로시빈 재결정화의 증거 없이 비정질로 유지되었다(도 66). 해당 물질은 t = 0에서 131°C에서의 단일 Tg 이벤트를 가졌지만(도 67), 40°C에서 1주 보관 시 147°C, 및 4주 보관 시 152°C에서의 추가 Tg 이벤트를 나타냈으며(도 68), 이는 가능하게는 유리 실로시빈일 수 있는 잠재적인 제2 단계를 나타낸다. 40°C에서 24시간 보관 후 수분 흡수의 증거는 없었지만(도 69), 4주 시점에서 약 0.7%의 약간의 질량 손실이 있었으며(도 70), 이는 시간이 지남에 따라 약간의 미량 수분 흡수가 발생할 수 있음을 시사한다. 전반적으로, 실시예 19는 시험된 보관 조건 하에서 안정적인 것으로 간주되지만, 시간 경과 시 제2 상이 나타나는 것을 고려 시, 실시예 16 및 17보다 덜 안정적인 것으로 간주된다.

[0563] 표 23은 4주 안정성 데이터의 요약을 제시한다. 폐쇄된 바이알 중 40°C에서 4주 보관 후, 모든 고형 분산제는 여전히 비정질이였으며 실로시빈 재결정화의 증거는 없었다. 비교로서, 비정질 실로시빈(중합체 없음)은 다양한 스트레스 조건 하에서 결정화되는 것으로 알려져 있다(Greenan 등의 문헌 참조[Preparation and Characterization of Novel Crystalline solvates and Polymorphs of Psilocybin and Identification of Solid Forms Suitable for Clinical Development, 2020 pre-publication; DOI:10.13140/RG.2.2.32357.14560]). 실시예 16 및 17의 비정질 고형 분산제는 4주 보관 후 단일 Tg를 가지며, 이는 이들이 단상 시스템으로서 유지되었음을 나타낸다. 실시예 18 및 19는 제2 Tg를 나타냈으며, 이는 혼화성의 변화 및 새로운 단계 발생을 나타낼 수 있다. 시험된 모든 분산제는 물 흡수와 관련된 소량의 질량 손실의

증거를 나타냈지만, 이는 유의미한 정도는 아니었다.

[표 23]

실시에 번호	제형	특성 분석(40°C 에서 t = 4 주)		
		XRPD	Tg 이벤트	관찰된 질량 손실
16	PY / KOLLIDON® VA 64	비정질	1	예(약 2.2 중량%)
17	PY / PHARMACOAT® 606	비정질	1	예(약 1.4 중량%)
18	PY / AQOAT® AS-MG	비정질	2	예(약 0.8 중량%)
19	PY / EUDRAGIT® L 100-55	비정질	2	예(약 0.7 중량%)

IV. 용액 캐스팅에 의해 제조된 고휘 분산제

실시예 20

전술한 바와 같은, Quality Chemical Labs로부터 상업적으로 입수 가능한, 소량의 결정질 형태 B를 갖는 결정질 메탄올 용매화물로서의 결정질 형태의 실로시빈(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염; PY; I-7)(200 mg)을 5% 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC) 및 10% 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 함께 0.1 M 인산염 완충액의 용액 10 ml에 용해시키고, pH를 7.0으로 조정한다. 그런 다음, 용액을 중합체 라이너 상에 캐스팅하고 주변 온도에서 8시간 동안 건조시켜 필름을 형성하고, 진공 오븐에서 50°C에서 2시간 동안 추가로 건조시킨다. 필름에서의 비정질 형태의 PY의 발생은 DSC, TGA 및 X-선 분말 회절 방법에 의해 확인된다. 필름은 4°C에서 보관되고, 안정성 풀은 T = 1, 3, 6 및 12개월차에 수행되어 비정질 형태의 PY의 존재를 확인한다.

해당 필름은 3분의 봉해 시간 및 5분의 용해 시간을 특징으로 하는 용해 동역학을 갖는 프로토타입 구강 투여 형태로서 양호한 특성을 나타낸다.

V. 동물 연구

수컷 비글견에서의 캡슐 내 분말(PIC) 또는 경구 봉해 정제(ODT) 경구 투여 후 실로시빈의 약동학

경구 봉해 정제(ODT) 또는 캡슐 내 분말(PIC) 투여 형태로 수컷 비글견에게 경구 투여한 후, 경구 투여 후 실로시빈으로부터의 실로신의 약동학적 프로파일을 비교하였다.

동물. 투여 당시 2 내지 5연령이고, 체중 10 내지 15 kg인 6마리의 미처리 수컷 비글견을 사용하였다. 이들 동물은 인정된 실험실 동물 공급자에 의해 공급되었으며, 현재는 시험 시설의 콜로니의 일부로서 보관되어 있다. 연구 완료 후, 적절한 세척 기간을 거친 후 추가 사용을 위해 동물을 콜로니로 복귀시켰다.

동물 수용. 동물을 적절한 표준 운영 절차(Standard Operating Procedures(SOP))에 상세히 기술된 확립된 절차에 따라 수용하고 유지하였다. 동물은 문신 또는 마이크로칩에 의해 고유하게 식별되었다. 시험 전 유지 기간 동안, 동물을 해당 종에 적절한 케이지에 수용시켰다. 개는 하루에 최대 4시간 동안 단독으로 수용되었으며, 이 기간 동안 이들의 일일 식단 비율을 이용할 수 있었다. 연구 기간 중, 개는 운동을 하였다. 연구 기간에 걸쳐, 동물을 정기적으로 검사하였다. 모든 임상 징후를 면밀히 모니터링하고 기록하였다. 동물은, 지정된 절차를 제외하고는, 전체 연구 기간 동안 300 내지 350 g/일의 특별 식단 서비스(Special Diet Service(SDS)) D3(E) SQC 식단을 이용할 수 있었다. 본관 품질의 수돗물을 자유롭게 사용할 수 있었다.

시험 항목. 5 mg의 비정질 실로시빈을 함유하는 실시예 6의 경구 봉해 정제(ODT) 투여 형태를 사용하였다. 캡슐 내 분말로서 5 mg의 결정질 실로시빈(다형체 형태 A, Biosynth Carbosynth로부터 상업적으로 입수 가능함)을 사용하여 캡슐 내 분말(PIC) 투여 형태를 제조하였다.

투여량 레벨.

ODT로서 5 mg의 활성제를 함유하는 실로시빈(비정질); 명목 0.5 mg/kg 활성제

PIC로서 5 mg의 활성제를 함유하는 실로시빈(결정질); 명목 0.5 mg/kg 활성제

실험 설계. 동물들에게 ODT를 통해 또는 PIC에 의해 5 mg의 시험 물품을 투여하였다. 각 동물은 약 0.5 mg/kg의

투여량 레벨을 투여받았지만, 이는 각 동물의 가장 최근의 체중에 따라 달라질 수 있다. 투여 전, 각 동물에 대해 체중을 기록하였다. 경구 투여는 실로시빈을 함유하는 ODT 또는 PIC로 수행하였다. 캡슐을 인후 뒤쪽에 두고 동물이 이를 삼키도록 장려하였다. 필요한 경우, 5 mL의 물의 관류를 제공하였다. 구강 봉해정을 혀 아래에 배치하였다(설하). 동물의 입을 10초 동안 닫아 정체가 완전히 용해되도록 하였다.

[0579] 샘플링 채취. PK 샘플(약 1 mL)을, 투여 전, 투여 후 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240분, 8시간 및 24시간차에, K₂EDTA 항응혈제가 포함된 튜브 내로의 정맥 천자를 사용하여 경정맥으로부터 채취하였다. 채취 직후, 샘플을 뒤집어서 항응고제와 혼합하고 습윤 얼음 위에 놓았다. 가능한 한 빨리, 원심분리(2500 g, 10분, 4°C)로 혈장 샘플을 생성하였다. 생성된 모든 혈장 샘플을 K₂EDTA 튜브로부터 (동물/시점당) 분취액 A로 옮겼다. 이에 이어서, 300 µL의 혈장 및 300 µL(1:1 (v/v))의 200 mM 아스코르브산을 분취량 B로 옮긴 후, 분석 시까지 -65°C의 온도를 유지하도록 설정된 냉동고에 보관하였다.

[0580] 생물분석. 확립된 LC-MS/MS 검정을 사용하여 혈장 샘플을 분석하였다(BQL은 C_{최대} 이전 0으로 설정됨; BQL은 C_{최대} 이후에는 정의되지 않음). 실로시빈 ODT 및 캡슐 군으로부터의 혈장 샘플을 실로시빈 및 실로신에 대해 분석하였다.

[0581] 약동학 파라미터. 비구획 약동학 파라미터는 상업적으로 이용 가능한 소프트웨어(Phoenix® WinNonlin®)를 사용하여 혈장 농도-시간 프로파일로부터 결정하였다.

[0582] 결과. 표 24는 개별 PK 파라미터에 관한 데이터를 제시한다.

[표 24]

제형	화합물 투여	분석물	통계	T _{1/2} (시간)	T _{최대} (시간)	C _{최대} (ng/mL)	AUC _{최종} (시간*ng/mL)	AUC _{무한_관찰} (시간*ng/mL)	V _{z_F_관찰} (mL/kg)	CL _{F_관찰} (mL/kg/시간)
ODT	실로시빈	실로신	평균	2.06	0.25	28.9	71.8	77.0	16600	5570
			SD	0.475	0.25-0.5	5.75	13.3	13.1	4420	4420
PIC	실로시빈	실로신	평균	1.80	0.5	41	89.0	93.3	12000	4580
			SD	0.215	0.25-2	11.6	16.5	16.9	3400	872

[0583] 결과는 또한 도 71에 도식적으로 제시되며, 이는 실로시빈 투여(ODT 및 PIC 투여 형태) 후 실로신에 대한 혈장 농도-시간 프로필을 도시하고, 도 72는 C_{최대}에 의해 평가된 실로시빈 ODT 및 PIC 간의 노출 비교를 도시하고, 도 73은 AUC_{무한}으로 평가된 실로시빈 ODT와 PIC 간의 노출 비교를 도시한다.

[0585] 이들 그래프로부터 알 수 있는 바와 같이, 실로시빈 ODT 제형 노출 후의 실로신은 PIC 노출과 유의하게 상이하지 않다(p > 0.5). ODT는 최대 혈장 농도까지의 시간으로 측정했을 때 PIC 투여 형태에 비해 더 빠른 작용 개시를 생성하였으며, 여기에서 투여 후 최대 혈장 농도까지의 시간은 PIC에 비해 ODT가 2배 더 빨랐다.

[0586] 본원의 모든 곳에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 및 기타 과학적 또는 기술적 저술은 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다. 본원에 예시적으로 설명된 구현에는 본원에 구체적으로 개시되었거나 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들이 없이도 적절히 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에서의 각각의 경우에, 용어 "포함하는", "본질적으로 구성되는", 및 "구성되는" 중 어느 하나는 이들의 통상적인 의미를 유지하면서 다른 두 용어 중 어느 하나로 대체될 수 있다. 사용된 용어 및 표현은 한정어 아닌 기술하는 용어로서 사용되었으며, 이러한 용어 및 표현의 사용에 있어서, 도시되고 기술된 특징 또는 그 일부의 임의의 균등물을 배제하려는 의도는 없지만, 청구범위의 범주 내에서 다양한 변형이 가능한 것으로 인식된다. 따라서, 본 방법 및 조성물이 구현예 및 임의의 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에 개시된 개념을 변형 및 변경하는 것이 당업자에게 도움이 될 수 있고, 이러한 변형 및 변경은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 첨부된 청구범위에 의해 정의된 것과 같은 조성물 및 방법의 범주 내에 속하는 것으로 간주된다는 것을 이해해야 한다.

[0587] 본원에 기술된 임의의 단일 용어, 단일 요소, 단일 문구, 용어 군, 문구 군, 또는 요소 군은 각각 청구범위로부터 구체적으로 배제될 수 있다.

[0588] 본 명세서에서 온도 범위, 시간 범위, 조성물, 또는 농도 범위와 같은 범위가 주어질 때마다, 모든 중간 범위 및 하위 범위뿐만 아니라 주어진 범위에 포함된 모든 개별 값도 본 개시에 포함되도록 의도된다. 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에 포함된 범위 또는 하위 범위 내의 임의의 하위 범위 또는 개별 값은 본원의 양태로부터 배제될 수 있음을 이해할 것이다. 본원의 설명에 포함되는 임의의 요소 또는 단계는 청구된 조성물 또는 방

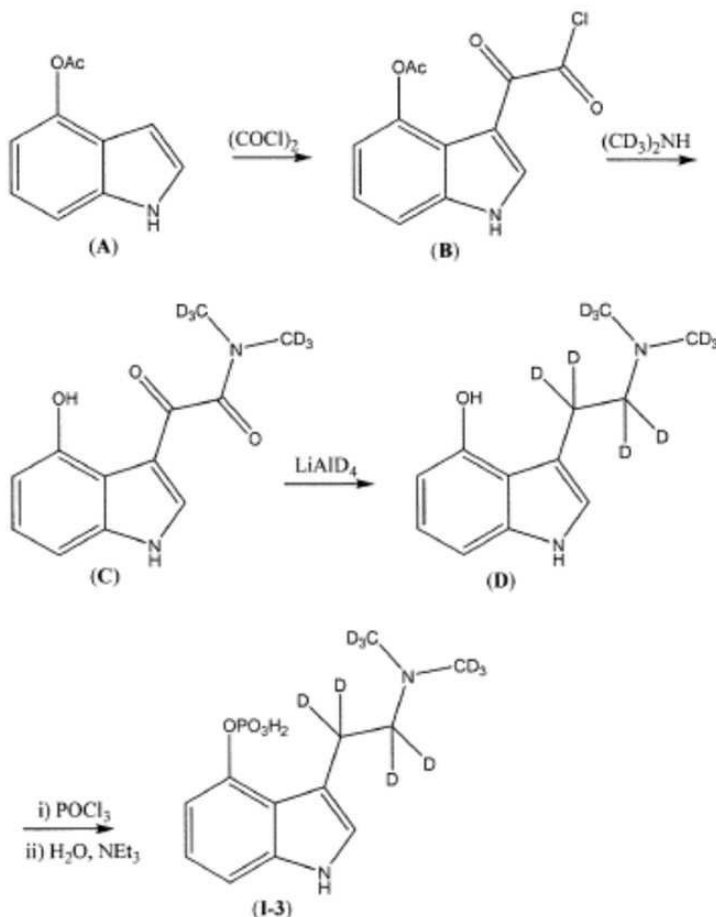
법으로부터 배제될 수 있음을 이해할 것이다.

[0589] 또한, 조성물 및 방법의 특징 또는 양태가 마쿠쉬 그룹 또는 다른 대안적인 그룹화의 관점에서 기술되는 경우, 당업자는 조성물 및 방법이 또한 이에 따라 마쿠쉬 그룹 또는 다른 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위 그룹의 관점에서 기술된다는 것을 인지할 것이다.

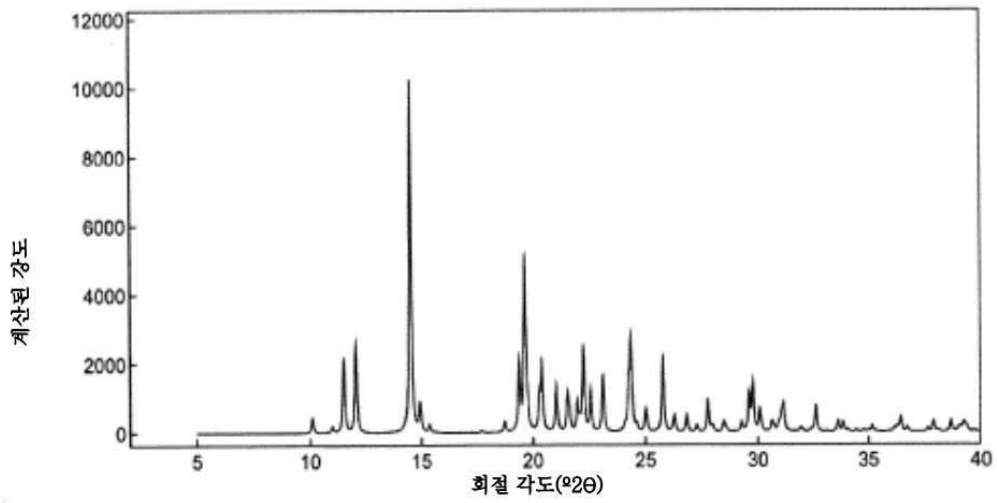
[0590] 따라서, 전술한 내용은 단지 방법 및 조성물의 원리만을 예시한 것이다. 당업자는, 본원에서 명시적으로 설명되거나 도시되지는 않았지만, 본 개시의 원리를 구현하고 본 개시의 사상 및 범주 내에 포함되는 다양한 배열을 고안할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 본원에 인용된 모든 실시예 및 조건부 언어는 원칙적으로 독자가 본 개시의 원리 및 발명자가 기여한 개념을 이해하여 당해 기술을 발전시키는 데 도움을 주도록 의도된 것이며, 구체적으로 인용된 이러한 실시예 및 조건에 한정되지 않는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 본 개시의 원리, 양태, 및 구현예를 언급하는 본 개시의 모든 진술을 비롯하여 본 개시의 특정 실시예는 이의 구조적 및 기능적 등가물 모두를 포함하도록 의도된다. 또한, 이러한 등가물은 현재 알려진 등가물 및 미래에 개발될 등가물, 즉 구조에 관계없이 동일한 기능을 수행하도록 개발된 임의의 요소 둘 다를 포함하도록 의도된다. 따라서, 본 개시의 범주는 본원에서 도시되고 기술된 예시적인 구현예에 한정되도록 의도되지 않는다. 오히려, 본 개시의 범주 및 사상은 다음 청구범위에 의해 구현된다.

