



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2009-0063228  
 (43) 공개일자 2009년06월17일

(51) Int. Cl.  
**A61K 31/497** (2006.01) **A61P 25/18** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2009-7006567  
 (22) 출원일자 2009년03월30일  
 심사청구일자 없음  
 번역문제출일자 2009년03월30일  
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/058957  
 국제출원일자 2007년08월29일  
 (87) 국제공개번호 WO 2008/025780  
 국제공개일자 2008년03월06일  
 (30) 우선권주장  
 06119936.0 2006년08월31일  
 유럽특허청(EPO)(EP)  
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인  
**솔베이 파마슈티칼스 비. 브이**  
 네덜란드 엔엘-1381 씨피 위습 씨 제이 반 하우텐  
 란 36  
 (72) 발명자  
**빈세미우스 안테 에이**  
 네덜란드 엔엘-1381 씨피 위습 씨. 제이. 반 하우  
 텐란 36 아이피에스아이 디파트먼트 솔베이 파마  
 슈티칼스 비.브이.  
**반 덴 브루크 피테르 더블유.에이.제이.**  
 네덜란드 엔엘-1381 씨피 위습 씨. 제이. 반 하우  
 텐란 36 아이피에스아이 디파트먼트 솔베이 파마  
 슈티칼스 비.브이.  
**바르바토 루이지 엠.**  
 네덜란드 엔엘-1381 씨피 위습 씨. 제이. 반 하우  
 텐란 36 아이피에스아이 디파트먼트 솔베이 파마  
 슈티칼스 비.브이.  
 (74) 대리인  
**장훈**

전체 청구항 수 : 총 21 항

**(54) 정신분열증 치료용 비페프루녹스를 위한 적정 계획 및 이에사용하기 위한 키트**

**(57) 요약**

본 발명은 화합물 7-[4-([1,1'-비페닐]-3-일메틸)-1-피페라지닐]-2(3H)-벤즈옥사졸론(INN 비페프루녹스)을 포함 하는 다수의 용량 단위를 투여함으로써 하나 이상의 중추신경계(CNS) 상태 또는 장애의 치료 개시를 용이하게 하 는 적정 계획용 적정 키트를 위한 비페프루녹스 화합물의 용도에 관한 것이다.

(30) 우선권주장

06120016.8 2006년09월01일

유럽특허청(EPO)(EP)

60/841,244 2006년08월31일 미국(US)

60/841,495 2006년09월01일 미국(US)

---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하나 이상의 비페프루녹스 화합물의 다수의 단위 용량을 포함하는, 하나 이상의 중추신경계 상태의 치료를 위한 유지 용량 이하로 일정 기간 동안 하나 이상의 비페프루녹스 화합물의 용량에 대한 조성물 용법의 제조를 위한 비페프루녹스 화합물의 용도 및, 하나 이상의 비페프루녹스 화합물을 포함하는 단위 용량을 적정하기 위한 적정 계획(여기서, 적정 계획의 기간은 6회 이상의 시간 부분(time segment)으로 나뉘며, 전체 적정 계획에 걸쳐 하나 이상의 비페프루녹스 화합물의 용량은 매 시간 부분에서 농도가 증가된다)에서의 각각의 용도.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 시간 부분의 수가 7회 이상인 용도.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 시간 부분이 1일, 2일 또는 3일인 용도.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 단위 용량이 약 0.05 내지 약 0.07mg, 약 0.07 내지 약 0.18mg, 약 0.18 내지 약 0.35mg, 약 0.35 내지 약 0.70mg, 약 0.70 내지 약 1.4mg, 약 1.4 내지 약 3.5mg, 약 3.5 내지 약 7.0mg, 약 7.0 내지 약 14.0mg 및 약 14.0 내지 약 28.0mg의 범위인 단일 농도 용량으로부터 선택되는 용도.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 단위 용량이 약 0.0550 내지 약 0.0675mg, 약 0.10 내지 약 0.15mg, 약 0.20 내지 약 0.30mg, 약 0.4 내지 약 0.6mg, 약 0.8 내지 약 1.2mg, 약 1.5 내지 약 2.5mg, 약 4.0 내지 약 6.0mg, 약 8.0 내지 약 12.0mg 및 약 15.0 내지 약 25.0mg의 단일 농도 용량으로부터 선택되는 용도.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 단위 용량이 0.0625mg, 0.125mg, 0.25mg, 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg, 5.0mg, 10mg 및 20mg의 단일 농도 용량으로부터 선택되는 용도.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 시간 부분에서 하나 이상의 비페프루녹스 화합물의 제1 용량을 초기 투여한 다음, 다음 시간 부분의 비페프루녹스의 단위 용량의 농도가 앞 시간 부분의 단위 용량의 농도의 약 1.5 내지 3배인 용도.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 하나 이상의 비페프루녹스 화합물 20mg/일인 용도.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 비페프루녹스 화합물이 비페프루녹스 메실레이트인 용도.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 비페프루녹스 화합물이 비페프루녹스 메실레이트의 알파 폴리모프인 용도.

**청구항 11**

6회 이상의 연속 단위 용량을 포함하는 적정 키트로서, 이때, 상기 단위 용량은 각각 하나 이상의 비페프루녹스 화합물을 포함하며, 단위 용량은 전체 적정 기간에 걸쳐 농도가 증가되는 적정 키트.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 하나 이상의 비페프루녹스 화합물의 농도가 증가된 7회 이상의 단위 용량을 포함하는 키트.

**청구항 13**

제11항 또는 제12항에 있어서, 적정 기간이 6회 이상의 시간 부분으로 나뉘는 키트.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 시간 부분이 1일, 2일 또는 3일이고, 각 시간 부분에 대해 동일한 농도의 다수의 단위 용량을 포함하는 키트.