도면

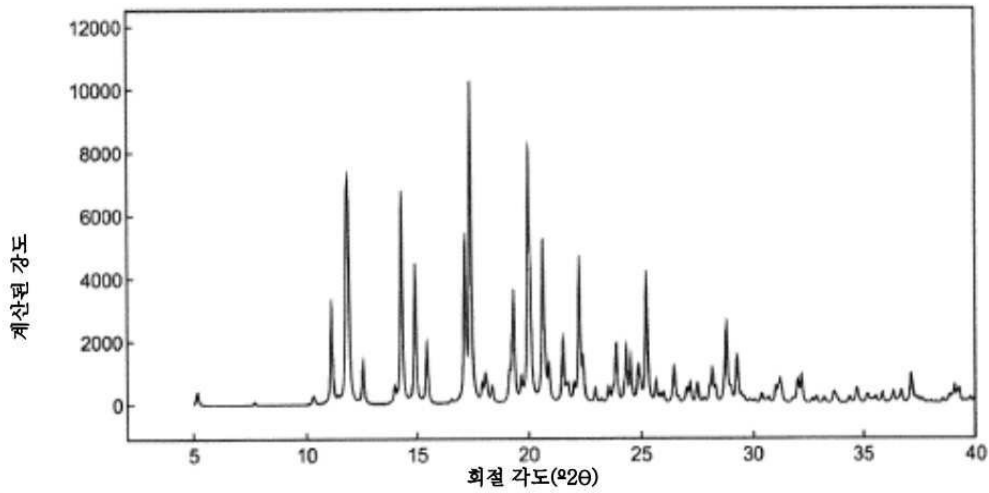
도면1



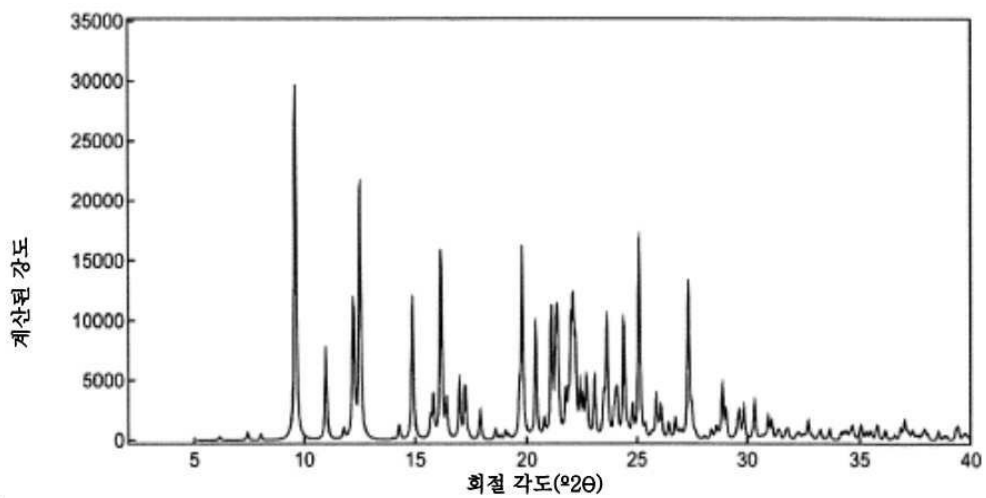
도면2



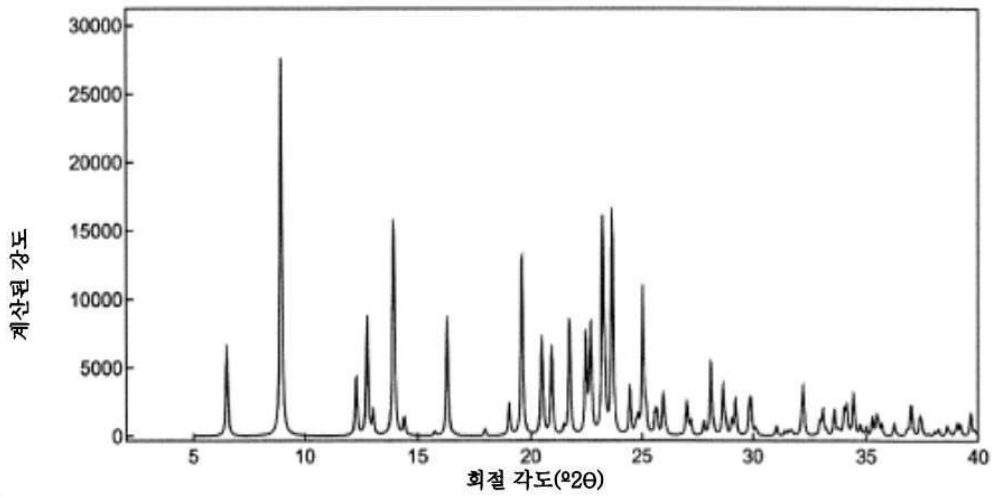
도면3



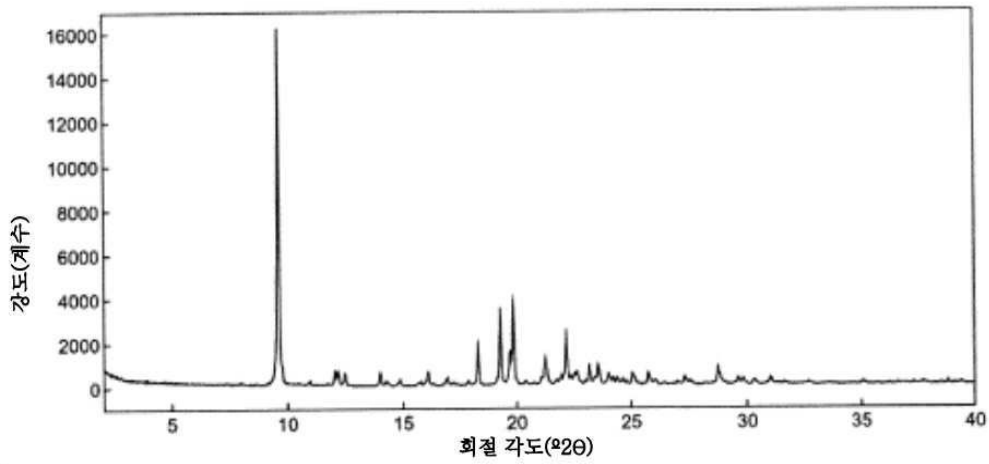
도면4



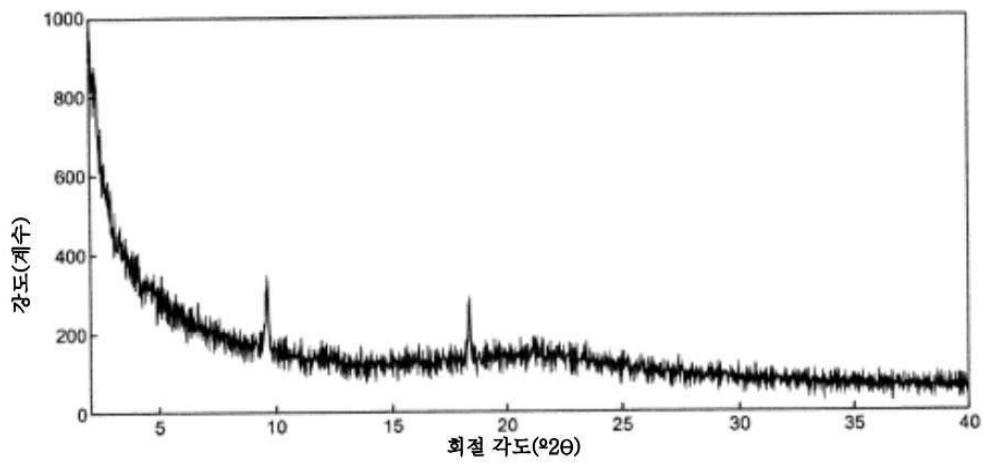
도면5



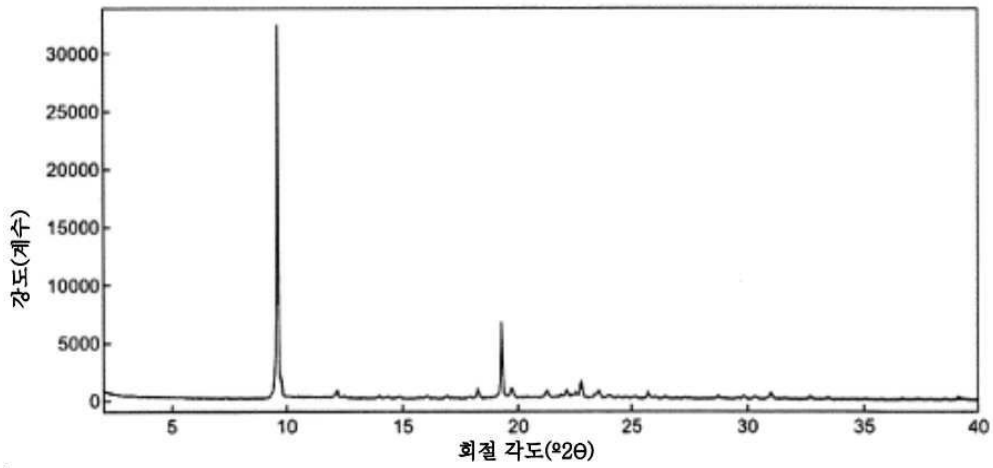
도면6



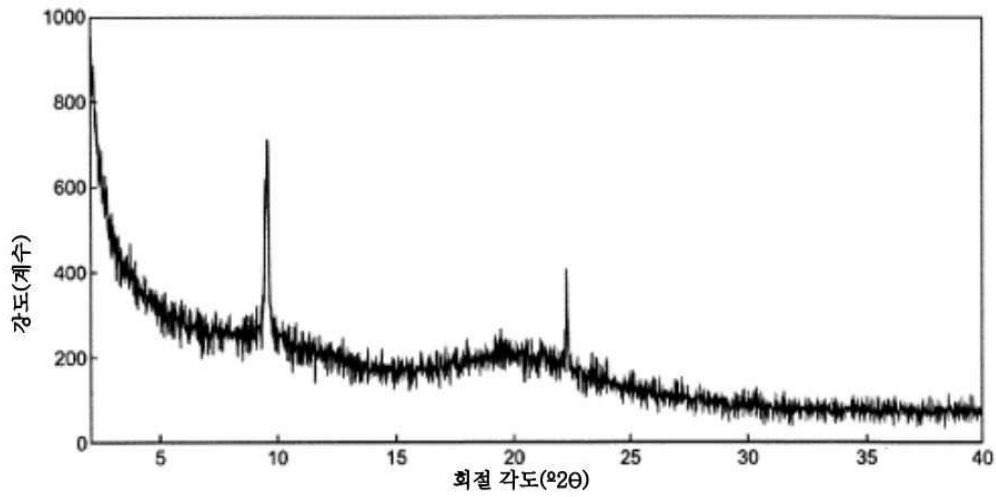
도면7



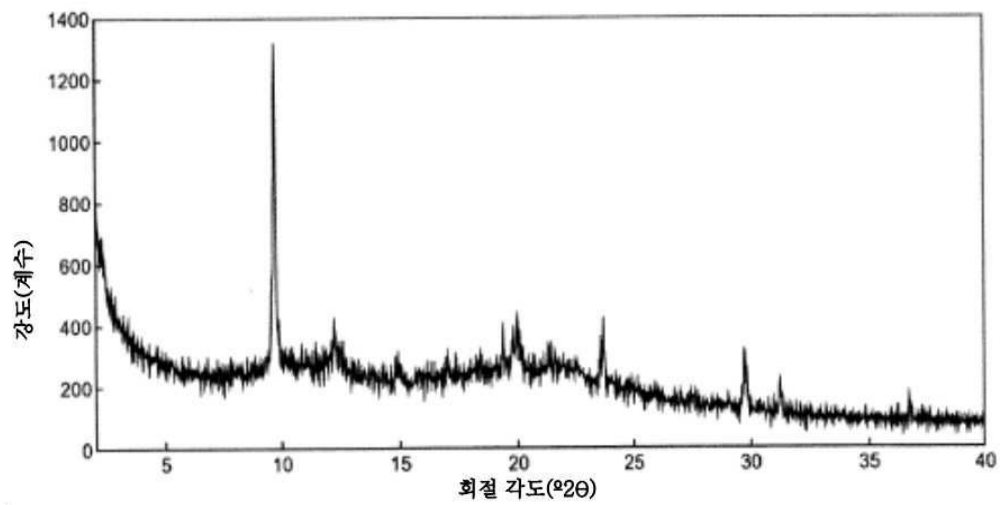
도면8



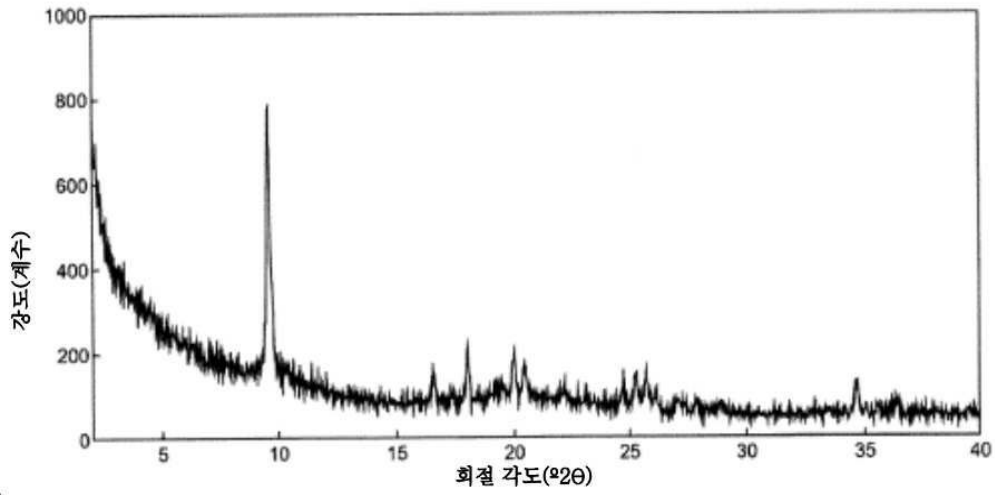
도면9



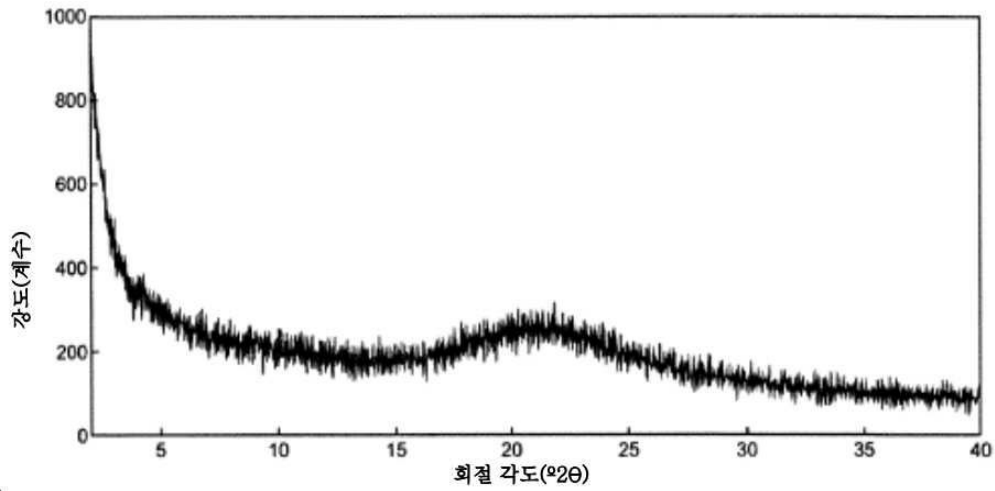
도면10



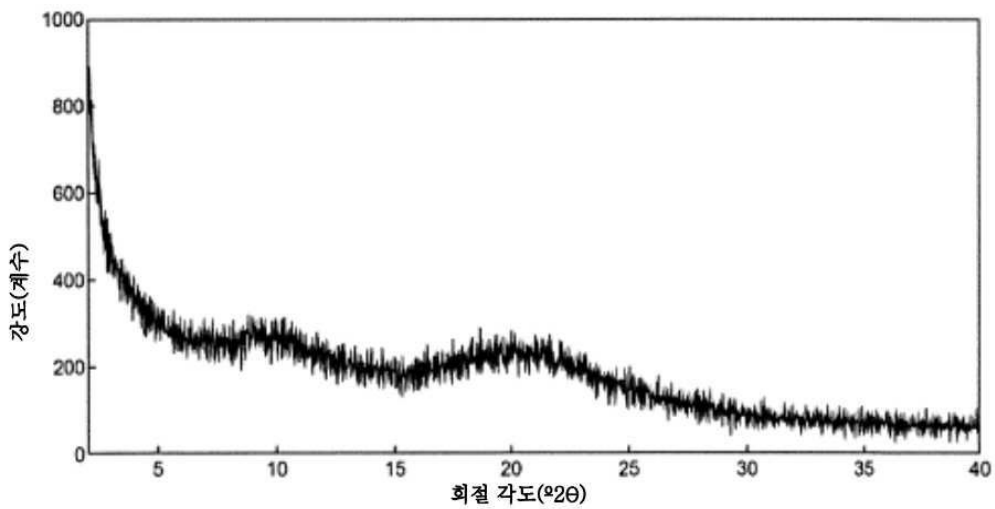
도면11



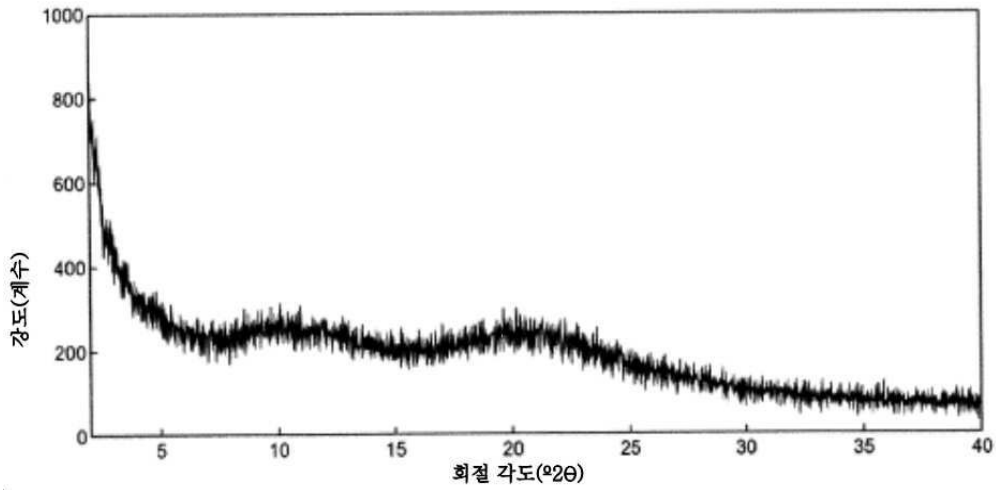
도면12



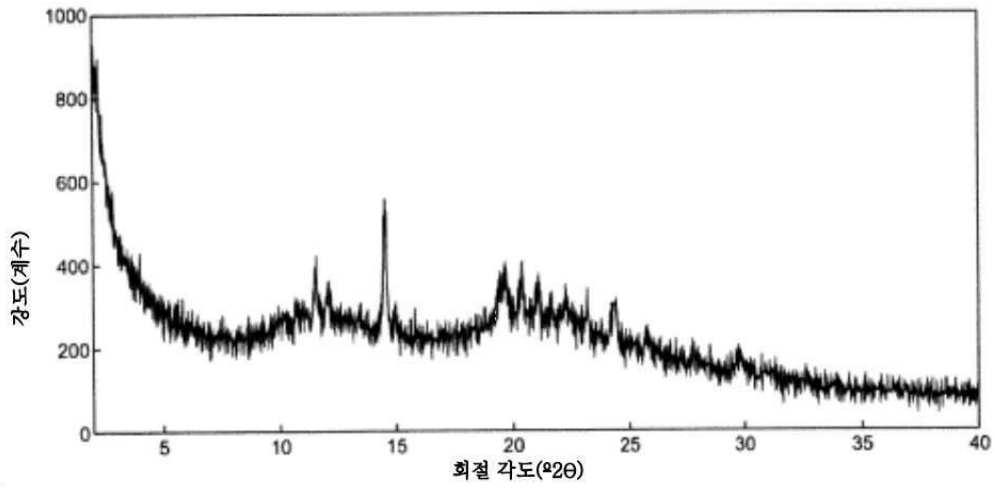
도면13



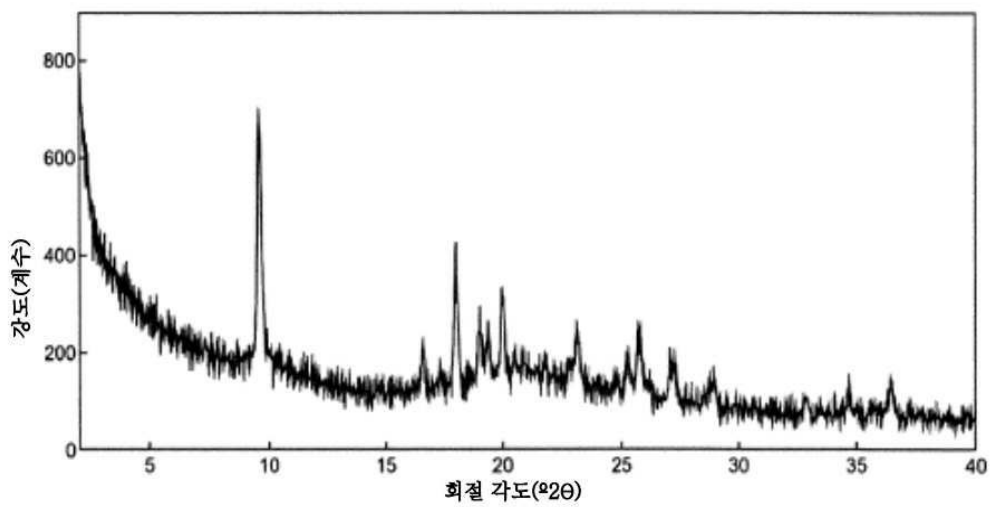
도면14



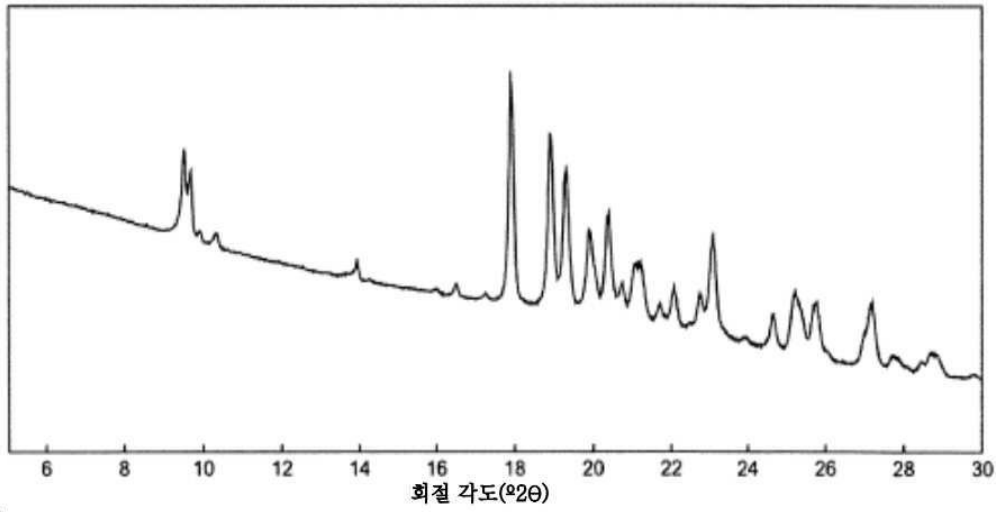
도면15



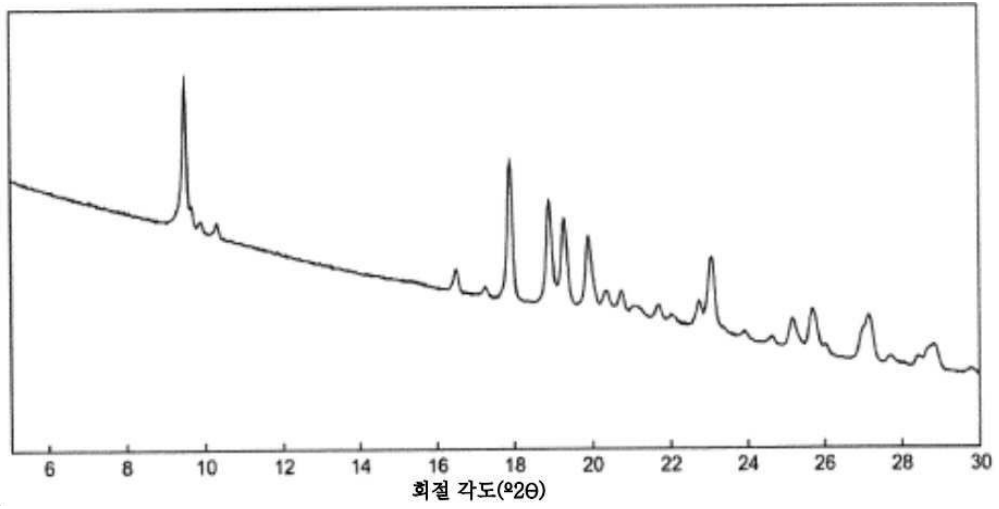
도면16



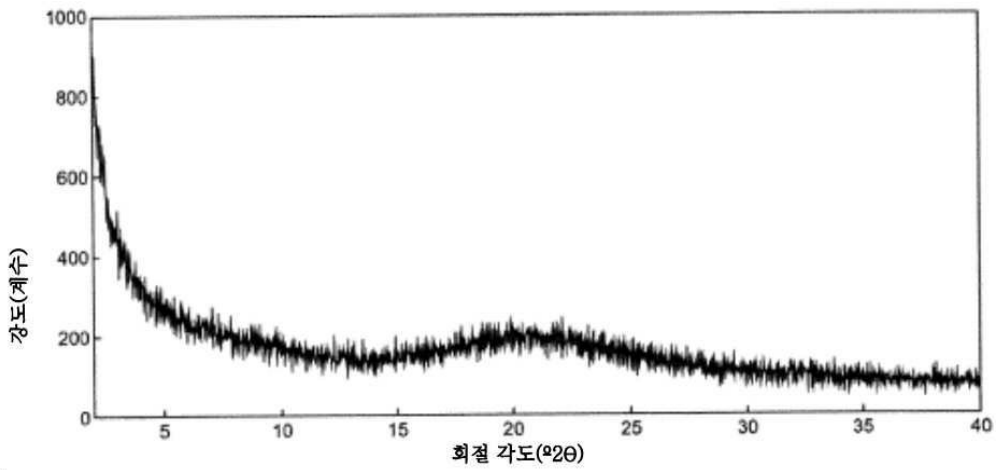
도면17



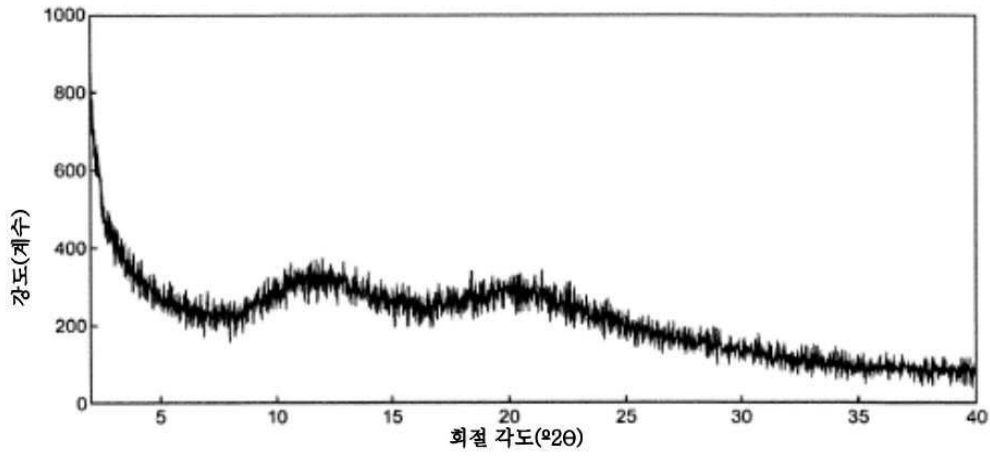
도면18



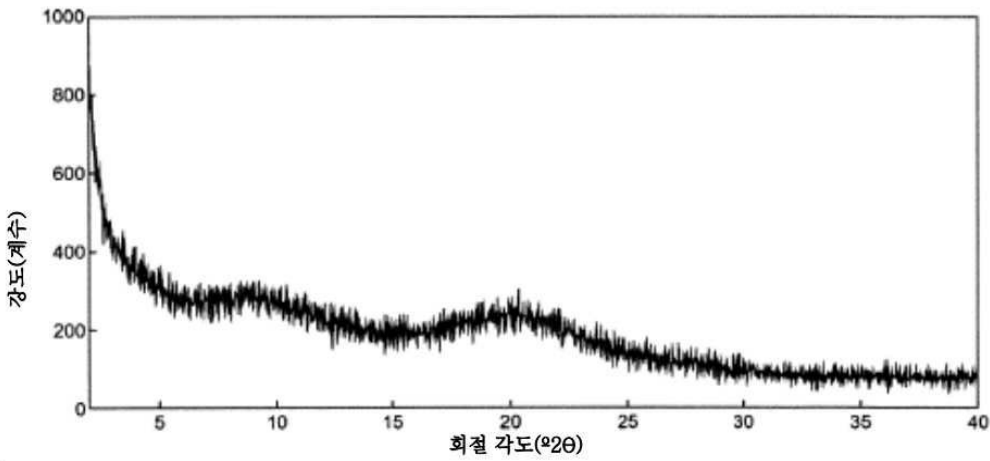
도면19



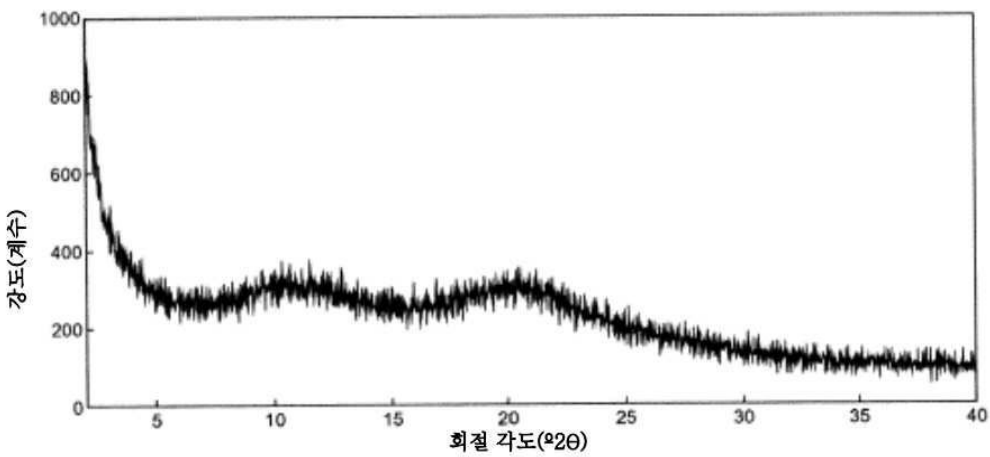