**청구항 15**

제11항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 단위 용량이 약 0.05 내지 약 0.07mg, 약 0.07 내지 약 0.18mg, 약 0.18 내지 약 0.35mg, 약 0.35 내지 약 0.70mg, 약 0.70 내지 약 1.4mg, 약 1.4 내지 약 3.5mg, 약 3.5 내지 약 7.0mg, 약 7.0 내지 약 14.0mg 및 약 14.0 내지 약 28.0mg의 단일 농도 용량으로부터 선택되는 키트.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 단위 용량이 약 0.0550 내지 약 0.0675mg, 약 0.10 내지 약 0.15mg, 약 0.20 내지 약 0.30mg, 약 0.4 내지 약 0.6mg, 약 0.8 내지 약 1.2mg, 약 1.5 내지 약 2.5mg, 약 4.0 내지 약 6.0mg, 약 8.0 내지 약 12.0mg 및 약 15.0 내지 약 25.0mg의 단일 농도 용량으로부터 선택되는 키트.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 단위 용량이 0.0625mg, 0.125mg, 0.25mg, 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg, 5.0mg, 10mg 및 20mg의 단일 농도 용량으로부터 선택되는 키트.

**청구항 18**

제11항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 특정 농도의 비페프루녹스의 단위 용량의 농도의 증가량이 앞의 농도의 약 1.5 내지 3배의 범위인 키트.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 특정 농도의 비페프루녹스의 단위 용량의 농도의 증가량이 앞의 농도의 약 2 내지 2.5배의 범위인 키트.

**청구항 20**

제11항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 비페프루녹스 화합물이 비페프루녹스 메실레이트인 키트.

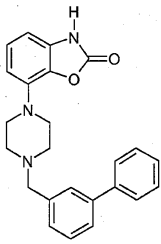
**청구항 21**

제20항에 있어서, 비페프루녹스 화합물이 비페프루녹스 메실레이트의 알파 폴리모프인 키트.

**명세서**

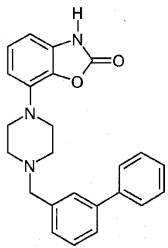
- <1> 본 발명은 화합물 7-[4-([1,1'-비페닐]-3-일메틸)-1-피페라지닐]-2(3H)-벤즈옥사졸론 모노메탄-설포네이트(INN 비페프루녹스)를 포함하는 조성물의 다수의 용량 단위를 투여함으로써 하나 이상의 중추신경계(CNS) 상태 또는 장애의 치료 개시를 용이하게 하는 적정 계획을 위한 조성물, 키트 및 방법에 관한 것이다.
- <2> 화합물 7-[4-([1,1'-비페닐]-3-일메틸)-1-피페라지닐]-2(3H)-벤즈옥사졸론(INN 비페프루녹스)은 하기 화학식 I 을 갖는다.

화학식 I



- <3>
- <4> 상기 언급한 화학식, 즉 (7-[4-([1,1'-비페닐]-3-일메틸)-1-피페라지닐]-2(3H)-벤즈옥사졸론의 염산염은 제WO 97/36893호에 기술되고 청구되어 있으며, 모노메탄설포네이트 염은 제WO 02/066449호에 기술되고 청구되어 있고, 이들은 본 명세서에 참조로 인용된다. 또한, 제WO 05/16898호는 비페프루녹스 메실레이트의 상이한 폴리모프 형태를 기술하고 청구하고 있으며, 이는 본 명세서에 참조로 인용된다. 비페프루녹스의 N-옥사이드는 본 명세서에 참조로 인용된 제WO 2007/023141호에 기술되어 있다.
- <5> 비페프루녹스(DU 127090으로서 상기 공지됨)는 도파민 D<sub>2</sub>-형 수용체 및 5-HT<sub>1A</sub> 수용체에 결합되며, 이는 도파민 D<sub>2/3</sub> 수용체에 부분 효능제이고, 또한 세로토닌 5-HT<sub>1A</sub> 수용체에 부분 효능제이다(참조: Feenstra et al., WO 97/36893; Van Vliet et al., DU 127090: A Highly Potent, Atypical Dopamine Receptor Ligand, 10(3) Journal of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) S294(2000); Feenstra et al., New 1-aryl-4-(Biarylmethylene)piperazines as Potential Atypical Anti-psychotic Agents with Mixed Dopamine D<sub>2</sub>-Receptor- and Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Affinities, 11 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2345-2349 (2001); Feenstra et al., New Approaches in Antipsychotics: Design and Synthesis of Ligands Binding to Dopamine-D<sub>2</sub> and Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> Receptors, Clinical Candidates DU 127090 and SLV313, Drugs of the Future 27(Suppl. A)(2002); Hesselink et al., DU 127090, SLV308 and SLV318: Characterization of a Chemically Related Class of Partial Dopamine Agonists with Varying Degrees of 5-HT<sub>1A</sub> Agonism, 10 Eur. J. Neurol. 2151 (2003)).
- <6> 도파민 D<sub>2</sub> 및 세로토닌 5-HT<sub>1A</sub> 수용체 둘 다에 대한 비페프루녹스 친화성은 정신분열증 및 다른 정신 장애의 치료에 유용하도록 만든다. 예를 들면, 비페프루녹스는 도파민 또는 세로토닌성 시스템의 장애에 의해 유발되는 정동(affectations) 또는 CNS 질환(예: 파킨슨질환, 공격성, 불안 장애, 자폐증, 현기증, 우울증, 양극성 장애, 인식 또는 기억 장애), 및 또한 정신분열증과 다른 정신 장애의 치료에 유용할 수 있다.
- <7> 비페프루녹스 메실레이트에 대한 임상적 연구 동안, 화합물은 내성이 우수하지만, 바람직하지 못한 역효과(예: 구역, 구토 및 기립성 고혈압)가 치료의 개시 도중 일어날 수 있으며, 이는 종종 치료의 조기 중단 및/또는 치료 계획의 순불응성(noncompliance)을 유도한다. 또한, 치료의 개시시 바람직하지 못한 부작용을 감소시킬 뿐만 아니라, 치료 계획에 대한 순응성(compliance)을 보장할 필요성이 있다. 이는 특정 기간 동안 약제의 용량이 점차 증가되는 적정 기간을 갖는 치료를 개시하기 위하여, CNS 장애를 갖는 환자의 치료시, 특히 항정신병제에 의한 환자의 치료시 통상적인 것이다. 그러나, 적정 기간의 길이 및 사용되는 용량과, 용량의 증가는 약제-의존적이다. 따라서, 비페프루녹스에 의한 치료의 안전하고 효과적인 개시를 위해 적절한 적정 계획을 발견할 필요가 있다. 오늘날, 놀랍게도 본 발명의 적정 계획에 따라 비페프루녹스 화합물 용량의 점차적인 증가에 의해 화합물에 대한 내성은 개선될 수 있고, 하나 이상의 바람직하지 못한 부작용의 발생은 감소되거나 예방될 수 있음을 발견하였다.
- <8> 따라서, 본 발명은 화합물 7-[4-([1,1'-비페닐]-3-일메틸)-1-피페라지닐]-2(3H)-벤즈옥사졸론 모노메탄-설포네이트(INN 비페프루녹스)를 포함하는 다수의 용량 단위를 투여함으로써 하나 이상의 CNS 상태 또는 장애의 치료 개시를 용이하게 하는 적정 계획을 위한 조성물, 키트 및 방법에 관한 것이다. 예를 들면, 본 발명은 다수의 조성물 단위 용량을 포함하는 하나 이상의 중추신경계 상태의 치료를 위한 유지 용량 이하로 일정 기간 동안 하나 이상의 비페프루녹스 화합물의 용량을 적정하기 위한 적정 계획에 사용하기 위한 조성물 용법에 관한 것으로, 이때 각각의 단위 용량은 하나 이상의 비페프루녹스 화합물을 포함하며, 적정 계획의 기간은 6회 이상의 시간 부분(time segment)을 포함하며, 전체 적정 계획에 대해 하나 이상의 비페프루녹스 화합물의 용량이 매 시간 부분에서 농도가 증가된다.