도면20



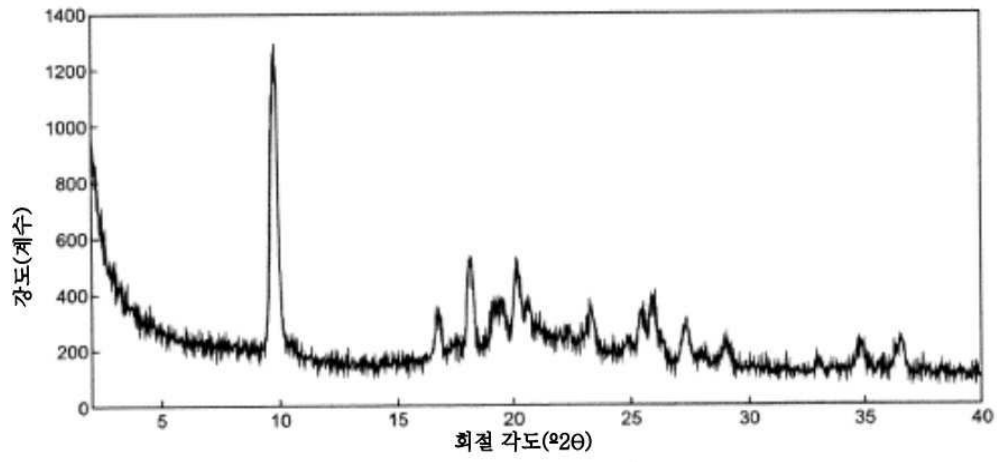
도면21



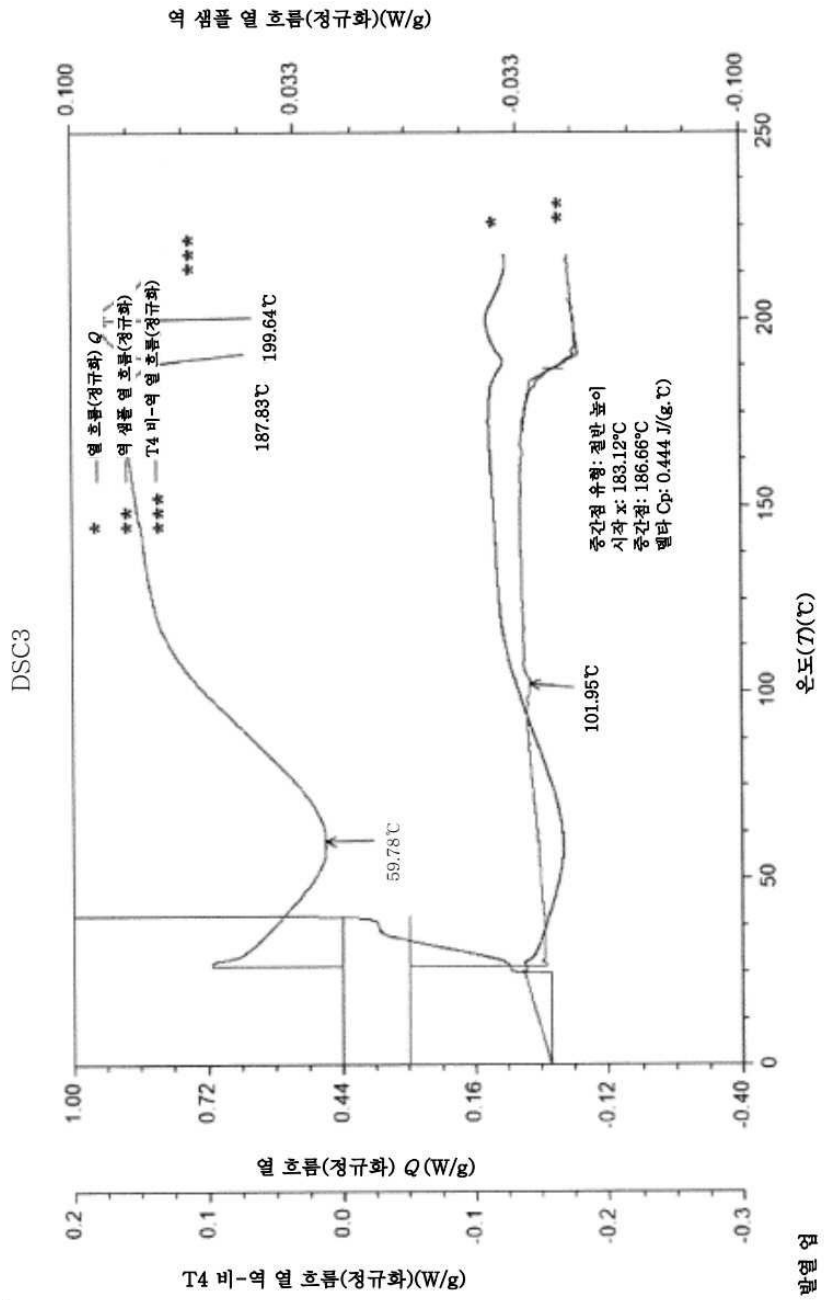
도면22



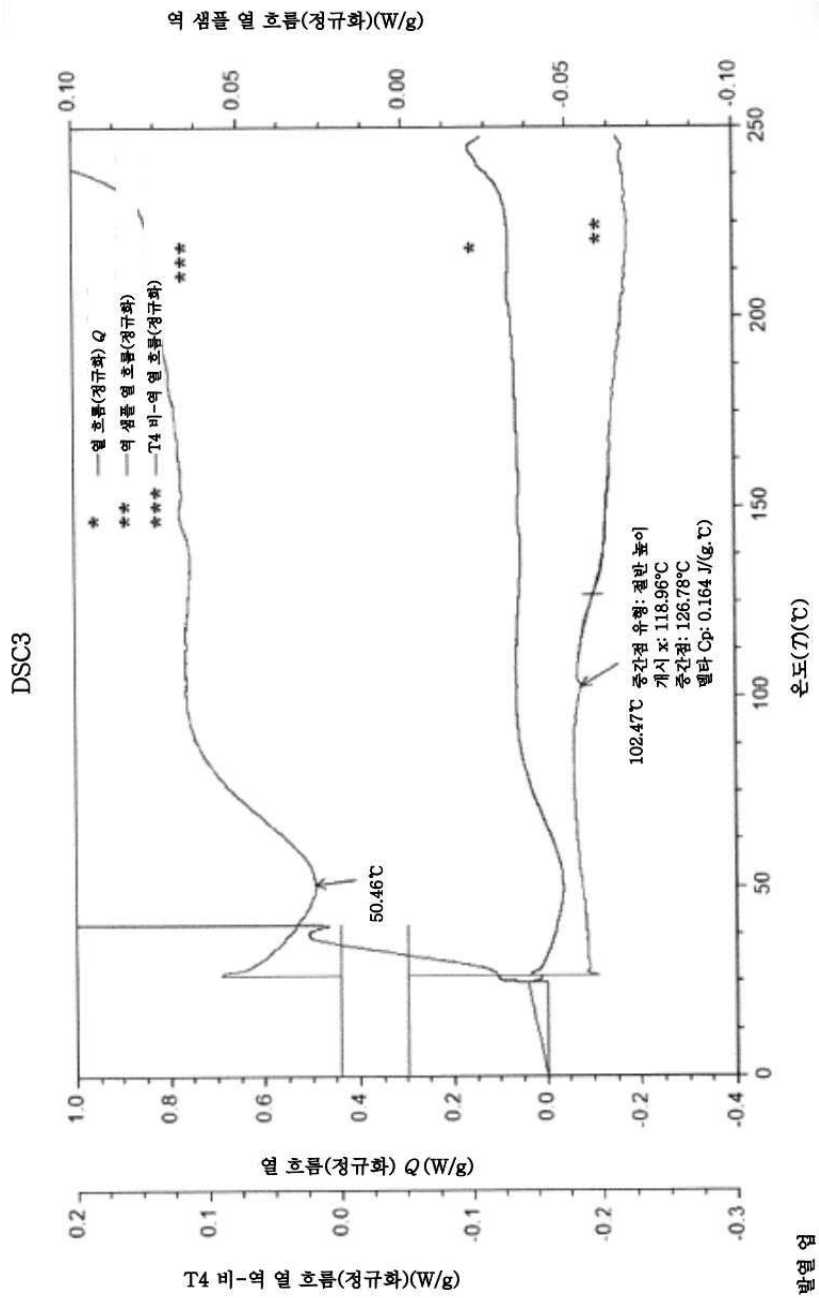
도면23



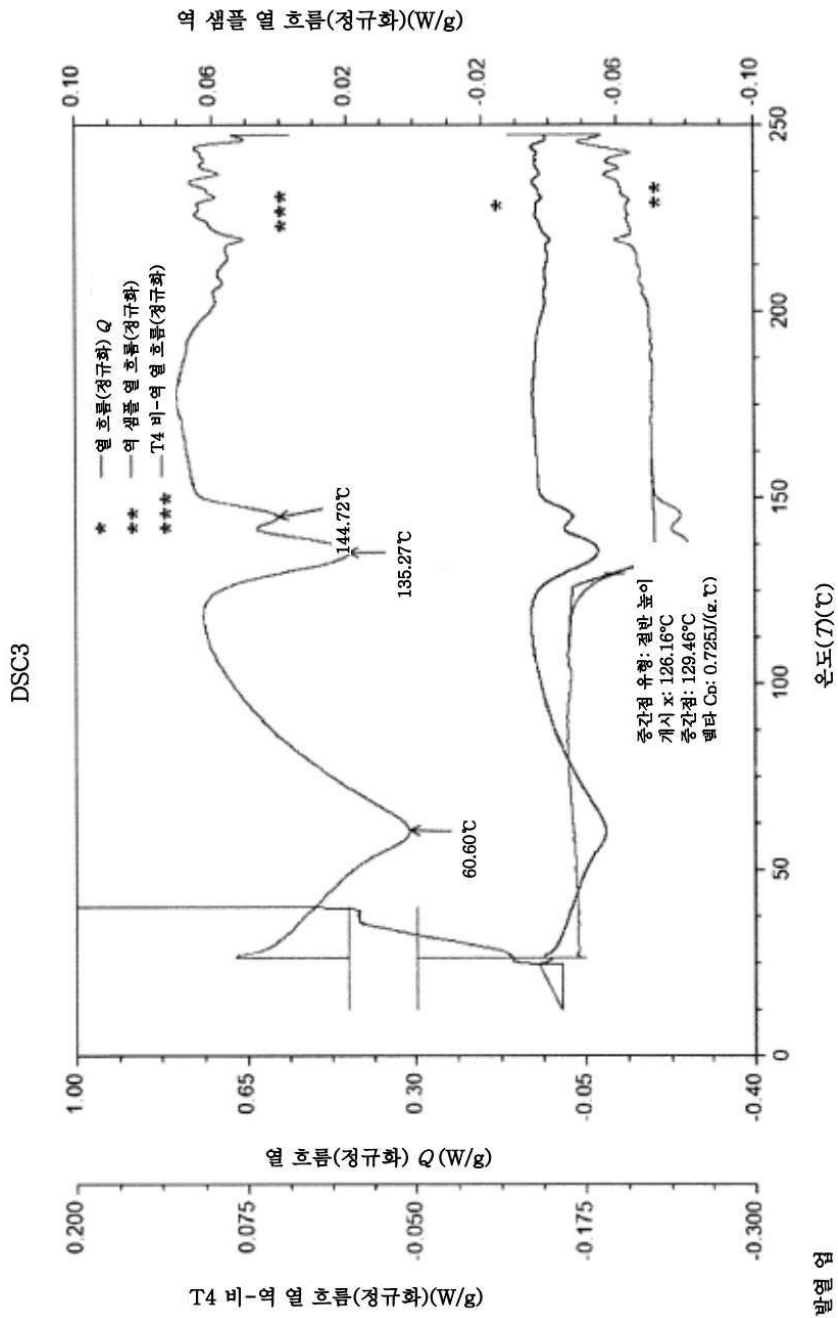
도면25



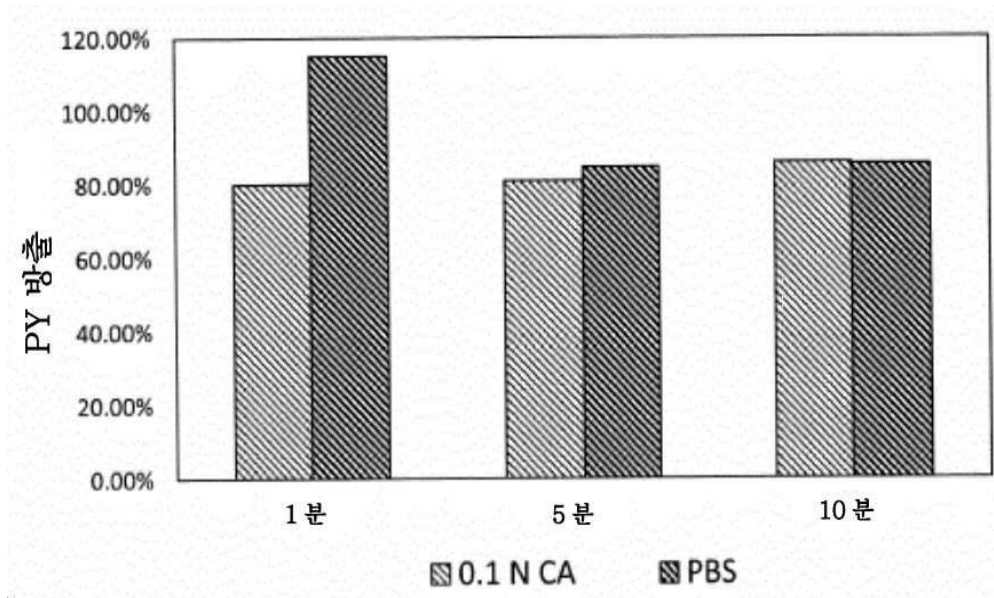
도면27



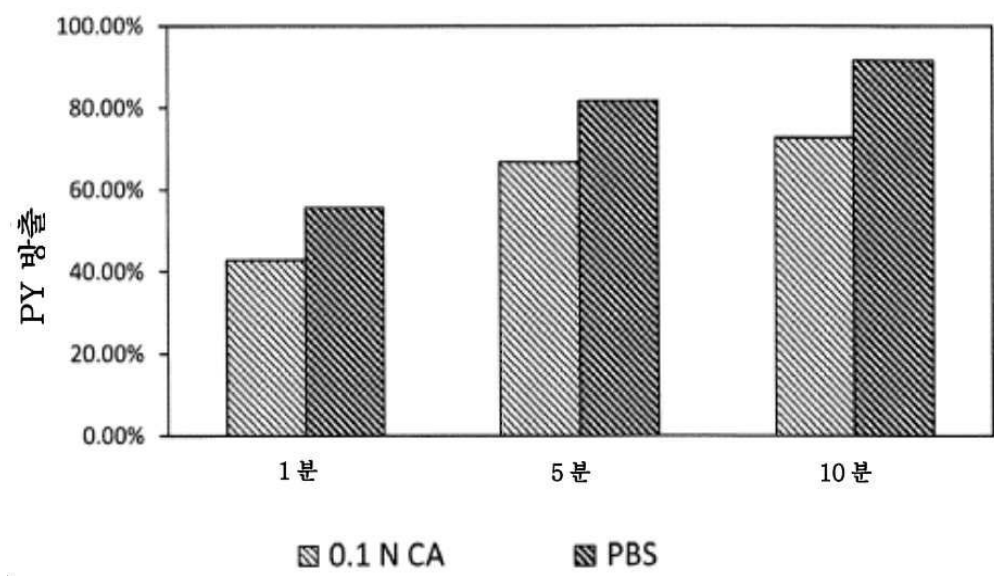
도면28



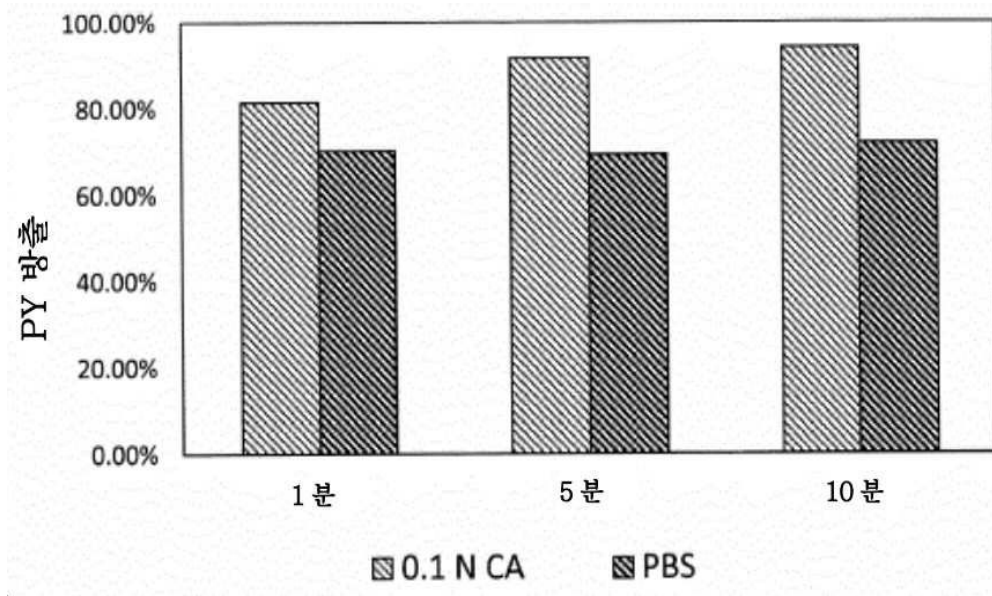
도면29



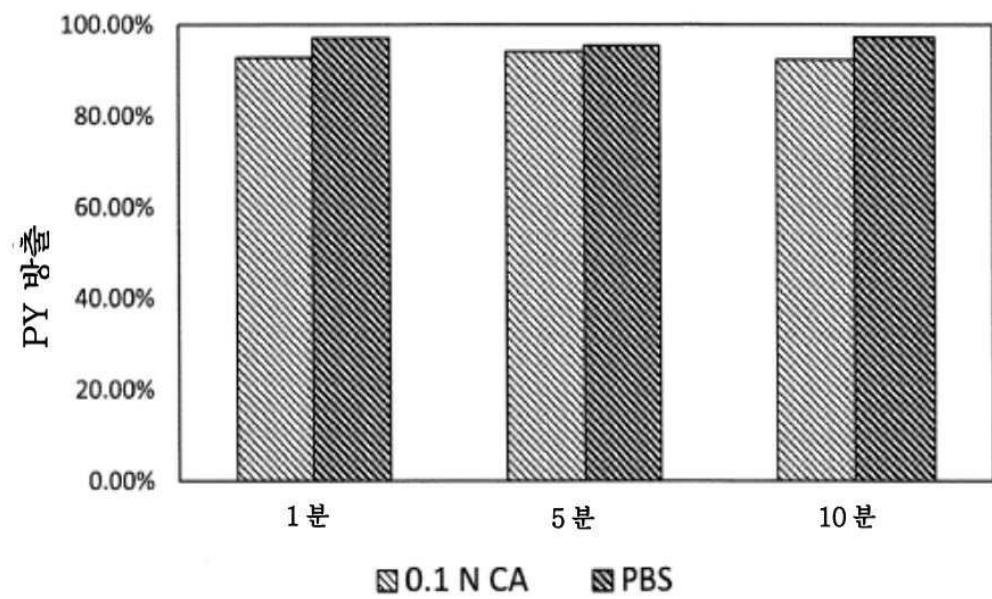
도면30



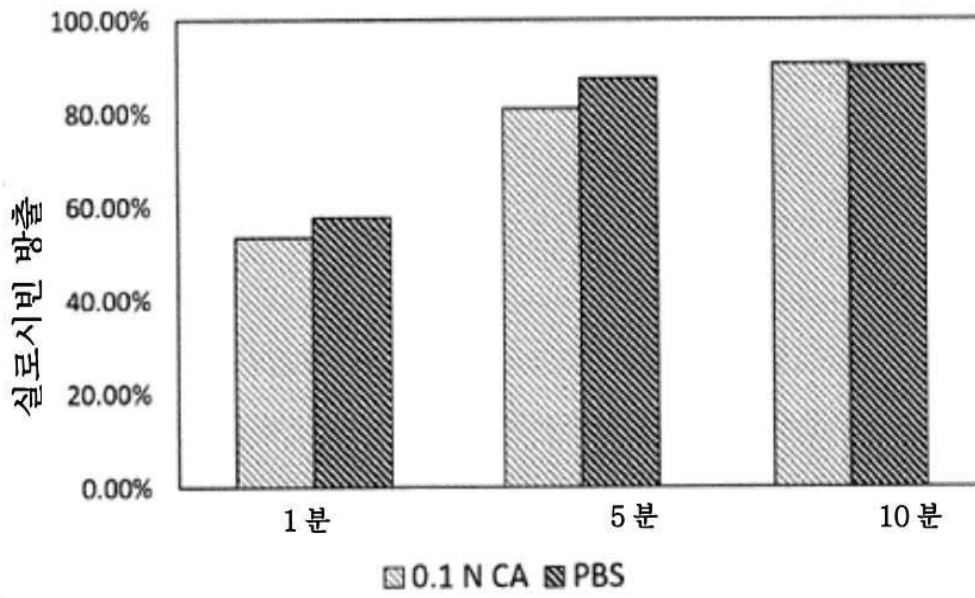
도면31



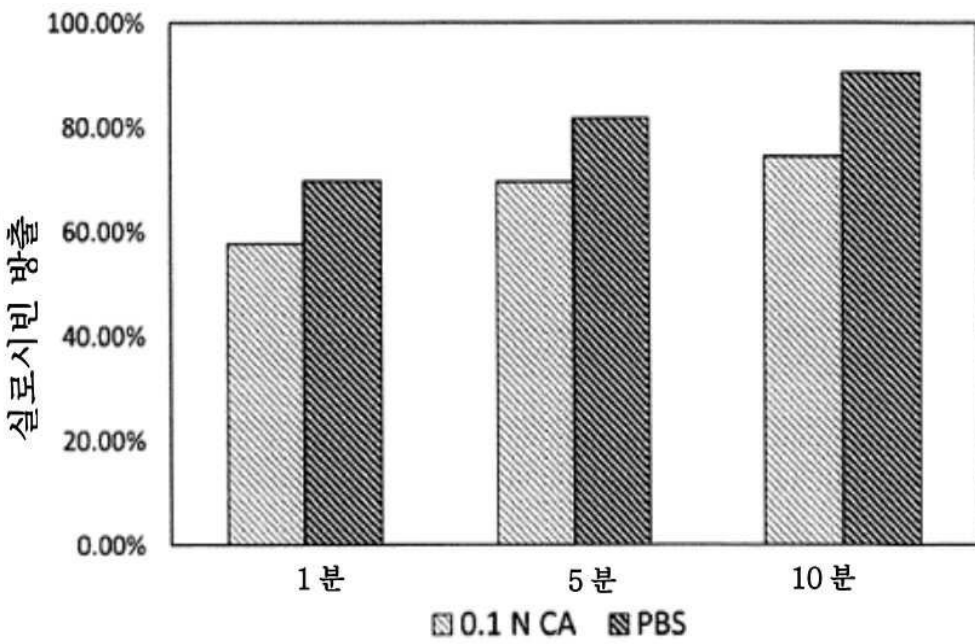
도면32



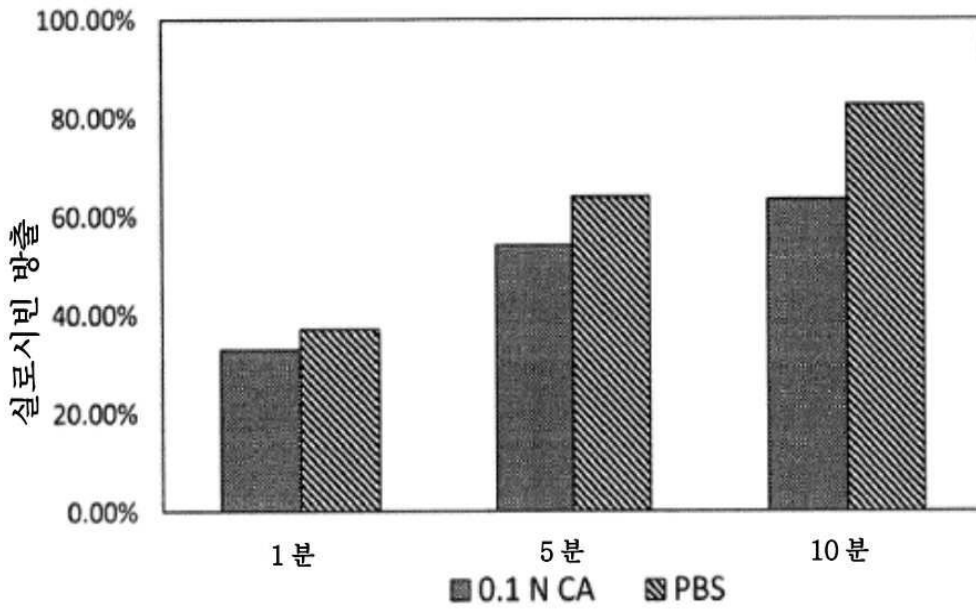
도면33



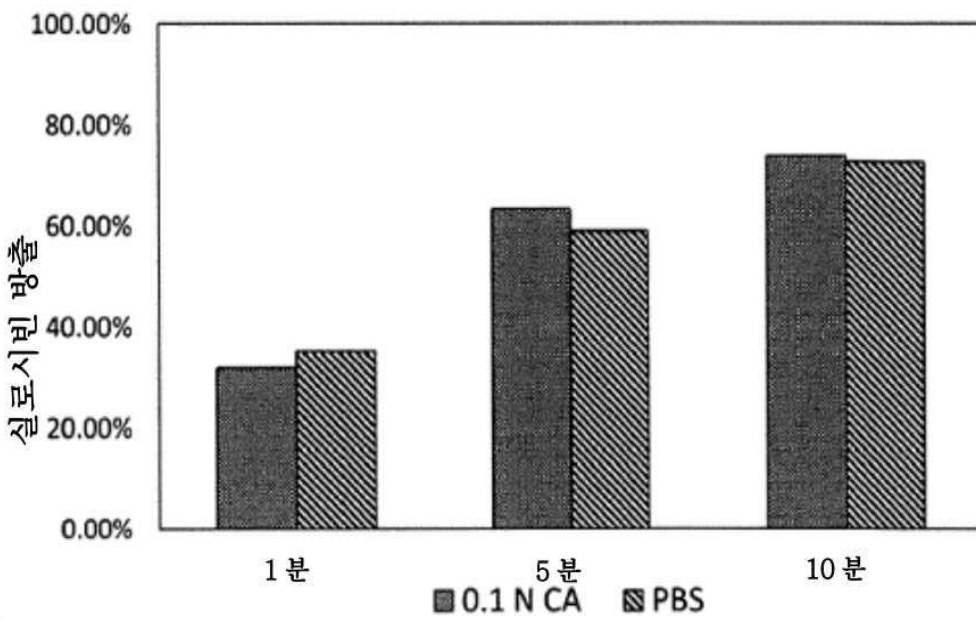
도면34



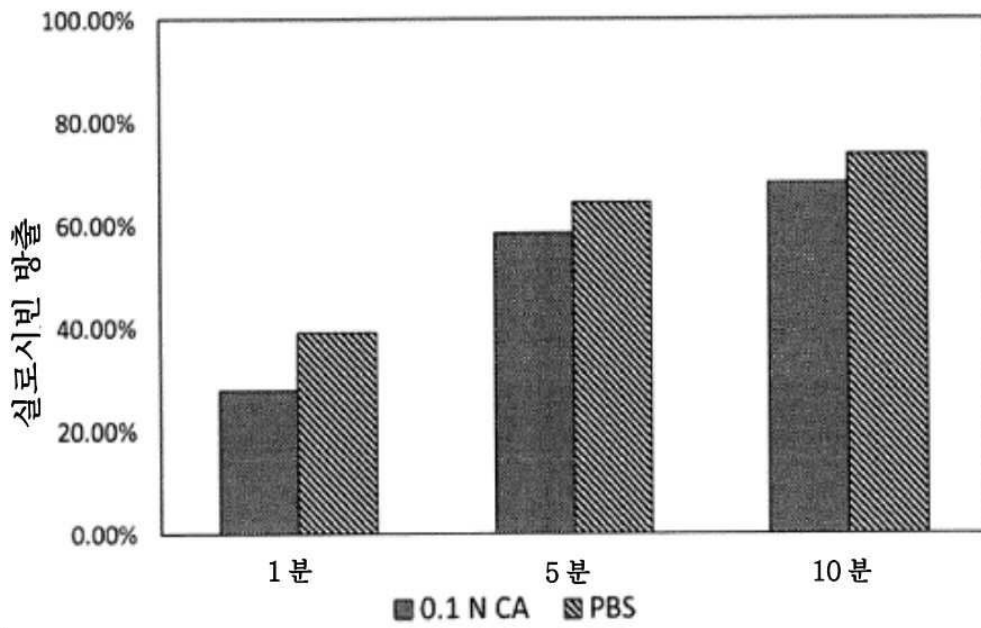
도면35



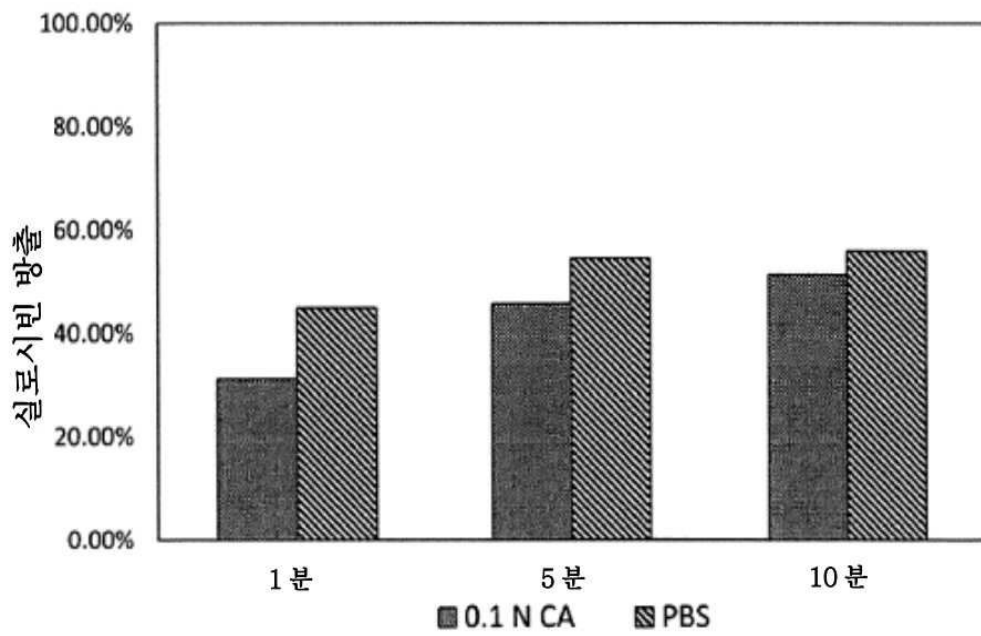
도면36



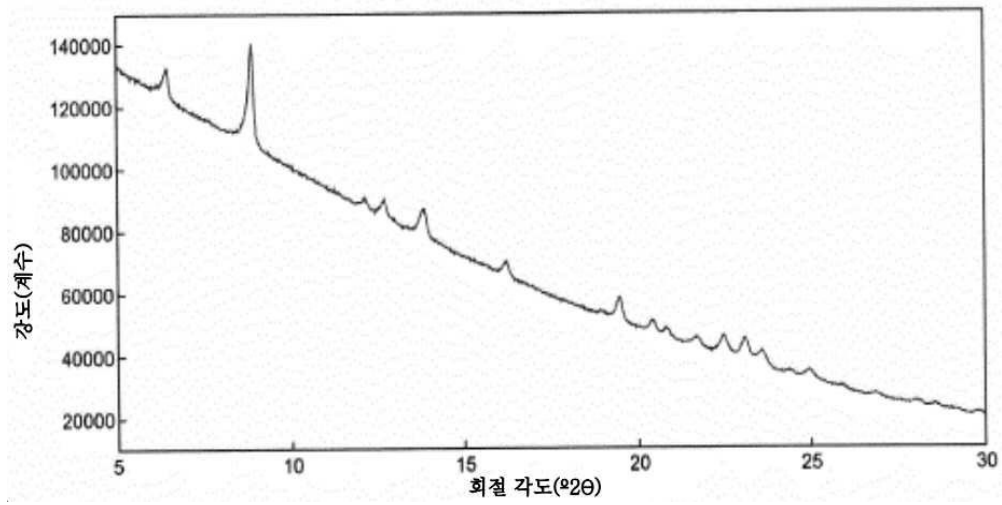
도면37



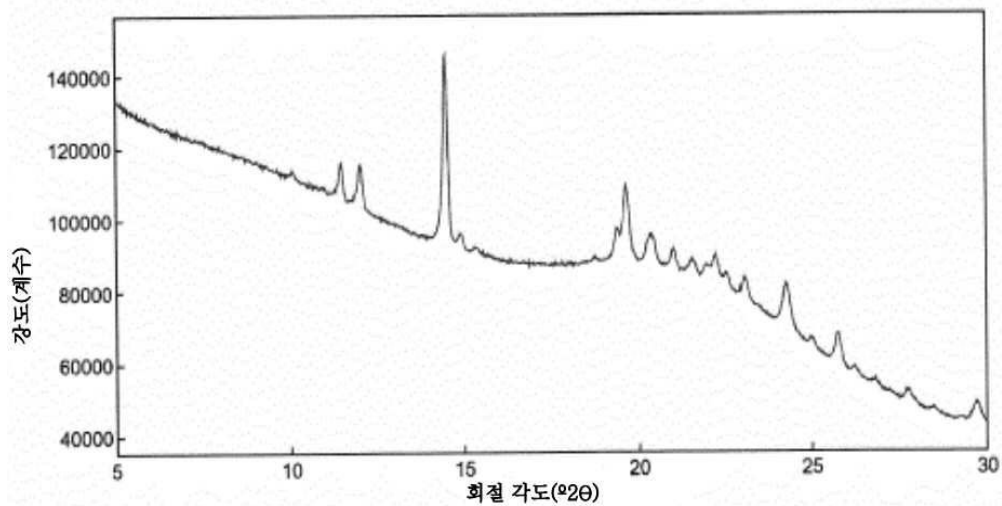
도면38



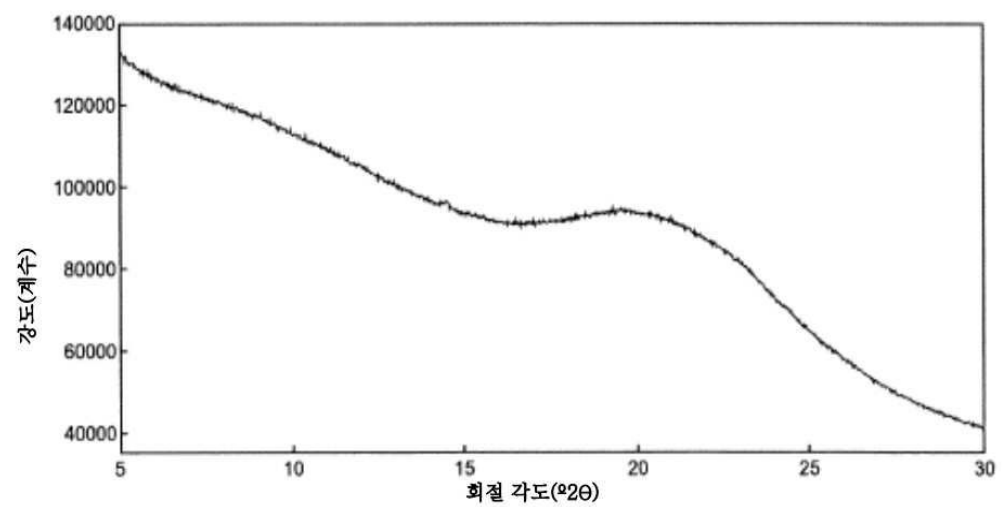
도면39



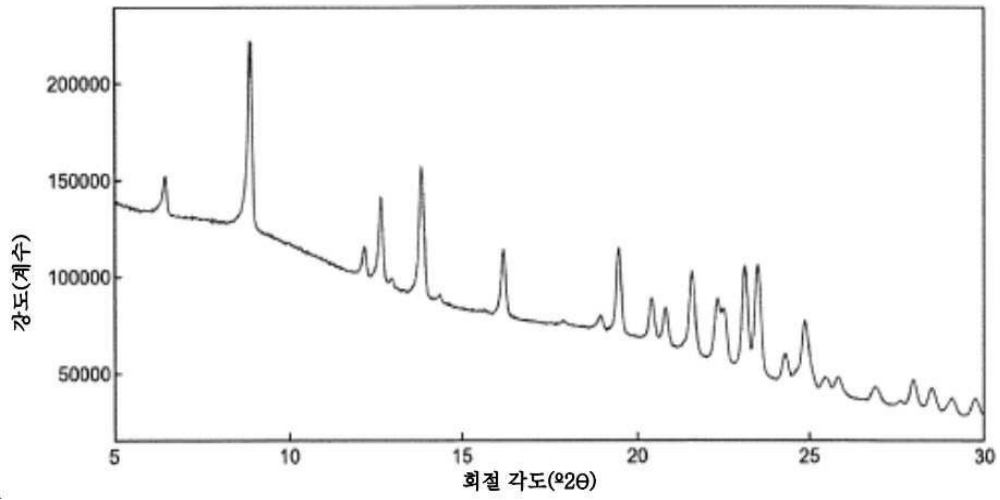
도면40



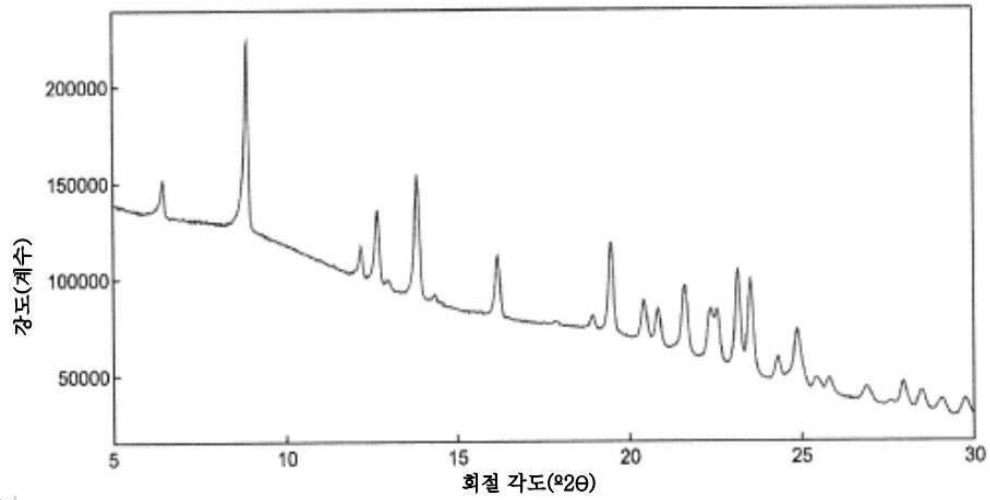
도면41