- <9> 또한, 각각의 단위 용량이 하나 이상의 비페프루녹스 화합물을 포함하는 6회 이상의 연속 단위 용량을 포함하는 적정 키트가 본 명세서에 기술되어 있으며, 이때 단위 용량은 전체 적정 기간 동안 농도가 증가된다.
- <10> 또한, 본 발명은 다수의 조성물 단위 용량(이때 각각의 단위 용량은 하나 이상의 비페프루녹스 화합물을 포함한다)을 포함하는 조성물 용법을 개체에 투여함을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 하나 이상의 중추신경계 상태의 치료를 개시하기 위한 적정 계획을 위한 방법에 관한 것으로, 이때 전체 적정 계획 동안 단위 용량은 하나 이상의 비페프루녹스 화합물의 양을 증가시킨다. 마지막으로, 다수의 조성물 단위 용량(이때 각각의 단위 용량은 하나 이상의 비페프루녹스 화합물을 포함한다)을 포함하는 조성물 용법을 투여함을 포함하는, 비페프루녹스 치료의 개시와 관련된 하나 이상의 부작용을 감소시키는 방법이 본 명세서에 기술되어 있으며, 이때 적정 계획에 대한 단위 용량은 하나 이상의 비페프루녹스 화합물의 양을 증가시킨다.
- <11> 비페프루녹스 화합물은 정신분열증, 다른 정신 장애 및 파킨슨질환을 포함한, CNS 장애의 치료를 위해 제시된다. 본 발명의 구성에 있어서, 용량 농도는 비페프루녹스 기재(base)에 상응하는 양으로 표현된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "비페프루녹스 기재"는 하기 화학식의 화합물 7-[4-([1,1'-비페닐]-3-일메틸)-1-피페라지닐]-2(3H)-벤즈옥사졸론(INN 비페프루녹스)을 의미한다.