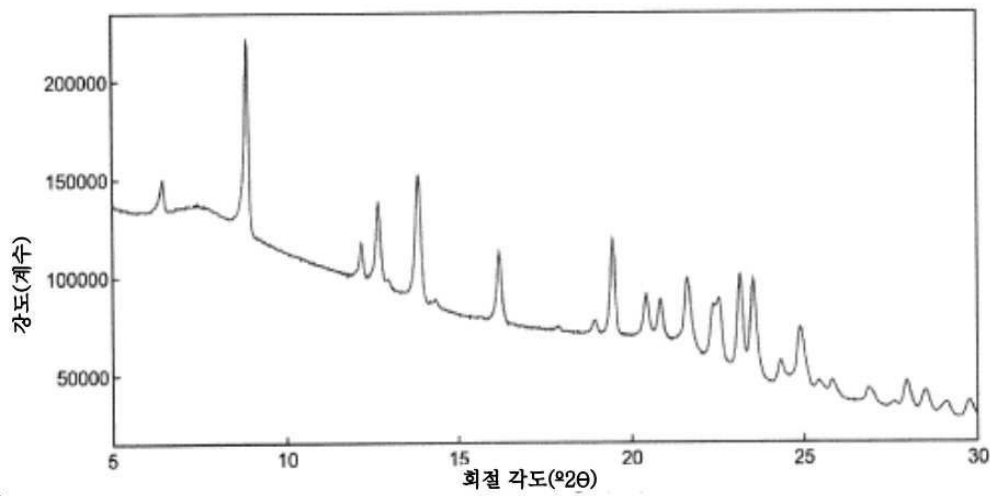
도면42



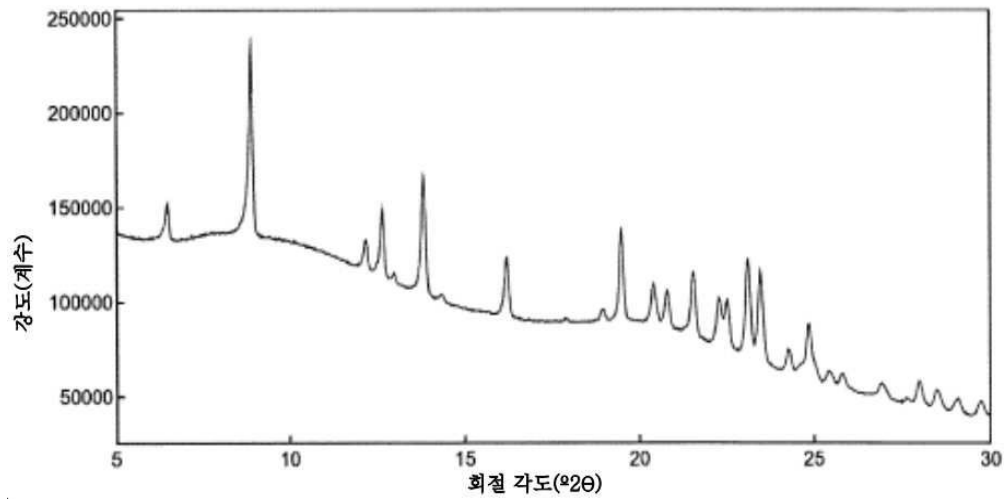
도면43



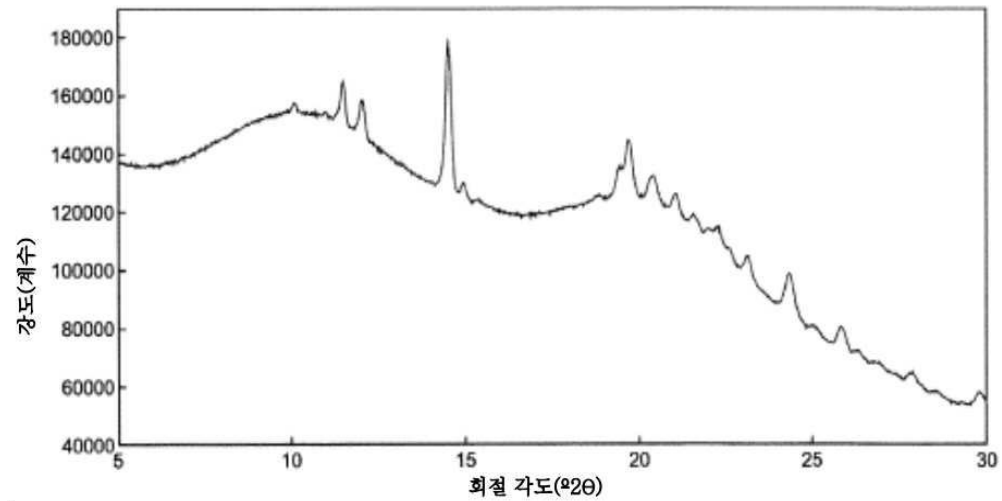
도면44



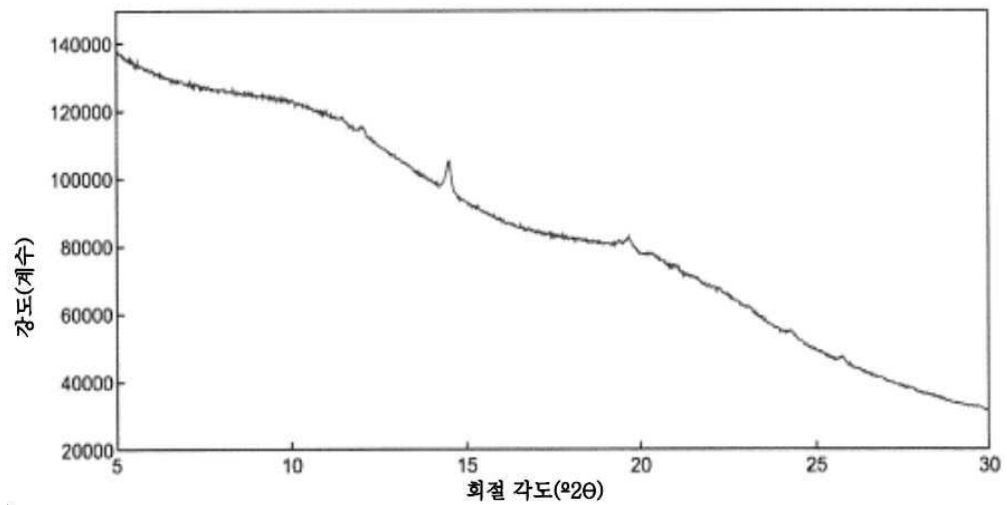
도면45



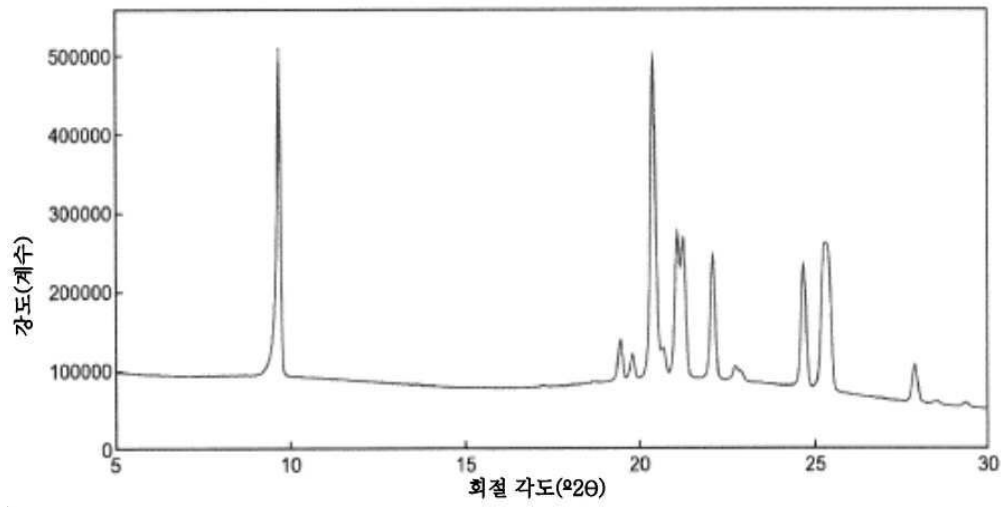
도면46



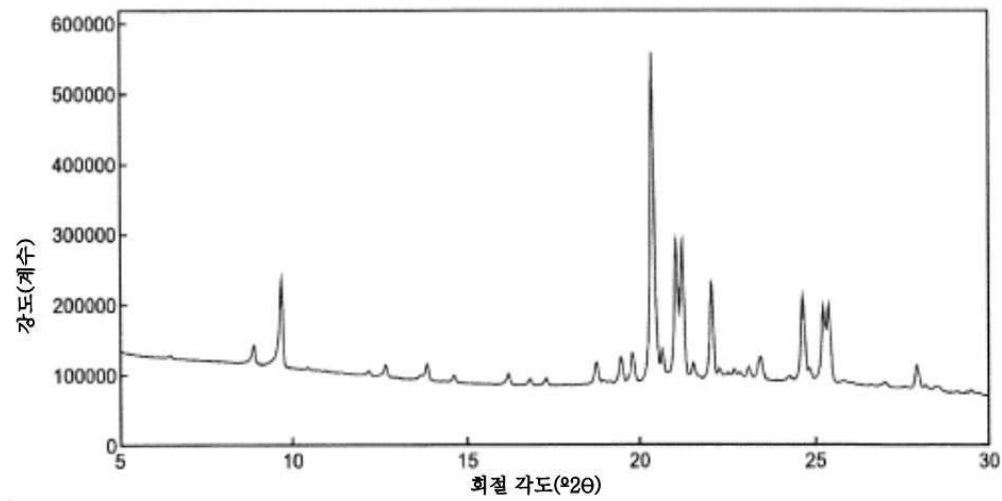
도면47



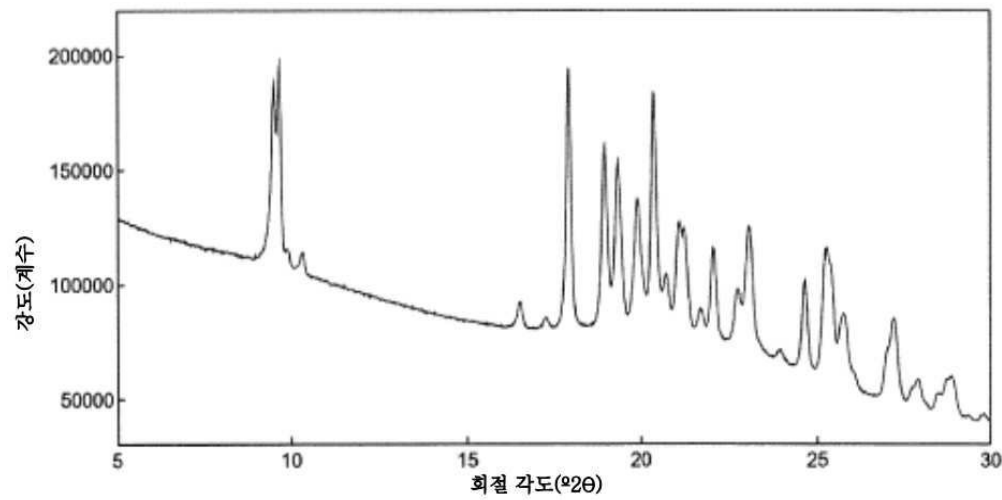
도면48



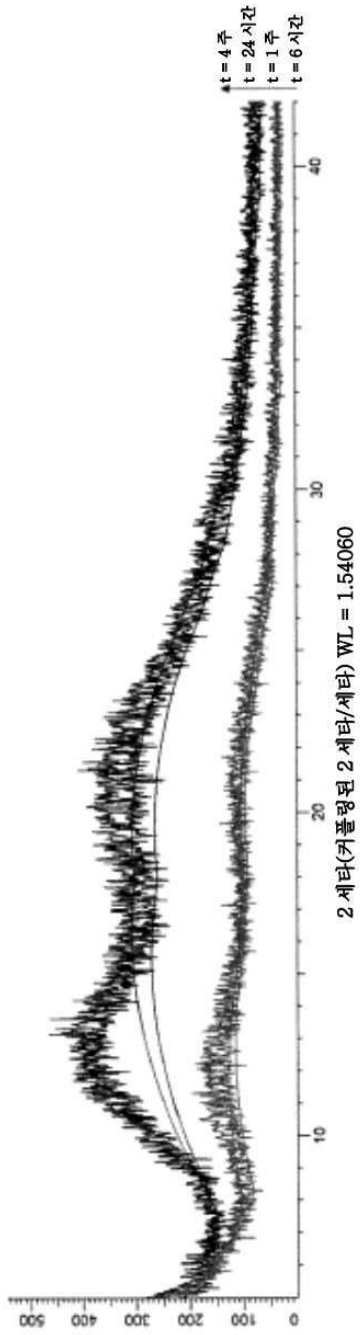
도면49



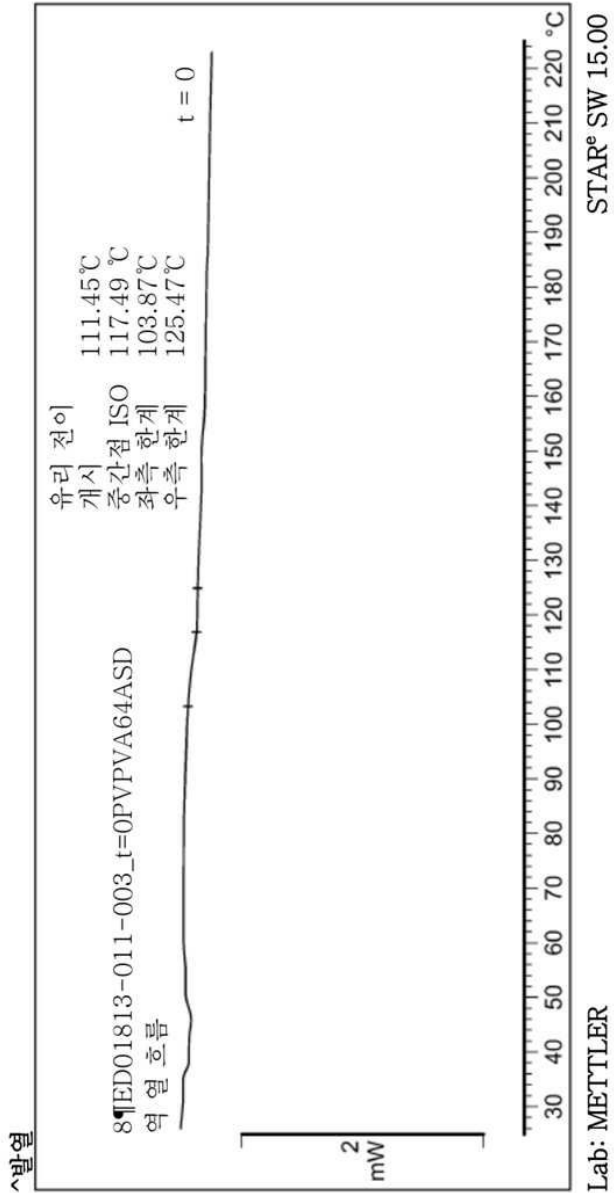
도면50



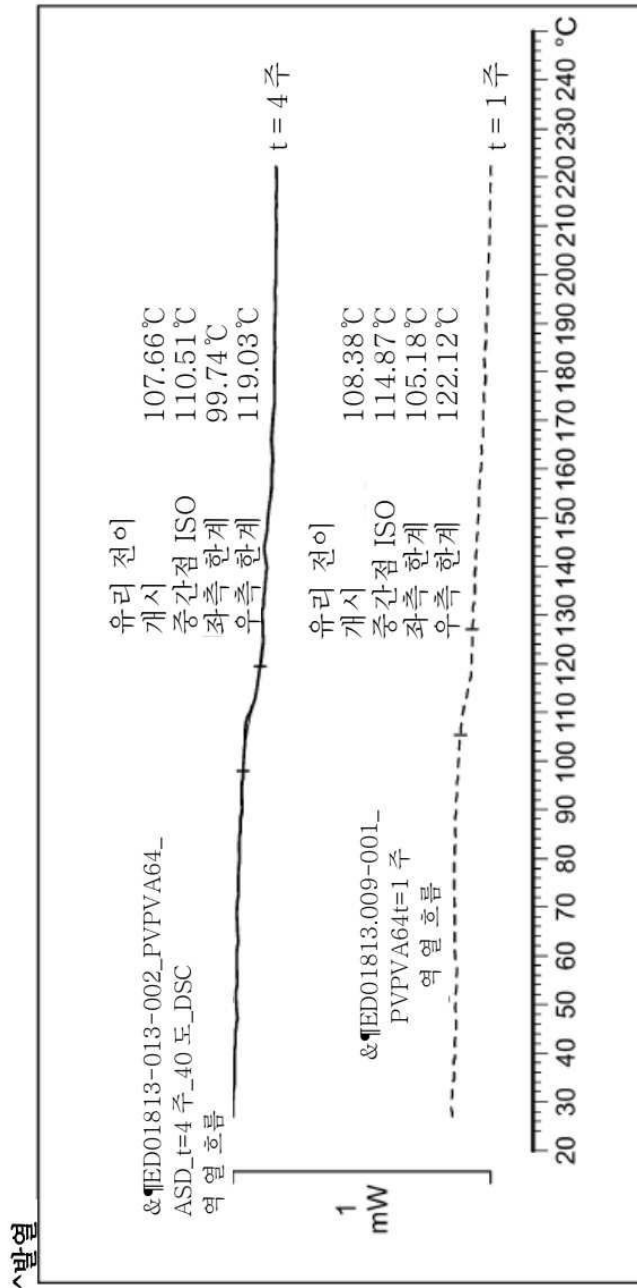
도면51