- <12>
- <13> 통상의 투여 용법은 0.05 내지 60mg의 비페프루녹스 기재에 상응하는 양의 범위이며; 용량은 부분적으로 CNS 상태의 중증도 및 환자의 다른 상태를 기준으로 하여 변할 수 있다.
- <14> 예를 들면, 비페프루녹스 화합물에 대한 적정 계획 용량 또는 유지 용량은 비페프루녹스 기재 10mg/일, 20mg/일, 30mg/일 또는 40mg/일에 상응하는 용량일 수 있다. 임상적 연구시, 비페프루녹스의 효능, 안전성 및 내성 프로파일은 이것이 정신분열증을 앓는 환자의 경우 치료 옵션으로서 사용하기에 효과적인 제제일 수 있음을 제시하고 있다. 효능, 안전성 및 내성 프로파일에도 불구하고, 비페프루녹스 치료는 치료의 개시 도중 역효과를 유발할 수 있으며, 이는 비페프루녹스 치료의 중단 및/또는 치료의 일관되지 못한 사용을 유도할 수 있다.
- <15> 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "비페프루녹스 화합물(들)"은 활성 화합물 7-[4-([1,1'-비페닐]-3-일메틸)-1-피페라지닐]-2(3H)-벤즈옥사졸론, 이의 N-옥사이드 및 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물과 수화물 및 염의 용매화물과 수화물을 의미한다. N-옥사이드가 비페프루녹스 화합물로서 사용되는 경우에, 양(mg)은 당해 분야의 숙련가가 옥사이드 부재하에 비페프루녹스 화합물에 대해 선택하는 양과 동일한 양이다. 또한, 비페프루녹스 또는 이의 N-옥사이드의 약제학적으로 허용되는 염은 당해 분야에 공지된 표준 방법을 사용하여, 예를 들면, 본 발명의 화합물과 적절한 산(예: 무기산 또는 유기산)을 혼합하여 수득할 수 있다.
- <16> 본 발명의 양태에 있어서, 하나 이상의 비페프루녹스 화합물은 비페프루녹스 메실레이트를 포함한다. 바람직하게는, 하나 이상의 비페프루녹스 화합물은 비페프루녹스 메실레이트이다. 비페프루녹스 메실레이트는  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  및  $\delta$  결정성 폴리모프 형태, 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 비페프루녹스 화합물은  $\alpha$  및  $\gamma$  폴리모프 형태로부터 선택되는 하나 이상의 폴리모프 형태를 포함한다.
- <17> 본 발명의 기술에 따르는  $\alpha$  비페프루녹스 메실레이트의 결정성 폴리모프 형태(이는 바람직한 폴리모프 형태이다)는 적어도 제WO 2005/016898호에 기술된 바와 같은 물리화학적 파라미터에 의해 정의된다.
- <18> 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "적정 계획"은 부분적으로 목표 용량 및/또는 유지 용량을 기준으로 하는, 일정 기간 동안 약제학적으로 활성인 제제의 투여 용법을 의미한다. 하나 이상의 양태에 있어서, 목표 용량 및/또는 유지 용량은 비페프루녹스 기재 10mg/일 이상, 20mg/일 이상, 30mg/일 이상 또는 40mg/일 이상, 예를 들면, 비페프루녹스 기재 10mg/일, 20mg/일, 30mg/일 또는 40mg/일에 상응하는 용량일 수 있다. 특히, 목표 용량은 하나 이상의 비페프루녹스 화합물 20mg/일이다. 다른 양태로, 목표 용량은 하나 이상의 비페프루녹스 화합물 40mg/일이다. 예를 들면, 조성물의 다수의 단위 용량 형태로 투여되는 비페프루녹스 화합물은 연속되는 6 내지 14일, 예를 들면, 6 내지 10일 및 또한, 예를 들면, 6 내지 8일, 특히 7일로부터 선택된 기간에 걸쳐 이루어질 수 있다. 또한, 당해 기간은 하루가 아닌 다른 시간 부분, 예를 들면, 2 또는 3일 부분으로 나눌 수



있다. 그 경우에, 비페프루녹스 화합물의 동일한 단위 용량은 매일 시간 부분내에서 투여될 수 있으며, 이때 투여는 1일 1회 전 용량 뿐만 아니라, 예를 들면, 1일 2회 용량의 반일 수 있다. 적정 계획이 계속되는 기간은 부분적으로 적정이 개시되는 최저 용량으로 인하여, 임상적으로 허용된다고 여겨지는 증가량 및 목표 용량 및/또는 유지 용량으로 존재할 수 있으며; 예를 들면, 적정 계획은 보다 긴 날 수(예: 14일)에 걸쳐 계속될 수 있고, 보다 단기간 동안(예: 6 또는 7일) 계속될 수 있다. 따라서, 본 발명의 양태는 시간 부분의 수가 6회 이상이고, 적정 기간은 각각 6, 12 또는 18일 이상인 적정 계획이다. 다른 양태는 시간 부분의 수가 7회 이상이고, 각각 7, 14 또는 21일 이상의 적정 기간을 갖는 적정 계획에 관한 것이다. 각 단위 용량에서 비페프루녹스 화합물의 농도 또는 양은 목표 용량 및/또는 유지 용량에 이를 때 까지 후속 적정 계획에 걸쳐 점진적으로 증가된다. 또한, 단위 용량의 연속적인 농도 또는 양은 적정 도중 전체 적정 계획에 걸쳐, 단위 용량의 농도 또는 양에 있어서 전반적인 증가가 일어나도록 제시될 수 있다. 예를 들면, 유지 단위 용량이 투여되기 전에, 처음 단위 용량 대 마지막 단위 용량을 비교해 보면, 투여되는 비페프루녹스 화합물의 양에 있어서 증가가 존재한다.

- <19> 한 양태에 있어서, 조성물의 단위 용량은 각각 비페프루녹스 기재 약 0.05 내지 약 0.07mg, 약 0.07 내지 약 0.18mg, 약 0.18 내지 약 0.35mg, 약 0.35 내지 약 0.70mg, 약 0.70 내지 약 1.4mg, 약 1.4 내지 약 3.5mg, 약 3.5 내지 약 7.0mg, 약 7 내지 약 14mg 및 약 14 내지 약 28mg에 상응하는 단일 농도 용량으로부터 선택된다. 각각의 단위 용량의 상이한 농도를 선택하는 경우에, 농도는 상기 제시된 그룹내에서 후속 농도일 수 있다.
- <20> 다른 양태에 있어서, 조성물의 단위 용량은 각각 약 0.0550 내지 약 0.0675mg, 약 0.10 내지 약 0.15mg, 약 0.20 내지 약 0.30mg, 약 0.4 내지 약 0.6mg, 약 0.8 내지 약 1.2mg, 약 1.5 내지 약 2.5mg, 약 4.0 내지 약 6.0mg, 약 8 내지 약 12mg 및 약 15 내지 약 25mg의 비페프루녹스 화합물로부터 선택된다. 각각의 단위 용량의 상이한 농도를 선택하는 경우에, 농도는 상기 제시된 그룹내에서 후속 농도일 수 있다.
- <21> 적정 계획의 또 다른 양태에 있어서, 각각의 단위 용량의 농도 또는 양은 약 0.0625mg, 약 0.125mg, 약 0.25 내지 약 0.5mg, 약 1.0mg, 약 2.0mg, 약 5.0mg, 약 10mg 및 약 20mg의 비페프루녹스 기재에 상응하는 단일 농도 용량으로부터 선택될 수 있다.
- <22> 적정 계획내에서, 단위 용량은 앞의 용량의 약 1.5 내지 3배의 범위 및, 예를 들면, 앞의 용량의 약 2 내지 2.5배인 비페프루녹스 화합물의 양 또는 농도로 증가될 수 있다. 적정 계획의 처음 용량의 경우에, 앞의 용량은 없지만 적정 계획의 나머지의 용량은 있고, 고려하기 위해 앞의 용량이 이용가능하다.
- <23> 본 발명의 기술에서 제공되는 조성물 용법은, 예를 들면, 최종 및/또는 유지 용량에 이르기 위한 적정 계획을 위하여 정제의 형태인 다수의 단위 용량을 포함하는 키트의 형태일 수 있다. 본 발명은 또한 하나 이상의 비페프루녹스 화합물을 포함하는 다수의 조성물의 단위 용량을 포함하는 하나 이상의 중추신경계 상태의 치료를 용이하게 하기 위한 적정 계획용 키트에 관한 것으로, 이때 적정 계획에 걸쳐 단위 용량은 비페프루녹스 화합물의 양을 증가시킨다. 따라서, 한 양태는 6회 이상의 연속 단위 용량(이때, 각각의 단위 용량은 하나 이상의 비페프루녹스 화합물을 포함한다)을 포함하는 적정 키트에 관한 것으로, 이때 단위 용량은 전체 적정 기간에 걸쳐 농도가 증가된다. 각 단위 용량의 농도 또는 양은 상기 제시된 상이한 농도의 그룹으로부터 선택될 수 있다. 다른 양태에 있어서, 키트의 적정 기간은 6회 이상의 시간 부분으로 나누어진다(상기 정의한 바와 같음).
- <24> 상기 기술된 바와 같은 키트는 패키지 형태, 예를 들면, 블리스터 패키지(이때, 패키지는 다수의 정제를 포함하며, 예를 들면, 각각의 정제는 다른 정제와는 상이한 용량을 갖고, 또한, 예를 들면, 연속적인 농도 및/또는 연속적인 일 수를 나타내기 위해 정제에 인접하게 배치된 표시를 갖는다)의 형태일 수 있다.
- <25> 다른 양태에 있어서, 키트는 각각의 단위 용량을 형성하기 위하여 다수의 캡슐, 과립 에어로졸, 좌제 및/또는 현탁액을 포함하는 패키지의 형태일 수 있다. 이러한 용량 형태는 불활성의 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체 및/또는 약제학적으로 허용되는 성분과 함께, 비페프루녹스 화합물의 폴리모프 형태(예:  $\alpha$ ,  $\gamma$  및/또는  $\delta$ 의 비페프루녹스 메실레이트)를 개별적으로 또는 함께 혼합하여 제조할 수 있다.
- <26> 본 기술의 조성물의 제조에 있어서, 활성 성분, 즉 비페프루녹스 화합물은 고체 분말 성분(예: 락토즈, 사카로즈, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로즈 유도체, 젤라틴) 또는 다른 적절한 성분 및, 붕해제와 윤활제(예: 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 왁스)와 함께 혼합할 수 있다. 그 다음에, 혼합물은 과립으로 가공하여, 정제, 및/또는 다른 공지된 약제학적 형태(예: 좌제 및/또는 현탁액)로 압착시킬 수 있다.
- <27> 본 발명의 활성 성분, 식물성 오일, 지방 또는 다른 적절한 연질 젤라틴 캡슐용 비히클을 포함하는 조성물을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 또한 제조할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 활성 성분의 과립을 함유할 수 있다.

경질 젤라틴 캡슐은 또한 고체 분말 성분(예: 락토즈, 사카로즈, 소르비톨, 만니톨, 감자 전분, 옥수수 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로즈 유도체 또는 젤라틴)과 함께 활성 성분을 함유할 수 있다.

- <28> 또한, 본 기술의 조성물은 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함할 수 있다. 적절한 부형제의 비-제한적 예로는 현탁제(예: 고무, 크산탄, 셀룰로즈 및 당), 보습제(예: 소르비톨), 가용화제(예: 에탄올, 물, PEG 및 프로필렌 글리콜), 계면 활성제(예: 나트륨 라우릴 설페이트, Spans, Tweens 및 세틸 피리딘), 보존제, 산화 방지제(예: 파라벤 및 비타민 E와 C), 항-점결제(anti-caking agent), 피복제, 킬레이트화제(예: EDTA), 안정화제, 향미생물제, 향진균제 또는 항세균제(예: 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산), 등장성 제제(예: 당, 염화나트륨), 농후화제(예: 메틸 셀룰로즈), 향미제(예: 초콜레이트, 탈만틴, 아스파르탐, 루트 비어(root beer) 또는 수박이나, pH 7 내지 9에서 안정한 다른 향료), 소포제(예: 시메티콘, Mylicon®), 봉해제, 유동 보조제, 윤활제, 보조제, 착색제, 희석제, 습윤제, 보존제, 담체, 결합제(예: 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 다른 셀룰로즈 물질 및 전분), 희석제(예: 락토즈 및 다른 당, 전분, 인산이칼슘 및 셀룰로즈 물질), 봉해제(예: 전분 중합체 및 셀룰로즈 물질), 활택제 및 수불용성 또는 수용성 윤활제나 윤활성 제제가 포함된다.
- <29> 활성 성분은 제형을 형성하기 위하여 혼합하기 전에, 다른 비-활성 성분과 별도로 예비혼합할 수 있다. 활성 성분은 또한 제형을 형성하기 위하여 비-활성 성분과 혼합하기 전에, 서로 혼합할 수 있다.
- <30> 예와 다른 것 또는 달리 제시되는 경우에, 본 명세서 및 청구의 범위에 사용된 성분의 양을 나타내는 모든 수 및 반응 조건 등은 모든 경우에 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 달리 제시되지 않는 한, 하기의 명세서 및 첨부된 청구의 범위에 제시된 수치 파라미터는 본 명세서에서 수득하고자 하는 바람직한 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 아주 최소한으로, 그리고 청구 범위에 상응하는 내용의 출원을 제한하고자 하는 시도로서가 아니라, 각 수치 파라미터는 다수의 중요한 수치 및 통상 수행되는 접근의 측면으로 간주되어야 한다.
- <31> 광범위하게 제시된 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 예로 제시된 수치값은 가능한 자세하게 보고되었다. 그러나, 수치값은 본래 이들 각각의 시험 측정에서 발견되는 표준편차로부터 기인하는 특정 오차를 반드시 포함한다. 하기의 실시예로서 결과적으로 범위를 제한함이 없이 본 발명을 설명하고자 한다.