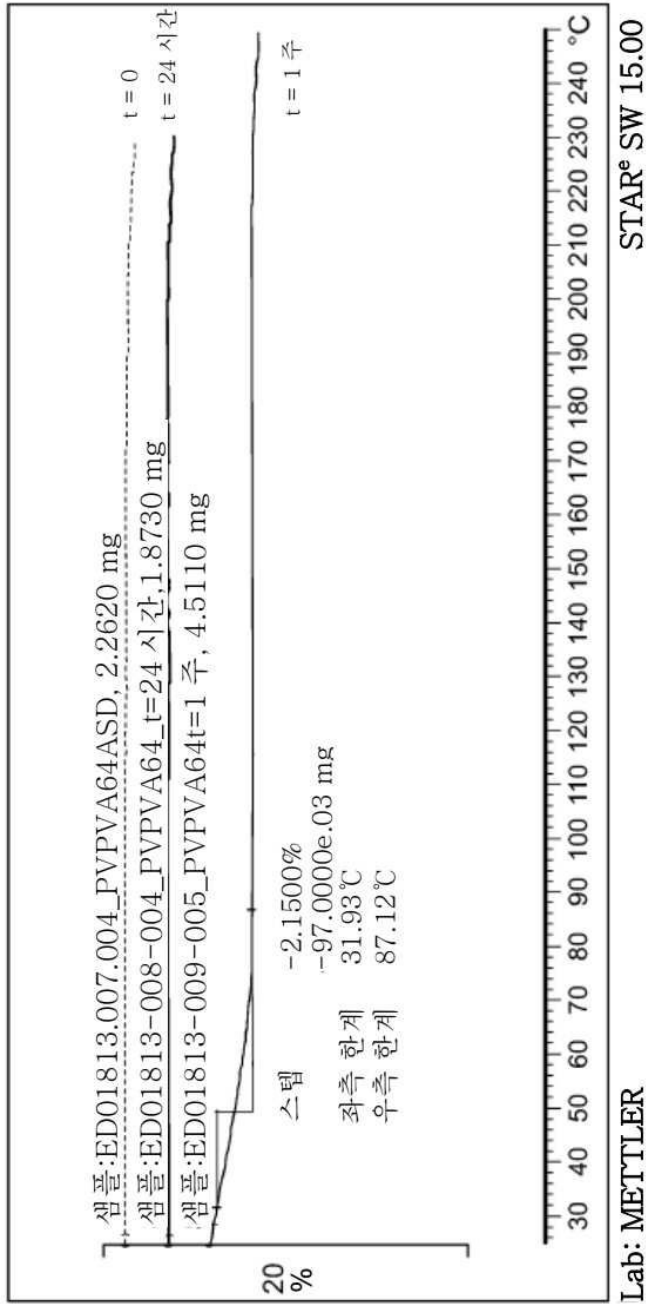
도면52



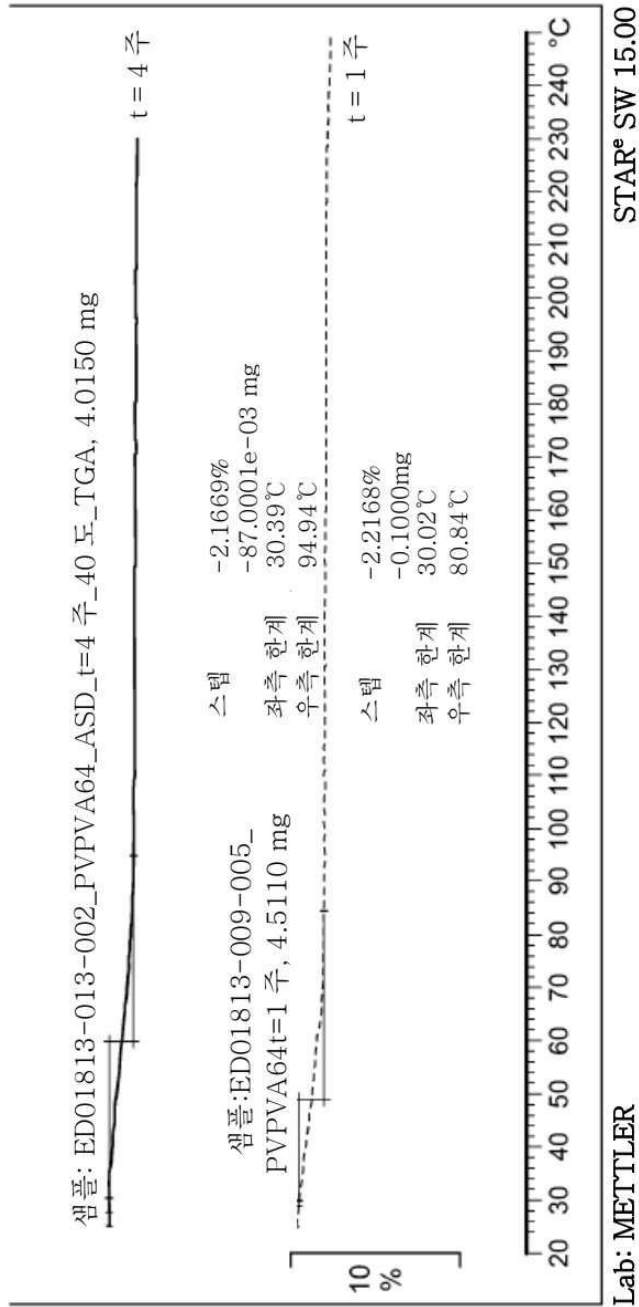
도면53



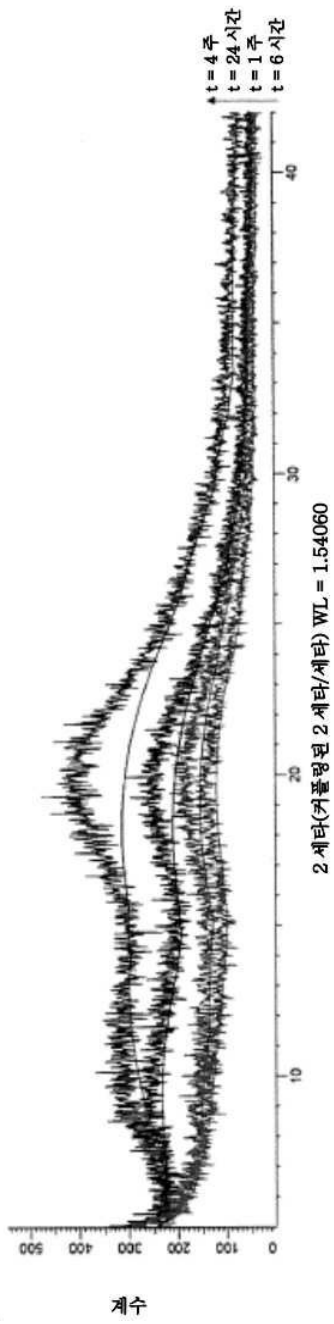
도면54



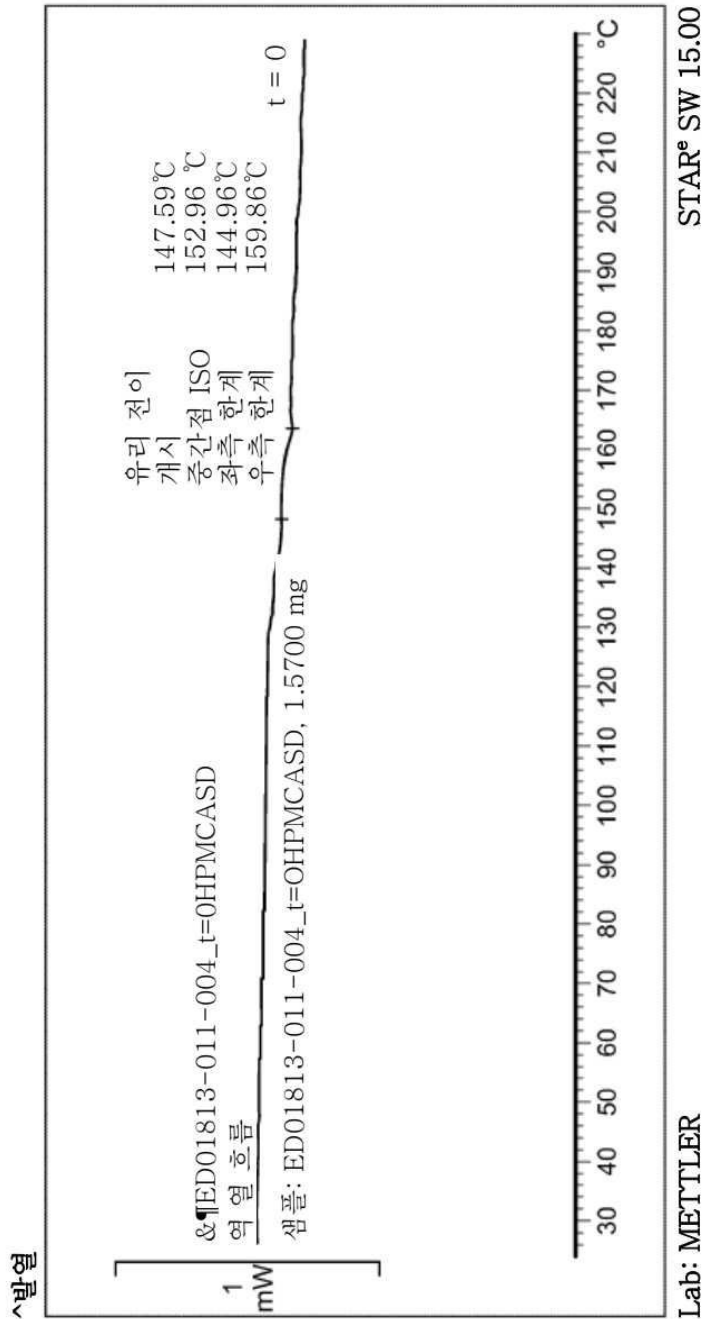
도면55



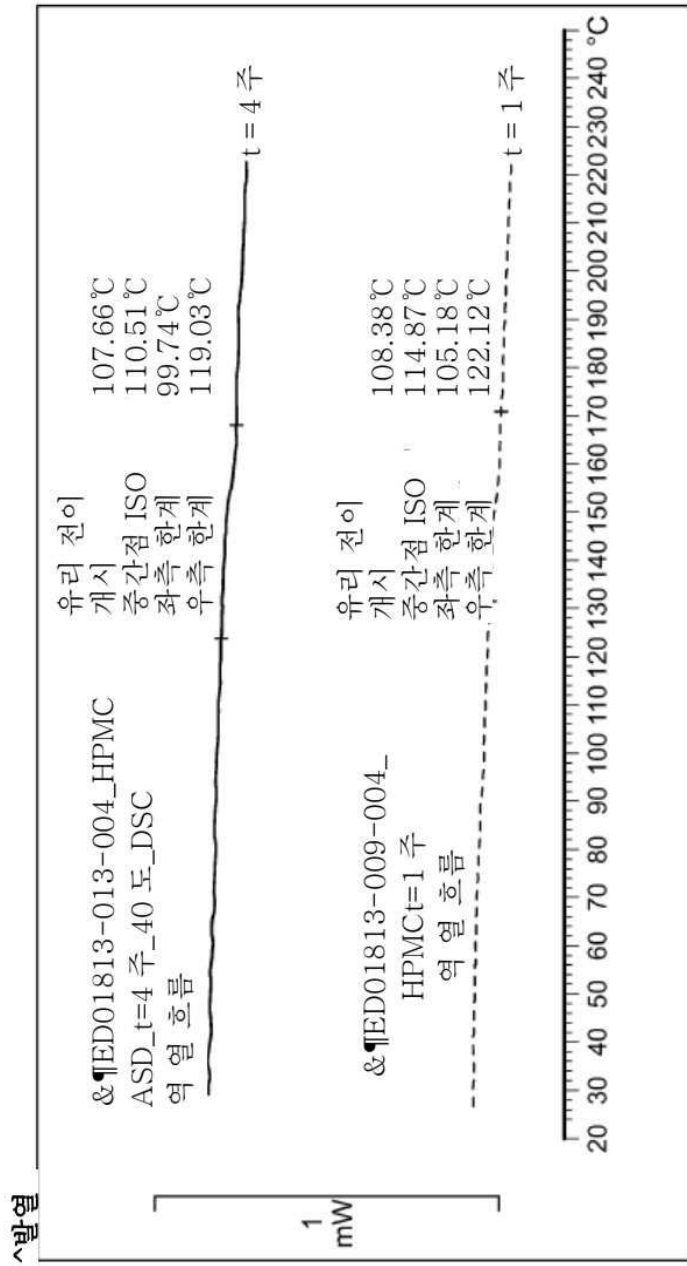
도면56



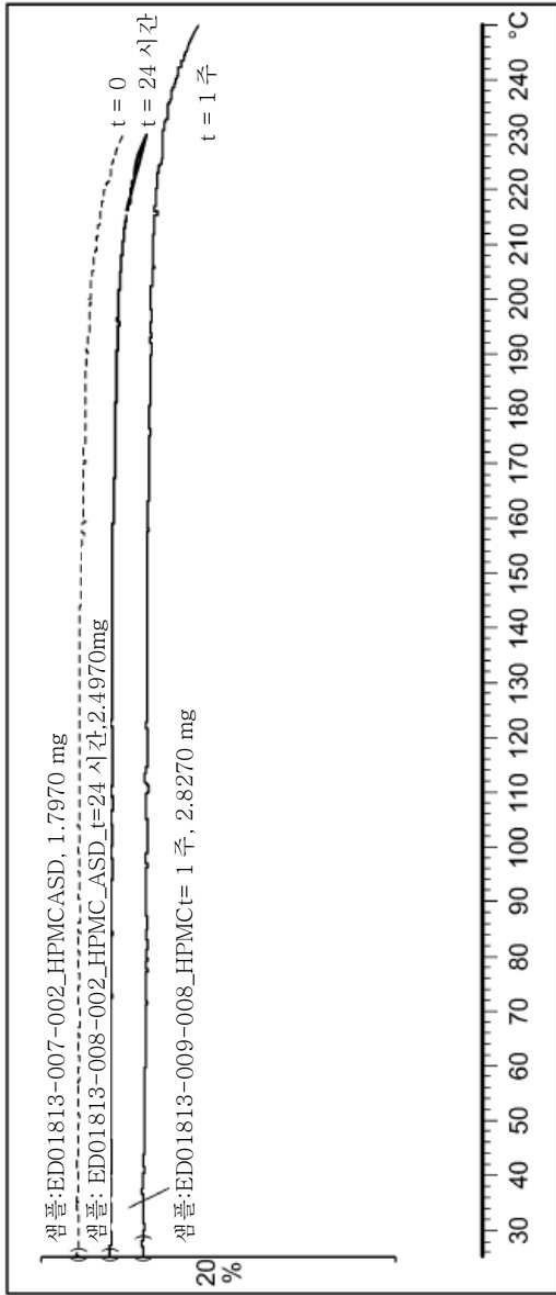
도면57



도면58



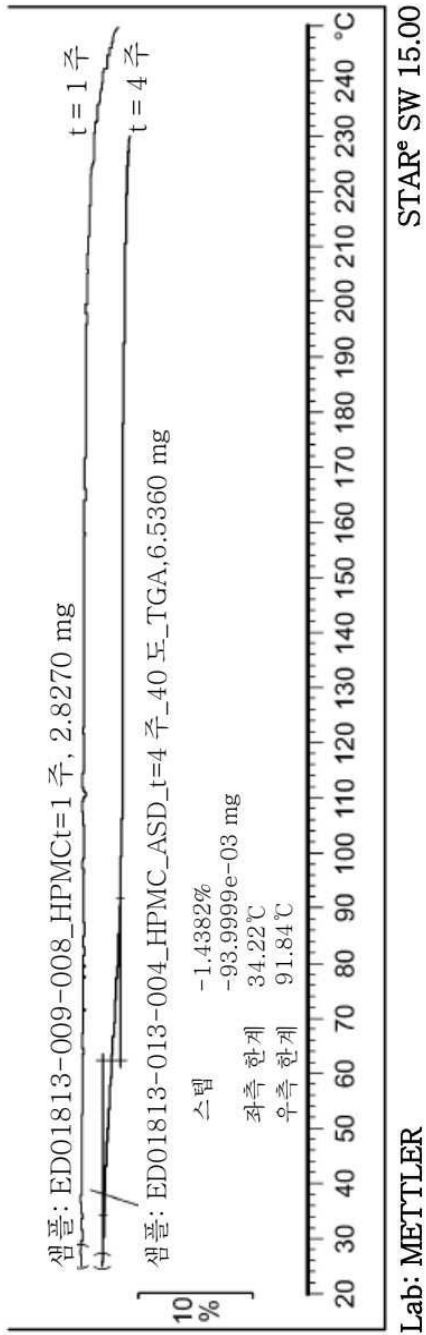
도면59



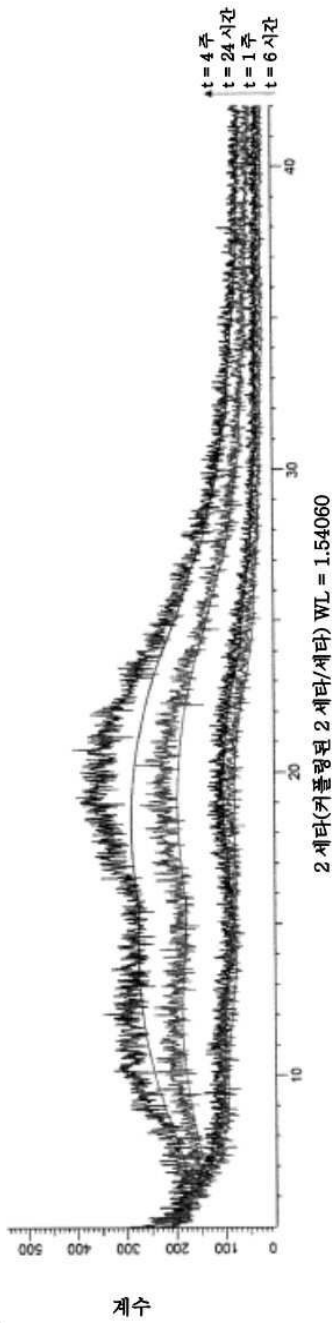
Lab: METTLER

STAR® SW 15.00

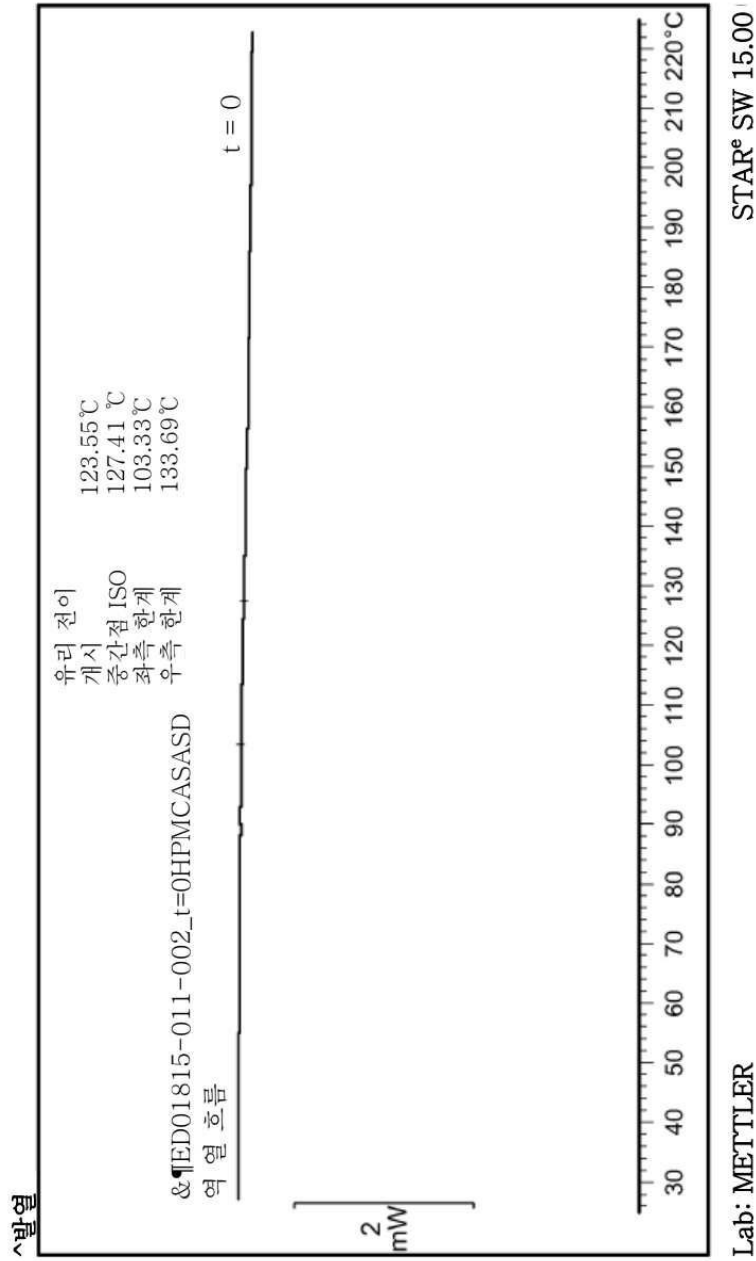
도면60