**실시예**

- <32> 실시예 1: 물질 및 방법
- <33> 비페프루녹스 메실레이트의 알파 폴리모프 형태는 제W02005/16898호에 기술된 바와 같이 제조한다. 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 미세결정성 셀룰로즈 및 락토즈 일수화물이 통상 시판중인 공급원으로부터 유용하게 약제학적 등급으로 사용된다.
- <34> 실시예 2: 10mg 정제의 제조
- <35> 농도가 10mg인 정제는 하기의 방법에 따라 제조한다(모든 농도에 대해 필요한 양은 하기 표에 제시되어 있다).
- <36> 미세결정성 셀룰로즈를 빈 혼합기(bin blender) A에 가하고, 분배시키기 위하여 5분 동안 혼합한다. 물을 빈 혼합기 B로 옮기고, 분배시키기 위하여 5분 동안 혼합한다. 하기의 성분을 빈 혼합기 B에 가하고, 25 내지 35분 동안 혼합한다; 락토즈 일수화물 비페프루녹스 메실레이트 1/2 부분, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 락토즈 일수화물 나머지 1/2.
- <37> 과립화는 0.6mm 체 또는 0.8mm 체가 장착된 원추형 체를 사용하는 회전식 임펠러-스크리닝 분쇄기에 의해 분쇄/탈-응집시킨다. 과립을 빈 혼합기 A로 옮긴다. 빈 혼합기 A에, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 콜로이드성 이산화규소(단지 20mg만)를 가하고, #20 메시를 통해 체질한다. 과립을 10 내지 25분의 목표 동안 6 내지 8 rpm에서 혼합한다.
- <38> 과립을 회전식 타정기에서 압착시키고, 적절한 용기에 수거한다.
- <39> 코어 정제를 천공된 피복 팬에 부하한다. 충분한 Opadry II 필름 피복 현탁액을 가하여 약 3.5%의 코어 중량을 수득한다. 정제를 적절한 용기로 적재하지 않는다.



표 1

성분	150kg 배치당 양 (kg)						
	1,250,000 (0.25 mg)	1,000,000 (0.5 mg)	833,333 (1.0 mg)	833,333 (2.0 mg)	714,285 (5.0mg)	625,000 (10 mg)	555,556 (20 mg)
이론적 수율 (정제 농도)							
비페프루녹스 메실레이트	0.390	0.625	1.04	2.08	4.46	7.80	13.9
락토즈 일수화물	128.0	128.2	127.6	126.8	124.6	121.8	116.0
미세결정성 셀룰로즈	18.6	18.1	18.3	18.2	17.9	17.4	16.6
나트륨 전분 글리콜레이트	0.750	0.750	0.750	0.750	0.750	0.750	0.750
나트륨 스테아릴 푸마레이트	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
콜로이드성 이산화규소	-	-	-	-	-	-	0.59
Opadry II HP White 85F18422	7.88	-	-	-	7.93	-	-
Opadry II HP Pink 85F24345	-	7.95	-	-	-	-	-
Opadry II HP Yellow 85F22185	-	-	7.88	-	-	-	-
Opadry II Blue 85F20635	-	-	-	7.88	-	-	7.92
Opadry II Beige 85F27126	-	-	-	-	-	7.88	-
정제수	44.7	45.0	44.7	44.7	44.9	44.7	44.9

<40>

농도가 0.25mg/정제, 0.5mg/정제, 1.0mg/정제, 2.0mg/정제, 5.0mg/정제 및 20mg/정제인 정제는 동일한 최종 증량에 맞추도록 락토즈 일수화물 및/또는 미세결정성 셀룰로즈의 양으로 보충하면서 비페프루녹스 메실레이트의 양을 감소 또는 증가시켜 상응하는 방식으로 제조하며, 상이한 피복 성분이 모든 정제 농도에 대해 상이한 색을 수득하기 위하여 사용됨을 이해해야 한다(참조: 표 1).

<42>

실시예 3: 임상적 연구

<43>

이 연구는 정신분열증을 가진 개체에서 비페프루녹스 화합물의 안전성 및 내성의 랜덤화되고, 이중-맹검, 위약-조정, 연속적 패널, 신속한 적정 연구를 나타낸다. 특히, 이 연구는 비페프루녹스를 정신분열증 및 정신분열증 동 개체에 40mg/일의 치료학적 용량으로 신속한 적정 후에, 안전성, 내성 및 효능을 평가한다. 적당한 개체를 스크리닝 기간의 개시시 입원시키고, 단일-맹검 위약 수행 기간(single-blind placebo run-in period)(-7 내지 -1일)에 도입시켜 비페프루녹스 적정 전에 7-일째 항정신병 약제-부재 범위에 이르도록 보장한다. 그 다음에, 개체에 40mg/일의 높게 제안된 치료학적 용량을 사용하면서, 0.25mg의 초기 비페프루녹스 개시 용량에서 신속한 적정을 개시한다. 두 적정 계획은 연속적인 순서로 평가하며, 적정 기간은 적정 계획(1일째 내지 6일째 또는 7일째)에 따라 6 내지 7일을 지속한다.

<44>

적정 계획에 각각 제시된 용량을 1일 1회(QD)에 이어서, 다음 날은 더 높은 용량으로 투여한다. 개체가 제시된 용량에 내성이 없다면, 개체는 용량을 다음 수준으로 증가시키기 전에 특별히 1일 동안 동일한 용량을 반복하도록 한다. 그러나, 단지 1회 반복 용량만이 전체 적정 기간 동안 허용된다. 40mg/일의 높게 제안된 용량에 이르면, 개체에 이 용량에 대해 3-일 유지 기간을 갖게 한다. 최종 평가는 마지막 유지 기간 용량 후인 날에 수행하고, 검토(follow-up) 평가는 연구 치료의 마지막 용량 3일 후 수행한다.

<45>

효능 평가(즉, 정신분열증(PANSS) 및 CGI-S(Clinical Global Impression-Severity)의 포지티브 및 네가티브 증상은 스크리닝 시 1일째 및 최종 평가시 CGI-I(Clinical Global Impression-Improvement)을 수행한다)는 단지 최종 평가시 수행한다. 안전성은 신체검사, 바이탈 사인, 역효과(AEs), 수반되는 약제, 임상적 실험실

평가, 12-심전도유도(ECGs), 심슨-앵거스 스케일(SAS; Simpson-Angus Scale) 스코어 및 반스 아카티시아 스케일(BAS; Barnes Akathisia Scale) 스코어의 평가에 의해 연구를 통해 모니터링한다. 치료 단계는 검토 평가를 포함하여, 대략 2주 지속한다. 개체는 치료후 검토 평가가 완결될 때 까지 또는 이들의 상태가 임상적으로 안정화될 때 까지 입원시킨 채로 둔다.

- <46> 연구는 개체 20명(패널당 10명의 개체)을 포함하도록 계획한다. 27명의 개체를 스크리닝하고, 18명을 랜덤화한다(적정 계획 1에서는 비페프루녹스에 대해 7명 및 위약에 대해 1명, 적정 계획 2c에서는 비페프루녹스에 대해 8 및 위약에 대해 2명으로 함). 패널당 10명의 개체를 초기에 계획된 바와 같이 이용한다. 그러나, 2명의 개체는 연구의 개시 전에 처음 패널에서 제외시킨다. 또한, 연구를 18명의 개체에 대해 진행한다.
- <47> 18 내지 55세인 남성 및 여성은 정신분열증 장애(295.10, 295.20, 295.30, 295.60 및 295.90) 또는 정신분열정동 장애(295.70)의 정신적 장애의 진단 및 통계학적 매뉴얼(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition, Text Revised(DSM-IV TR) diagnosis)에 충족된다.
- <48> 비페프루녹스는 하기의 적정 계획에 따라 총 하루 용량이 0.25 내지 40mg인 경구 투여되는 정제이다:

**표 2**

적정 계획	일						
	1	2	3	4	5	6	7
1	0.25 mg	1 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	N/A
2c	0.25 mg	0.5 mg	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg

- <49>
- <50> 비페프루녹스 정제에 상응하는 위약 정제를 시험 제품이 투여되는 경우와 동일한 투여 용법을 사용하여 경구 투여한다.
- <51> 효능 결과: 이 연구에 사용되는 치료 기간의 단기 지속기간으로 인하여, PANSS 총 스코어, CGI-S 및 CGI-I 스코어에 의해 측정되는 정신분열증 증상의 중증도 및 PANSS 총 스코어를 기본으로 하는 반응자 속도를 개선하는 측면에서 위약에 대한 비페프루녹스 치료의 이점은 거의 없다.
- <52> 안전성 결과: 적정 계획 1 동안에 관찰되는 불내성(intolerability)의 일시적 양상은 연구자가 개체중 두 번째 패널에 대해 덜 공격적인 적정 계획을 제시하도록 유도한다. 다른 적정 계획, 즉 2a, 2b 및 2d(각각 0.25mg 내지 2mg 내지 10mg, 및 0.25mg 내지 1mg의 용량으로 점프하면서)는 내성 데이터를 기준으로 하여 최적이 아니다. 따라서, 보다 길고 더 보존적인 적정 계획인 적정 계획 2c가 개체의 두 번째 패널에 대해 선택된다. 적정 계획 2c의 선택은 적정 계획 1 동안 관찰되는 AE를 감소시키는 것으로 나타났으며, 이는 6-일 적정 계획이 아닌 7-일을 사용하여 0.25 내지 10mg 및 이어서, 40mg 용량까지 보다 점차적인 증가에 따른 이점을 나타낸다.
- <53> 적정 계획 1에서 비페프루녹스 그룹의 모든 개체는 긴급한 역효과 치료(TEAE; treatment of emergent adverse event)가 하나 이상 보고되었다. 역효과는 대부분 통상 0.25 내지 10mg 용량 수준, 특히 5mg 용량에서 보고되었다. 가장 통상적으로 관찰된 TEAE는 신경계 장애(졸림, 현기증, 두통 NOS 및 보행이상 NOS) 및 위장 장애(구역 및 구토)이다. 그러나, 기립성 저혈압이 1, 5, 10 및 40mg 용량 수준에서 또한 보고되었다. 20mg 용량 수준에서는 TEAE가 발생되지 않는다. 적정 계획 1에서 비페프루녹스를 투여받은 모든 개체는 연구 치료에 관련된 1회 이상의 TEAE를 갖는 것으로 여겨지며, 신경계에서 발생하는 모든 TEAE는 연구 치료에 관련되는 것으로 여겨진다. 적정 계획 1에서 비페프루녹스를 투여받은 3명의 개체는 심각한 것으로 여겨지는 TEAE가 보고되었으며, 가장 통상적으로 보고되는 경우는 신경계에서 발생된다. 기립성 저혈압, 구역, 구토 NOS 및 경직의 심한 TEAE가 보고되었다. 모든 심각한 TEAE는 1, 5 및 10mg 용량 수준에서 발생된다.
- <54> 적정 계획 1에서 비페프루녹스를 투여받은 2명의 개체는 관련 AE와 동일한 날에 바이탈 사인 이상을 갖는다(현기증 또는 기립성 저혈압). 혈압 및 심장 박동수의 변화는 연구로부터 개체의 용량 수준의 재도전 및/또는 중단을 유도하는 현기증 및 기립성 저혈압의 TEAE와 관련이 있으며, 두통 BOS, 구역 및 졸림의 TEAE도 또한 재도전 및/또는 중단과 통상 관련이 있다. 3명의 개체(개체중 1명은 남성이고, 두명은 여성)가 연구 치료의 중단을 유도하는 TEAE를 경험하며, 모든 개체는 연구 치료와 관련된 TEAE를 보고하고 있으며, 3명의 개체중 2명은 용량 수준의 재도전이 필요하다. 재도전은 보다 높은 용량으로 적정을 수행하는 이들 개체 모두에 대해 성공적이지만, 이들은 추가의 TEAE로 인하여 실제로 중단되었다.
- <55> 적정 계획 2c에서 비페프루녹스 그룹인 모든 개체는 하나 이상의 TEAE가 보고되었다. 10mg 용량에서 역효과가