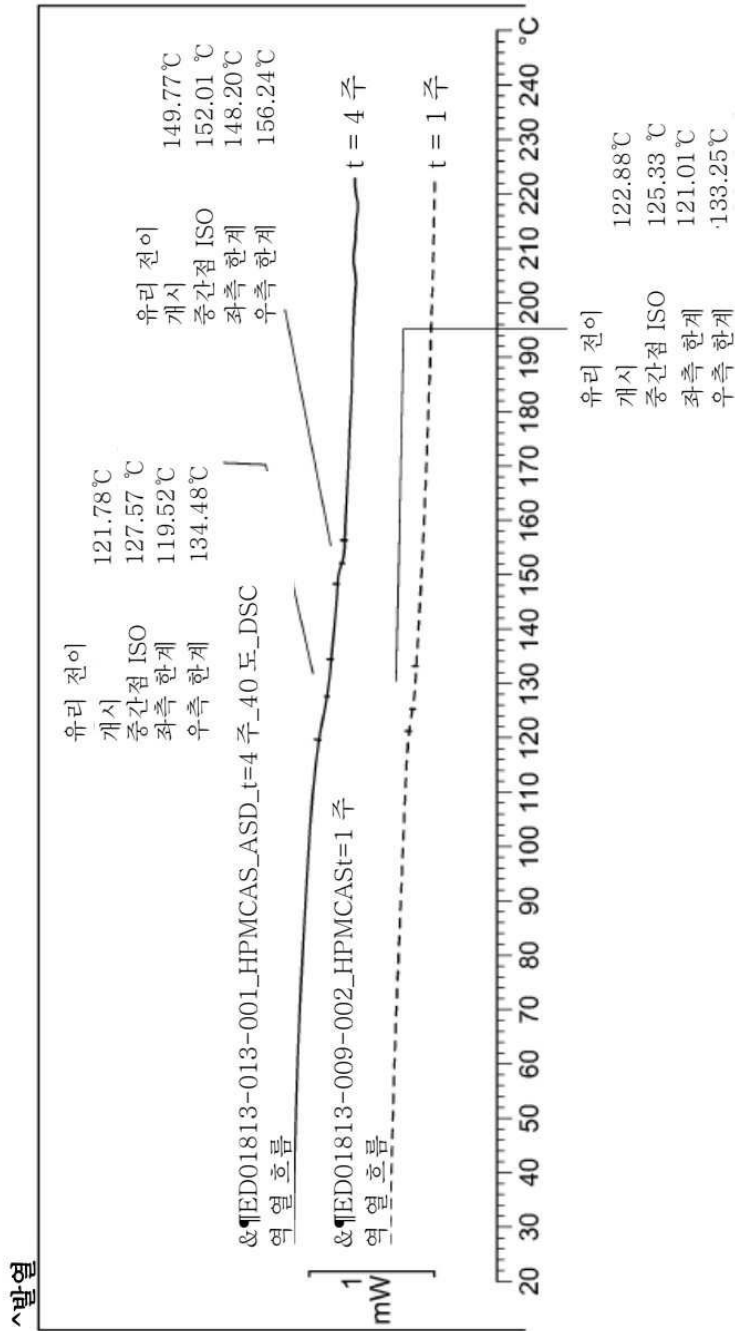
도면61



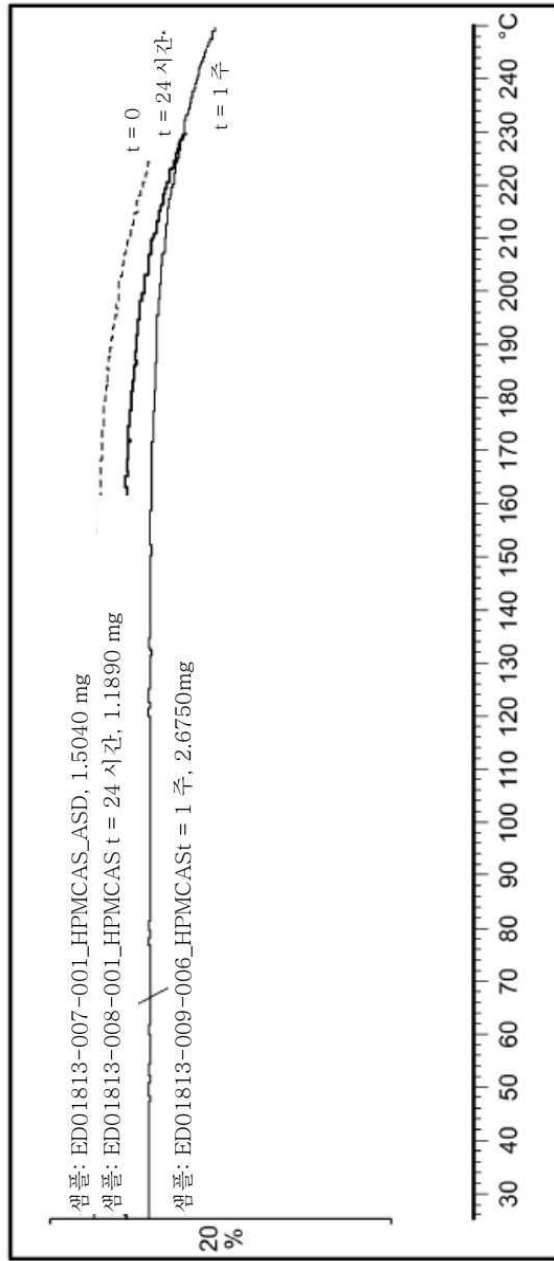
도면62



도면63



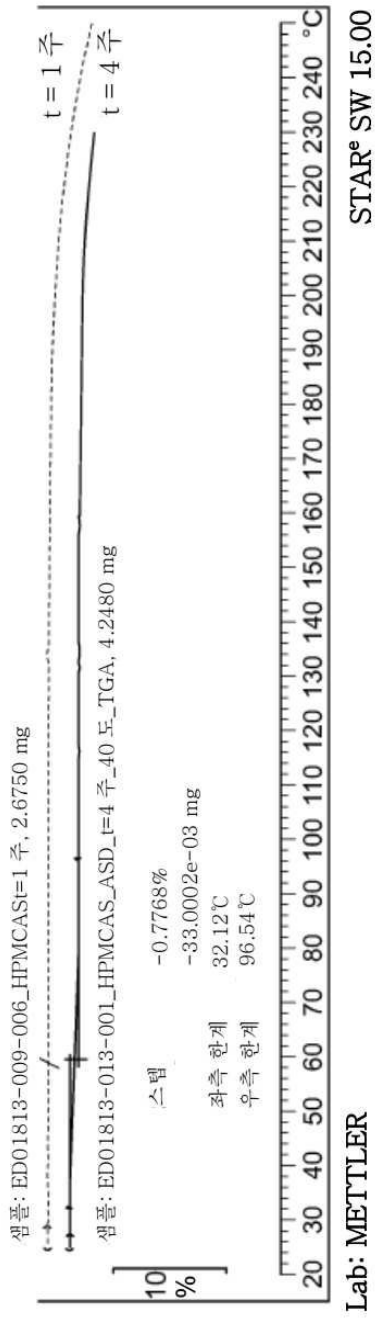
도면64



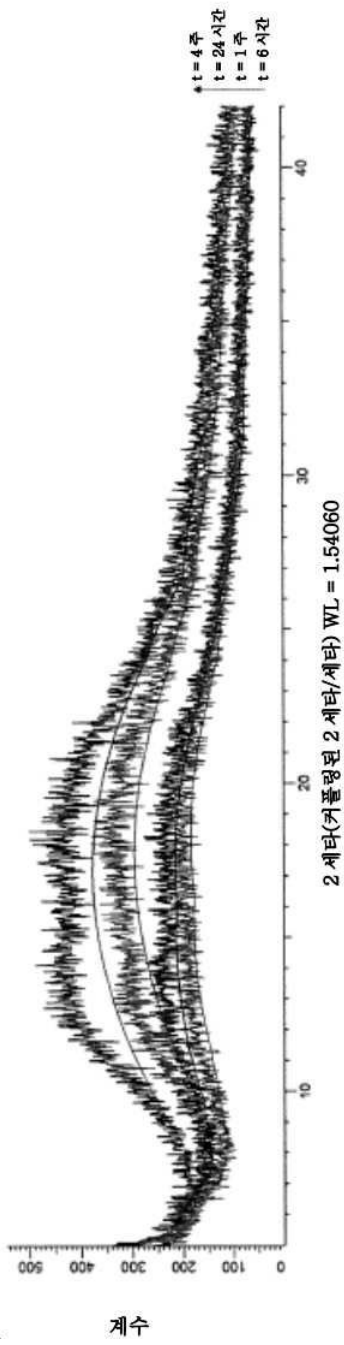
Lab: METTLER

STAR[®] SW 15.00

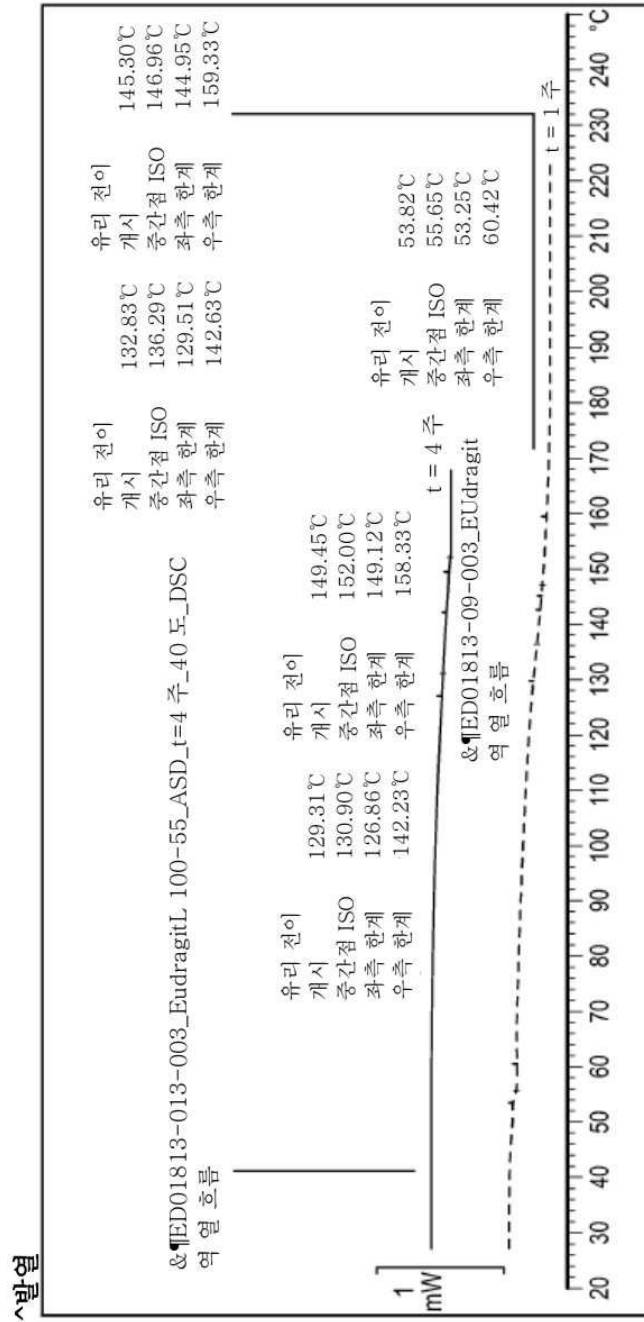
도면65



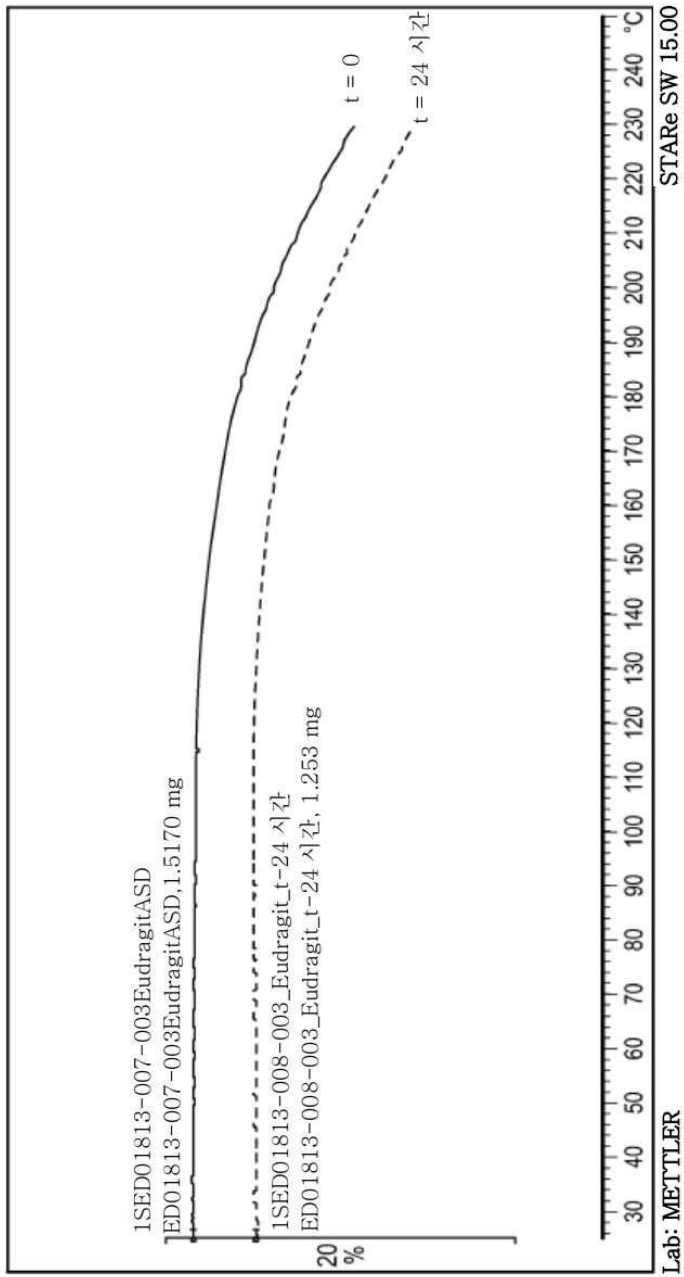
도면66



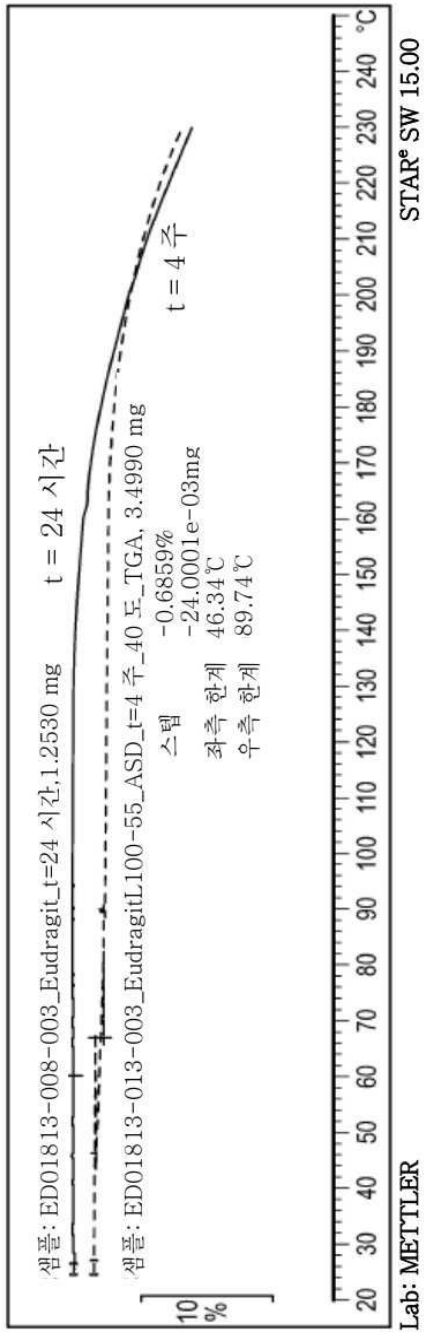
도면68



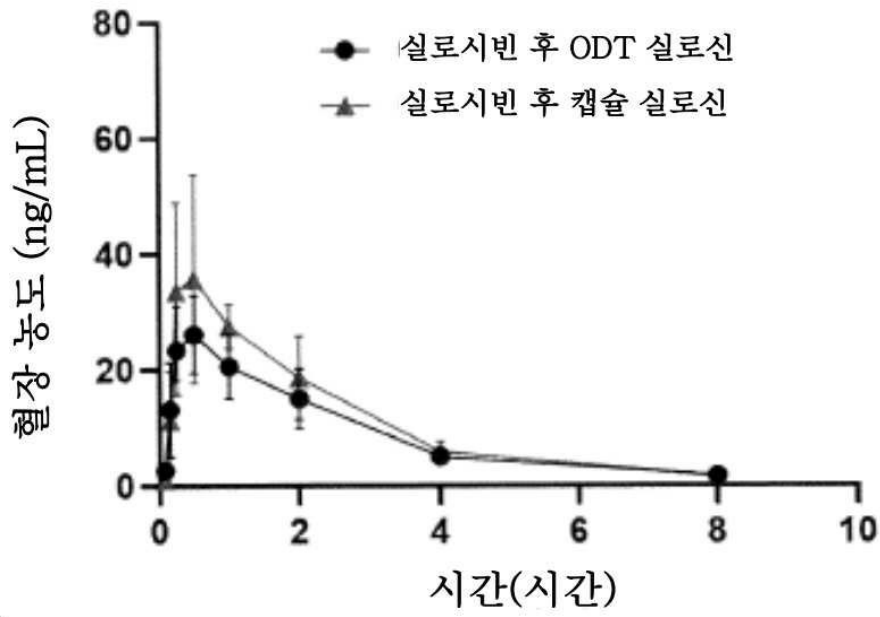
도면69



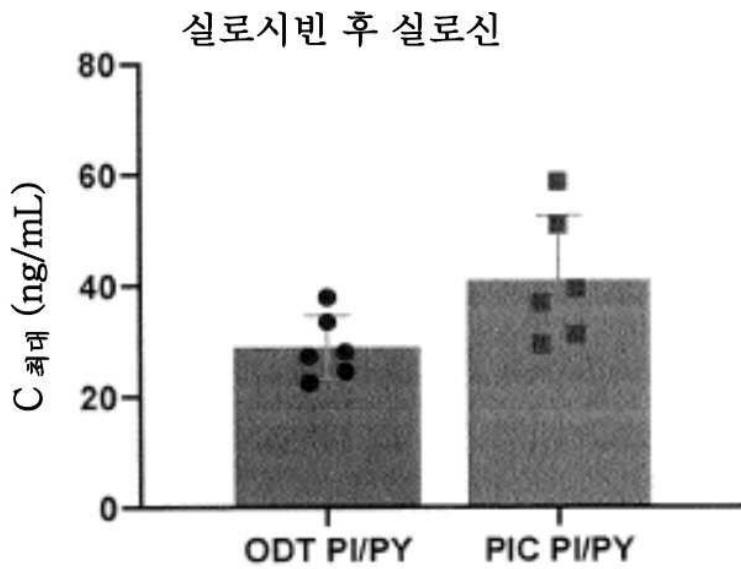
도면70



도면71



도면72



도면73