거의 보고되지 않았음에도 불구하고, 역효과는 모든 용량 수준에서 보고되었다. 적정 계획 1에서보다 더 많은 환자에게 40mg 용량 이하로 걱정하는 경우에, 더 많은 AE가 적정 계획 2c에서 40mg 용량 수준에서 보고되었다. 가장 통상적으로 관찰된 TEAE는 신경계 장애(현기증, 두통 NOS 및 졸림) 및 위장 장애(소화불량 및 구역)이다. 적정 계획 2c에서 비페프루녹스를 투여받은 8명의 개체중 6명은 연구 치료와 관련된 TEAE를 갖는 것으로 여겨지며, 가장 통상적으로 보고된 경우는 신경계에서 발생된다. 적정 계획 1과는 대조적으로, 연구 치료와 관련된 것으로 여겨지는 졸림의 경우가 보다 소수의 개체에서 보고되었으며, 식욕부진, 보행이상 NOS 또는 기립성 저혈압의 TEAE는 보고되지 않았다. 적정 계획 2c에서 비페프루녹스를 투여받은 3명의 개체는 심한 것으로 여겨지는 TEAE가 보고되었다. 3명의 개체 모두는 현기증의 심한 TEAE가 보고되었고, 창백의 심한 TEAE는 1명의 개체에서 보고되었다. 모든 심한 TEAE는 2mg 및 5mg 용량 수준에서 발생된다. 적정 계획 2c에서 위약을 투여받은 1명의 개체는 심각한 역효과(SAE)(안면 손상)가 보고되었다.

<56> 적정 계획 2c에서 비페프루녹스를 투여받은 4명의 개체는 현기증의 AE와 동일한 날에 바이탈 사인 이상을 갖는다. 혈압 및 심장 박동수의 변화는 연구로부터 개체의 용량 수준의 재도전 및/또는 중단을 유도하는 현기증의 TEAE와 관련이 있다. 한 여성 개체는 연구 치료의 중단을 유도하고, 용량 수준의 재도전이 요구되는 (연구 치료와 관련된) 현기증의 TEAE를 경험한다. 추가로 2명의 개체는 용량 수준의 재도전이 필요하고, 이어서 40mg의 최대 용량까지 적정 계획을 완결한다. 그러나, 전반적으로, 적정 계획 2c에서 바이탈 사인 이상(AE 및 두드러진 이상 결과와 같은)을 갖는 더 많은 개체가 적정 계획 1에서보다 40mg 용량 수준까지 걱정을 완결한다.

<57> 비페프루녹스의 적정 계획은 BAS, SAS, ECG 또는 임상적 실험실 평가에 대해 어떠한 영향도 갖지 않는 것으로 나타났다. 신체검사에서 주시된 변화중 어떠한 것도 각각의 계획에서 임상적으로 의미있는 것으로 판단되지 않는다.

<58> 적정 계획 1에서 개체에 0.25, 1, 5, 10, 20 및 40mg의 용량으로 6일 연속해서 비페프루녹스를 투여한다. 이러한 적정 계획에서, 대부분의 AE는 0.25 내지 10mg 용량 범위에서 발생된다. 10mg 용량에 이르면, 20 내지 40mg 로의 하루 증가에 대해 내성이 우수하다. 적정 계획 2c는 0.25, 0.5, 2, 5, 10, 20 및 40mg 비페프루녹스로 7일 연속해서 개체에 투여하면서, 10mg 수준까지 보다 느린 걱정을 한다. 이러한 보다 길고 보다 보존적인 적정 계획으로 불내성 효과로 인한 연구로부터의 보다 낮은 회피를 발생시키며, 적정 계획 1 동안 관찰된 AE를 감소시키는 것으로 나타났다. 노출은 대사물질에 대한 두 계획 사이에서 필적할 만한 반면에, 비페프루녹스 노출은 최종 연구 일에 적정 계획 1보다 적정 계획 2c에서 대략 1.3 내지 1.5배 더 높다. 이 연구 결과는 일반적으로 7일에 걸친 0.25 내지 40mg의 비페프루녹스 걱정이 6-일에 걸친 적정보다 내성이 더 우수함을 나타낸다. 그러나, 이 연구의 최종 유지 용량은 40mg이고, 적정 계획, 즉 6 내지 7일은 부분적으로 이 마지막 유지 용량 수준을 기준으로 함을 주지해야 한다.